

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ** № 10 2014  
**ИССЛЕДОВАНИЯ** Часть 5  
Научный журнал

---

Электронная версия  
[www.fr.rae.ru](http://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

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

**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.*

Подписано в печать 13.11.2014

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. 28,25.  
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/10  
Подписной индекс  
33297

**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 Казимилова 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. (Дмитровград)  
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)

**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)

**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 Гаджихмедов 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)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

---

# THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 10 2014  
Part 5  
Scientific journal

---

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site [www.fr.rae.ru](http://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)

### *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)

### *Chemical sciences*

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

### *Foreign members of an editorial board*

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

### *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)

### *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)

### *Geologo-mineralogical sciences*

Lebedev V.I. (Kyzyl)

### *Physical and mathematical sciences*

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

## СОДЕРЖАНИЕ

**Медицинские науки**

ГИСТОПЛАНИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АСЕПТИЧЕСКОГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ РЕГИОНАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ <i>Алексеева Н.Т.</i> .....	817
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЛЕГКИХ <i>Басова Л.А., Карякина О.Е., Мартынова Н.А.</i> .....	822
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ <i>Борисенко Н.А., Селицкая О.В., Филимонова Л.А., Харьков Е.И., Яскевич Р.А., Чупахина В.А.</i> .....	827
КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА <i>Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Бриль Г.Е.</i> .....	831
КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ЖИДКОСТИ ДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГИНГИВИТА <i>Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Бриль Г.Е., Постнов Д.Э.</i> .....	837
РАСЧЕТНЫЙ СПОСОБ УСТАНОВЛЕНИЯ ДАВНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КРОВОПОДТЕКА НА ОСНОВЕ ЦИФРОВОЙ ФОРМАЛИЗАЦИИ ЕГО ЦВЕТА <i>Вавилов А.Ю., Литвинов А.В., Чирков С.В.</i> .....	843
РОЛЬ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ СЕТЧАТКИ <i>Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Жданкина А.А., Герасимов А.В., Аникина Е.Ю., Свердева Ю.О.</i> .....	847
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПРИ КАРИЕСЕ В СИСТЕМЕ ОМС <i>Вирабов К.С.</i> .....	851
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОСТОЯНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ <i>Вирясов А.В., Колпакова Н.А., Горелик С.Г., Белоусов П.Н.</i> .....	855
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В УСЛОВИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОГО И ЧАСТНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ <i>Вирясов А.В., Куницына Н.М.</i> .....	859
УРОВЕНЬ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ВРАЧЕЙ ПО ПРОБЛЕМЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ <i>Вирясов А.В., Новикова А.С., Шагинян Г.Г., Щербакова С.А., Гурко Г.И.</i> .....	863

О ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦВЕТА КРОВОПОДТЕКА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДАВНОСТИ ЕГО ОБРАЗОВАНИЯ <i>Витер В.И., Литвинов А.В., Чирков С.В.</i> .....	869
УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИНЕАЛОЦИТОВ С ПРИЗНАКАМИ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС И ПОЛЁВОК ПРИ СТРЕССЕ <i>Герасимов А.В., Костюченко В.П., Кравченко Л.Б., Логвинов С.В., Потапов А.В., Варакута Е.Ю., Аникина Е.Ю.</i> .....	873
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОДОСЛОВНЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ВЕГЕТАТИВНОЙ КОНСТИТУЦИИ <i>Исмагилов М.Ф., Галиуллин А.Н., Исмагилов Ш.М., Гилялов М.Н., Хабибуллина Р.Х.</i> .....	878
ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ГЕПАТИТОВ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА <i>Калинина З.П., Мовчан К.Н., Дарьина М.Г., Техова И.Г., Захватова А.С., Мамичева О.Ю., Русакевич К.И.</i> .....	882
ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ <i>Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Ещина И.М.</i> .....	888
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ <i>Кизименко Н.Н., Болотова Е.В., Литвиненко Е.А.</i> .....	893
РОЛЬ КИНЕЗИ- И ФИТОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ <i>Кильдебекова Р.Н., Исангулова Э.А., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р.</i> .....	897
СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ НЕЧЕТКИХ РЕШАЮЩИХ ПРАВИЛ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА НА ОСНОВЕ МОДЕЛЕЙ СИСТЕМНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ <i>Кореневский Н.А., Лукашов М.И., Артеменко М.В., Азарков Н.М.</i> .....	901
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ИММУНОЭПИТОПНЫЙ АНАЛИЗ НУКЛЕОПРОТЕИНОВ СОВРЕМЕННЫХ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВИРУСОВ ГРИППА А И ДОНОРА АТТЕНУАЦИИ А/ЛЕНИНГРАД/134/17/57 (H2N2) ДЛЯ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ <i>Кореньков Д.А., Исакова-Сивак И.Н., Кузнецова В.А., Лосев И.В., Руденко Л.Г., Найхин А.Н.</i> .....	908
РЕЗЕРВЫ АДАПТАЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ <i>Курникова И.А., Кузнецова И.А., Сулейменов Е.А.</i> .....	913
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОЖИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ <i>Латий Г.А., Торнуев Ю.В., Креницына Ю.М., Никитюк Д.Б., Балахнин С.М., Колдышева Е.В., Манвелидзе Р.А., Сенчукова С.Р.</i> .....	920

ФОРМИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ОДНОГО ИЗ ЗВЕНЬЕВ СЛОЖНОГО ПАТОГЕНЕЗА СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ИНСУЛЬТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА <i>Луцкий М.А., Земсков А.М., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П.</i> .....	924
ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА <i>Лямина С.В., Малышев И.Ю.</i> .....	930
НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ТЕРРИТОРИИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В.</i> .....	936
МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В Г. УФЕ <i>Мухаметзянов А.М.</i> .....	941
АНТИТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА <i>Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Избаев Р.К.</i> .....	945
ИЗМЕНЕНИЯ В ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ <i>Патрухин А.П., Кирьянова В.В., Прощаев К.И., Бессарабов В.И.</i> .....	951
УРОВЕНЬ ОБМЕННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ <i>Пуликов А.С., Москаленко О.Л.</i> .....	955
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДНК-КОНЪЮГИРОВАННЫХ ФОРМ ДОКСОРУБИЦИНА И ЦИСПЛАТИНА ПРИ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ У КРЫС <i>Пятаев Н.А., Минаева О.В., Зырняева Н.Н., Кокорев А.В., Гуревич К.Г., Заборовский А.В., Щукин С.А.</i> .....	959
ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ <i>Размахнина О.А.</i> .....	964
ПРОБЛЕМА КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПРИМОРСКОГО КРАЯ <i>Смольянинова Е.Н., Просалова В.С.</i> .....	968
БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА <i>Старикова И.В., Попова А.Н., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М.</i> .....	973
ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНДЕФИЦИТ В СТРУКТУРЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ <i>Сулейменов Е.А., Евстигина К.А.</i> .....	978
ВОСПРИЯТИЕ ПОЖИЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ МЕДИЦИНСКИХ СЛУЖБ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОМОБИЛЬНОСТИ <i>Ткачев П.В., Фесенко В.В.</i> .....	982

---

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ ПО ПОВОДУ РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РЕАБИЛИТАЦИИ И БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОМОБИЛЬНОСТИ <i>Ткачев П.В., Фесенко В.В., Гурко Г.И., Новикова А.С.</i> .....	987
ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА В ОРГАНАХ КРЫС НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ $CCl_4$ <i>Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А.</i> .....	993
ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ ВЕТЕРАНОВ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Янтимирова Р.А., Наймушина А.Г.</i> .....	999
<b>Научные обзоры</b>	
ОСТЕОТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ <i>Дохов М.М., Барабаи А.П.</i> .....	1002
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОГО И ТИРЕОИДНОГО ЭНДОКРИННЫХ ЗВЕНЬЕВ В ОТВЕТ НА СТРЕССОВЫЕ ФАКТОРЫ <i>Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Лупачев В.В.</i> .....	1010
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ .....	

---

**CONTENTS**
**Medical sciences**

HISTOPLANIMETRIC CHARACTERISTICS OF ASEPTIC WOUND BY DIFFERENT METHODS OF REGIONAL IMPACT <i>Alekseeva N.T.</i> .....	817
PROGNOSING OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER LUNGS SURGERY <i>Basova L.A., Karyakina O.E., Martynova N.A.</i> .....	822
APPROACHES TO TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH GOUT WITH COMORBID DISORDERS <i>Borisenko N.A., Selitskaya O.V., Filimonova L.A., Kharkov E.I., Yaskevich R.A., Chupakhina V.A.</i> .....	827
CRYSTALLOGRAPHIC STADIES IN EARLY DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES <i>Bulkina N.V., Podelinskaya V.T., Brill G.E.</i> .....	831
CRYSTALLIZATION OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN ASSESSMENT RESULTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED GINGIVITIS <i>Bulkina N.V., Podelinskaya V.T., Brill G.E., Postnov D.E.</i> .....	837
THE WAY OF THE ESTABLISHMENT OF PRESCRIPTION OF FORMATION OF THE BRUISE BASED ON DIGITAL FORMALIZATION OF ITS COLOR <i>Vavilov A.Y., Litvinov A.V., Chirkov S.V.</i> .....	843
THE ROLE OF VASCULAR CHANGES FROM PHOTOINDUCED RETINAL DAMAGE <i>Varakuta E.Y., Logvinov S.V., Potapov A.V., Zhdankina A.A., Gerasimov A.V., Anikina E.Y., Sverdeva Y.O.</i> .....	847
THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF DENTAL CARE TO CHILDREN IN DENTAL CARIES AT THE SYSTEM OF OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE <i>Virabov K.S.</i> .....	851
ACTUAL PROBLEM OF CONDITION EMOTIONAL AND PSYCHOLOGICAL STATUS IN THE ELDERLY AND OLDER AGE PATIENTS FROM THE URINE INCONTIENCE <i>Viryasov A.V., Kolpakova N.A., Gorelik S.G., Belousov P.N.</i> .....	855
OUT-PATIENT AND POLYCLINIC GERIATRIC HELP IN CONDITIONS OF THE STATE AND PRIVATE HEALTH CARE <i>Viryasov A.V., Kunitsyna N.M.</i> .....	859
DOCTORS' AWARENESS LEVEL OF THE PROBLEM OF URINE INCONTINENCE <i>Viryasov A.V., Novikova A.S., Shaginyan G.G., Scherbakova S.A., Gurko G.I.</i> .....	863
ABOUT POSSIBILITY OF THE QUANTITATIVE CHARACTERISTIC OF COLOURS OF THE BRUISE AT PRESCRIPTION DEFINITION OF ITS FORMATIONS <i>Viter V.I., Litvinov A.V., Chirkov S.V.</i> .....	869

ULTRASTRUCTURAL SPECIAL FEATURES OF PINEALOCYTES WITH THE SIGNS OF SECRETORY ACTIVITY IN RATS AND FIELD VOLES WITH THE STRESS <i>Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Kravchenko L.B., Logvinov S.V., Potapov A.V., Varakuta E.Y., Anikina E.Y.</i> .....	873
OCCURRENCE OF DISEASES AMONG PARENTAGE OF HEALTHY PEOPLE IN DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE STATE <i>Ismagilov M.F., Galiullin A.N., Ismagilov S.M., Gilyalov M.N., Khabibullina R.K.</i> .....	878
TO THE PREVENTION OF BLOOD-BORNE HEPATITIS IN HEALTH WORKERS IN HOSPITALS OF ST.PETERSBURG <i>Kalinina Z.P., Movchan K.N., Darina M.G., Tekhova I.G., Zakhvatova A.S., Mamicheva O.Y., Rusakevich K.I.</i> .....	882
DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OCCUPATIONAL NEUROINTOXICATIONS <i>Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lakhman O.L., Eschina I.M.</i> .....	888
COMPARATIVE EFFICACY OF RADIOLOGICAL METHODS USED FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE <i>Kizimenko N.N., Bolotova E.V., Litvinenko E.A.</i> .....	893
THE ROLE OF KINESI- AND PHYTOTHERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH GALLBLADDER DYSKINESIA <i>Kildebekova R.N., Isangulova E.A., Kudashkina N.V., Khasanova S.R.</i> .....	897
SYNTHESIS OF HYBRID FUZZY DECISION RULES FOR CLASSIFICATION OF CLINICAL VARIANTS OF CURRENT GENITAL HERPES MODEL-BASED SYSTEM INTERCONNECTIONS <i>Korenevskiy N.A., Lukashov M.I., Artemenko M.V., Agarkov N.M.</i> .....	901
COMPARATIVE IMMUNE EPITOPE ANALYSIS OF NUCLEOPROTEINS OF CURRENTLY CIRCULATING INFLUENZA A VIRUSES AND MASTER DONOR VIRUS A/LENINGRAD/134/17/57 (H2N2) FOR LIVE ATTENUATED INFLUENZA VACCINE <i>Korenkov D.A., Isakova-Sivak I.N., Kuznetsova V.A., Losev I.V., Rudenko L.G., Naykhin A.N.</i> .....	908
RESERVES OF ADAPTATION IN FORECASTING RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE <i>Kurnikova I.A., Kuznetsova I.A., Suleymenov Y.A.</i> .....	913
ELECTROPHYSIOLOGICAL SKIN PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE MANDIBLE <i>Lapiy G.A., Tornuev Y.V., Krinitsyna Y.M., Nikityuk D.B., Balakhnin S.M., Koldysheva E.V., Manvelidze R.A., Senchukova S.R.</i> .....	920
FORMATION OF OXIDATIVE STRESS, A COMPONENT OF THE COMPLEX PATHOGENESIS OF THE SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM – STROKE AND MULTIPLE SCLEROSIS <i>Lutskiy M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P.</i> .....	924

MACROPHAGE POLARIZATION IN THE MODERN CONCEPT OF IMMUNE RESPONSE DEVELOPMENT <i>Lyamina S.V., Malyshev I.Y.</i> .....	930
SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE FLOW OF ATOPIC DERMATITIS ON THE TERRITORY OF THE PENZA REGION <i>Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageykin A.V.</i> .....	936
MEDICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF DISABILITY DUE TO CEREBROVASCULAR DISEASES IN UFA <i>Mukhametzyanov A.M.</i> .....	941
ANTITOXIC CHARACTERISTICS OF PYRIMIDINE DERIVATIVES <i>Myshkin V.A., Enikeev D.A., Igbaev R.K.</i> .....	945
CHANGES IN CYTOKINE SYSTEM IN SERUM OF ELDERLY PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS <i>Patrukhin A.P., Kiryanova V.V., Proschaev K.I., Bessarabov V.I.</i> .....	951
LEVEL OF THE EXCHANGE-ENERGY PROCESSES IN YOUNG MEN IN URBAN TECHNOGENIC POLLUTION <i>Pulikov A.S., Moskalenko O.L.</i> .....	955
EFFICIENCY OF DNA-CONJUGATED FORMS OF DOXORUBICIN AND CISPLATIN IN RATS WITH CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA RS-1 <i>Pyataev N.A., Minaeva O.V., Zyrnyaeva N.N., Kokorev A.V., Gurevich K.G., Zaborovskiy A.V., Schukin S.A.</i> .....	959
THE ETIOLOGY OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN <i>Razmakhnina O.A.</i> .....	964
THE PROBLEM OF STAFFING THE HEALTH CARE SYSTEM AND WAYS OF ITS SOLUTION ON THE EXAMPLE OF PRIMORSKY REGION <i>Smolyaninova E.N., Prosalova V.S.</i> .....	968
BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL BLOOD COUNTS OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PARODONTITIS WITH METABOLIC SYNDROME <i>Starikova I.V., Popova A.N., Kraynov S.V., Chaplieva E.M.</i> .....	973
OLDER ANDROGEN DEFICIENCY IN THE STRUCTURE OF COMORBIDITY PATHOLOGY <i>Suleymenov E.A., Evstyagina K.A.</i> .....	978
PERCEPTION ELDERLY PATIENTS OF HEALTH SERVICES AT THE HYPOMOBILITY SYNDROME <i>Tkachyov P.V., Fesenko V.V.</i> .....	982
RESULTS OF SOCIOLOGICAL POLL OF PATIENTS CONCERNING VARIOUS ASPECTS OF APPLICATION OF TECHNICAL MEANS OF REHABILITATION AND BASIC THERAPY AT THE HYPOMOBILITY SYNDROME <i>Tkachev P.V., Fesenko V.V., Gurko G.I., Novikova A.S.</i> .....	987

---

DETECTION OF RAT INTERNAL ORGANS APOPTOSIS ACTIVITY BASED ON MODEL OF CCL <sub>4</sub> TOXIC EFFECTS <i>Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutelyan V.A.</i> .....	993
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

HEALTH-SAVING OF THE WORLD WAR II VETERANS LIVING IN THE SOUTH OF THE TYUMEN REGION <i>Yantimirova R.A., Naymushina A.G.</i> .....	999
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

**Scientific reviews**

OSTEOTOMIES IN THE TREATMENT OF HIP DYSPLASIA IN CHILDREN <i>Dokhov M.M., Barabash A.P.</i> .....	1002
------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

ENDOCRINE SYSTEM FUNCTIONAL CHANGES IN RESPONSE TO EXTREME ENVIRONMENT FACTORS <i>Kubasov R.V., Barachevskiy Y.E., Lupachev V.V.</i> .....	1010
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

<i>RULES FOR AUTHORS</i> .....	1015
--------------------------------	------

УДК 616-001.4 + 616-021.4

## ГИСТОПЛАНИМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АСЕПТИЧЕСКОГО РАНЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ РЕГИОНАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

**Алексеева Н.Т.**

*ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»,  
Воронеж, e-mail: alexeevant@list.ru*

Проведена гистопланметрическая характеристика асептического раневого процесса при региональном влиянии различных режимов магнитотерапии, светотерапии и обогащенной тромбоцитами плазмы крови, а также выявлены особенности морфофункциональной реакции тучных клеток в зоне раневого дефекта. Установлено, что вне зависимости от используемых видов воздействий скорость заживления раны демонстрирует тесные корреляционные зависимости с величинами индекса дегрануляции тучных клеток. Данная связь носит нелинейный характер, и для каждого вида регионального воздействия можно выделить оптимальные значения индекса дегрануляции, после достижения которого увеличения скорости заживления дефекта не происходит. Под влиянием обогащенной тромбоцитами плазмы крови и магнитотерапии повышение функциональной активности тучных клеток приводило к увеличению скорости сокращения площади раневого дефекта. Для светотерапии отмечалось сходство характера скорости изменения планметрических показателей и величины индекса дегрануляции, так же как, и для спонтанного течения раневого процесса, что обусловлено более поверхностным действием применяемого фактора. Обогащенная тромбоцитами плазма крови и магнитотерапия в большей степени стимулируют регенерационные процессы за счет повышения функциональной активности тучных клеток системного пула.

**Ключевые слова:** асептические раны, тучные клетки, магнитотерапия, светотерапия, обогащенная тромбоцитами плазма крови

## HISTOPLANIMETRIC CHARACTERISTICS OF ASEPTIC WOUND BY DIFFERENT METHODS OF REGIONAL IMPACT

**Alekseeva N.T.**

*Voronezh State Medical Academy, Voronezh, e-mail: alexeevant@list.ru*

Spend histo-planimetric characteristic aseptic wound healing process at the regional impact of different modes of magnetic therapy, light therapy and platelet-rich plasma, as well as the peculiarities of the morphological and functional response of mast cells in the area of the wound defect. It has been established that, regardless of the species used influences the rate of healing the wound shows a close correlation with the values of the index of mast cell degranulation. This relationship is not linear and for every kind of regional impacts can be identified the optimal values of the index of degranulation after which the increase in the rate of healing of the defect occurs. Under the influence of platelet-rich plasma and magnetic therapy increase the functional activity of mast cells leads to an increase in the rate of reduction of the area of the wound defect. For phototherapy noted the similarity rate of change of the nature and magnitude of planimetric indicators index degranulation, as well as for spontaneous wound process, due to a more superficial action of the applied factor. Platelet-rich blood plasma, and magneto largely stimulate regenerative processes by improving the functional activity of mast cell systemic pool.

**Keywords:** aseptic wounds, mast cells, magnetic therapy, light therapy, platelet-rich plasma of blood

Оптимизация регенерационного процесса представляет большой интерес как для фундаментальных исследований, так и для практической медицины (Нуззов Б.Г., 2012). Устранение раневого дефекта и ликвидация нарушения барьерной функции кожи, а также прогнозирование эффективности региональных методов воздействия являются основными направлениями при лечебных мероприятиях с целью восстановления целостности кожных покровов (Бабушкина И.В., 2013; Данилов Р.К., 2008).

Компенсаторно-приспособительные превращения, обеспечивающие купирование патологических процессов, требуют грамотной корректировки. При этом надо

учитывать морфологические особенности кожи и анализировать степень влияния хирургических мероприятий и региональной терапии на восстановительные процессы (Глухов А.А., 2010). Клиническая целесообразность должна базироваться на морфологических законах межклеточных взаимодействий (Быков В.Л., 1999). Конечный результат зависит не только от площади раны, силы патогенного воздействия, но и от грамотной координации процессов альтерации, экссудации и пролиферации в области кожных ран.

**Цель работы** – провести гистопланметрическую характеристику асептического раневого процесса при различных методах регионального воздействия.

### Материалы и методы исследования

Исследования проведены на 308 белых лабораторных крысах-самцах массой  $240 \pm 12,5$  г. Проведено три блока исследований течения раневого процесса в асептических ранах. Первый блок посвящен изучению процессов регенерации под воздействием различных режимов переменного магнитного поля (ПеМП). Второй блок направлен на изучение восстановления тканей под действием светотерапии (СТ) с заданными характеристиками. В третьем блоке оценивали процессы заживления под влиянием обогащенной тромбоцитами плазмы крови (ОТПК).

Для моделирования асептической раны под наркозом («Золитил-100» в дозе 8 мг/кг (согласно ин-

струкции производителя)) на выбритом от шерсти участке наружной поверхности средней трети бедра производили линейный разрез кожи, подкожной жировой клетчатки длиной 1,0 см. Рану закрывали давящей марлевой асептической повязкой; лечение начинали сразу после моделирования. Источником ПеМП выступал модифицированный аппарат магнитотерапии АМТ-01М. Величина индукции магнитного поля –  $10 \pm 2,5$  и  $30 \pm 2,5$  мТл. Форма тока – синусоидальная или пульсирующая с частотой 50 Гц. В первом экспериментальном блоке для оценки регенерации при заживлении асептических кожных ран под воздействием ПеМП животные были разделены на пять групп: одну контрольную и четыре опытные. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Таблица 1

Схема эксперимента для оценки регенерации при заживлении асептических кожных ран при воздействии ПеМП

Группа исследований	Количество животных	Характер и продолжительность воздействия
Контрольная	28	Магнитотерапия не проводилась
1 опытная	28	Синусоидальное ПеМП, 10 мТл, 10 мин
2 опытная	28	Синусоидальное ПеМП, 30 мТл, 10 мин
3 опытная	28	Пульсирующее ПеМП, 10 мТл, 10 мин
4 опытная	28	Пульсирующее ПеМП, 30 мТл, 10 мин

Во втором экспериментальном блоке по изучению регенерации при заживлении асептических ран на фоне светотерапии животные были разделены на три группы – контрольную и две опытные. Схема эксперимента представлена в табл. 2.

СТ раневой поверхности у экспериментальных животных проводилась с помощью аппарата «Биоптрон компакт» («Zepher», Швейцария) с диаметром светового фильтра 4 см. Воздействие на раневую по-

верхность проводилось на расстоянии 9–10 см под прямым углом падения луча.

В третьем экспериментальном блоке для изучения процессов регенерации при заживлении асептических кожных ран при использовании ОТПК после моделирования раневого дефекта животные были разделены на три группы: контрольную и две опытные. Схема эксперимента представлена в табл. 3.

Таблица 2

Схема эксперимента для оценки регенерации при заживлении асептических ран на фоне светотерапии

Группа исследований	Количество животных	Характер и продолжительность воздействия
Контрольная	28	Лечение не проводилось
1 опытная	28	Поляризованное облучение 1 раз в сутки в течение 8 минут
2 опытная	28	Поляризованное облучение 2 раза в сутки в течение 8 минут с интервалом 8 часов

Таблица 3

Схема эксперимента для оценки регенерации при заживлении асептических кожных ран под селективным воздействием ОТПК

Группы исследований	Количество животных	Характер воздействия
Контрольная	28	Дополнительное воздействие не проводилось
1 опытная	28	Гидроимпульсная санация
2 опытная	28	Нанесение ОТПК

В первой опытной группе проводили гидроимпульсную санацию (ГИС) дефекта тканей 0,9 % раствором хлорида натрия. Во второй опытной

группе на ткани наносили ОТПК. Для получения ОТПК из хвостовой вены каждого животного проводили забор 4 мл крови, которую центри-

фигуровали при 6000 оборотах в минуту, затем наносили на рану.

Для оценки эффективности применяемых методов регионального воздействия определяли скорость заживления кожных ран, расчет производили по формуле

$$Vs = So - Sn/n,$$

где  $So$  – исходная площадь раны;  $Sn$  – площадь ран в соответствующий экспериментальный срок;  $n$  – изучаемый экспериментальный срок. Проведение планметрического исследования осуществлялось по фотографиям экспериментальных ран в масштабе 1:1, с внесением в поле зрения эталонного объекта для верификации масштаба и последующего расчета пиксель/мм. После определения площади раны в пикселях, путем обводки с использованием инструмента «перо», выполнялся пересчет в  $mm^2$ .

Для забора гистологического материала животных выводили из эксперимента на 1, 3, 5, 7 сутки для оценки особенностей восстановления тканей в различные периоды регенерационного процесса. Полученный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине с последующим обезвоживанием и заливкой в парафин. Из парафиновых блоков приготавливали срезы толщиной 6–7 мкм, ориентированные строго вертикально и проходящие через все слои стенок и дна раны.

Для оценки реакции клеточного компонента в зоне раневого дефекта изучалась реакция тучноклеточной популяции. Тучные клетки подсчитывали в тканях, окружающих рану, с учетом общего числа и морфофункциональных типов при окраске толуидиновым синим при  $pH = 5,6$ . Плотность тучных клеток определяли с помощью светового микроскопа при увеличении  $40 \times 10$ . Подсчет клеток и их типирование проводили в 20 полях зрения с последующим пересчетом на единицу площади ( $S = 0,01 mm^2$ ).

Функциональную активность тучных клеток оценивали по индексу дегрануляции, который представляет собой отношение числа дегранулированных

клеток к общему числу анализируемых клеток, выраженное в процентах. Значение индекса дегрануляции в дальнейшем сравнивалось в экспериментальных и контрольных группах.

Для анализа данных использовались статистические пакеты Statistica 10.0 фирмы StatSoft. Статистическая обработка включала сравнение доли дегранулированных тучных клеток с помощью углового критерия Фишера, полученных средних значений скоростей заживления ран – с помощью непараметрического критерия U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, различия между группами признавались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для анализа взаимосвязи параметров использовались регрессионный и корреляционный анализы.

### Результаты исследования и их обсуждение

Скорость заживления раневого дефекта демонстрирует тесные корреляционные зависимости с величинами индекса дегрануляции ТК, так как развитие раневого процесса уже в начальной фазе сопровождается изменениями морфофункционального состояния клеток данного дифферона. Данная связь носит нелинейный характер и для каждого вида регионального воздействия можно выделить оптимальные значения индекса дегрануляции, после достижения которого увеличения скорости заживления дефекта не происходит. В асептических ранах под действием различных региональных факторов выявляется общая закономерность – увеличение скорости эпителизации при росте индекса дегрануляции, наиболее ярко эта зависимость выявляется при использовании ОТПК (рис. 1).

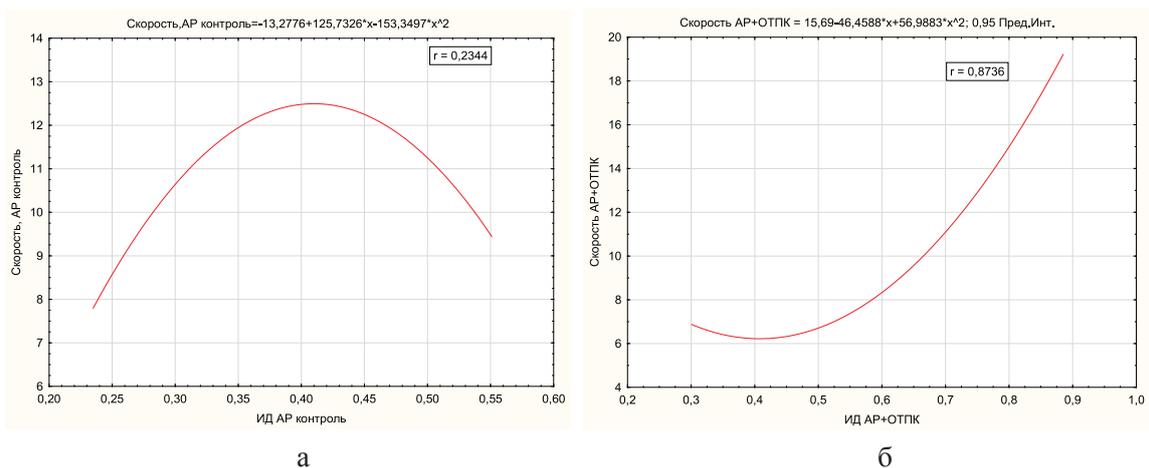


Рис. 1. Зависимость скорости заживления раневого дефекта от индекса дегрануляции в асептических ранах:  
а – контрольная группа; б – при региональном воздействии ОТПК

Вне зависимости от используемых видов воздействий отмечается повышение индекса дегрануляции, сопровождавшееся пропорциональным увеличением скорости

заживления раневого дефекта, что подтверждает данные (Клименко Н.А., 1995) о стимулирующем влиянии тучноклеточной популяции на репарацию, выражающемся

в модулирующем воздействии на клетки воспалительного ряда, а также в активиро-

ующем влиянии на фибробласты и, как следствие, на стимуляцию коллагеногенеза.

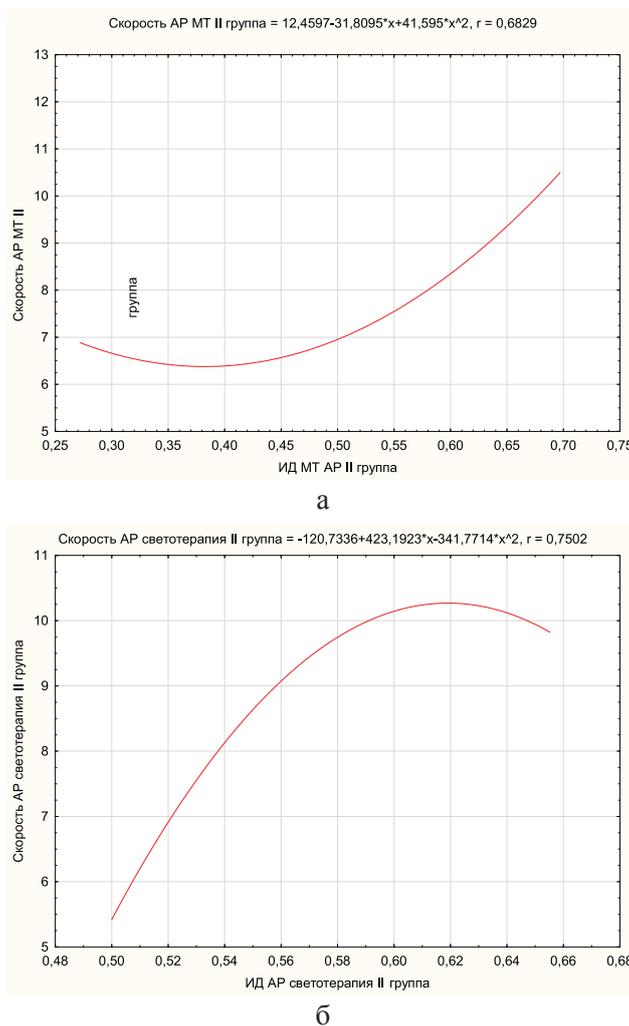


Рис. 2. Зависимость скорости заживления раневого дефекта от индекса дегрануляции в асептических ранах:  
а – при региональном воздействии магнитотерапии;  
б – при региональном воздействии светотерапии

При применении ОТПК и магнитотерапии увеличение индекса дегрануляции тучных клеток приводило к росту скорости сокращения площади раневого дефекта. Под воздействием светотерапии определялось наличие максимума скорости заживления, соответствующего индексу дегрануляции 62% после двукратного применения данного фактора, дальнейшее увеличение индекса дегрануляции не приводило к увеличению скорости заживления раневого дефекта.

В целом, для указанных значений индекса дегрануляции тучных клеток и при использовании магнитотерапии, и под воздействием ОТПК, отмечались близкие

значения скорости заживления раневого дефекта, но при указанных факторах наблюдалось резкое увеличение скорости эпителизации при дальнейшем повышении индекса дегрануляции тучных клеток, так при индексе дегрануляции, составляющем 85%, скорость достигала 18 мм<sup>2</sup>/сут.

Анализ хода регрессионных зависимостей демонстрирует сходство характера скорости изменения планиметрических показателей и величины индекса дегрануляции для спонтанного течения раневого процесса и использования светотерапии. Данное подобие может объясняться более мягким, физиологическим эффектом этого

вида регионального воздействия на популяцию тучных клеток, локализующихся преимущественно на субэпидермальном уровне, без вовлечения в реакцию их большей доли из системного пула.

Таким образом, можно предположить, что наиболее мягким эффектом, с точки зрения реакции тучноклеточной популяции при сопоставимых значениях доли дегранулированных клеток, обладает светотерапия, для которой характерно преимущественно поверхностное действие, а тучные клетки расположены в тканях, составляющих пограничную среду организма, поэтому данный клеточный дифферон активно определяет восстановительные реакции, в то время как магнитотерапия и ОТПК в большей степени стимулируют регенерационные процессы, потенцируя функциональную активность тучных клеток системного пула.

#### Список литературы

1. Бабушкина И.В. Влияние наночастиц металлов на регенерацию экспериментальных ран // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI, № 2 (19). – С. 217–221.
2. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. – 1999. – Т. 115, № 2. – С. 64–72.
3. Гистохимический анализ репаративных процессов в асептических экспериментальных ранах при использовании гидроимпульсной санации и тромбоцитарного концентрата / А.А. Глухов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 368–372.
4. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. – СПб.: ВМедА им. С.М. Кирова, 2008. – 380 с.
5. Клименко Н.А. Роль тучных клеток в репаративных явлениях привоспалении / Н.А. Клименко, С.В. Татарко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1995. – № 3. – С. 262–265.
6. Нuzов Б.Г. Оптимизация репаративной регенерации тканей / Б.Г. Нuzов, А.А. Стадников, О.Б. Нuzова. – М.: Медицина, 2012. – 199 с.

7. Ng MFY. The role of mast cells in wound healing // International Wound Journal. – 2010. – Vol. 7, Is 1. – P. 55–61.

8. Russo A. Inhibition of granuloma-associated angiogenesis by controlling mast cell mediator release: role of mast cell protease-5 / A. Russo [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2005. – Vol. 145, Is. 1. – P. 24–33.

#### References

1. Babushkina I.V. Vlijanie nanochastic metallov na regeneraciju jeksperimental'nyh ran // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2013. T. VI, no. 2 (19). pp. 217–221.
2. Bykov V.L. Sekretornye mehanizmy i sekretornye produkty tuchnyh kletok // Morfologija. 1999. T. 115, no. 2. pp. 64–72.
3. Gistohimicheskij analiz reparativnyh processov v aseptichestkih jeksperimental'nyh ranah pri ispol'zovanii gidroimpul'snoj sanacii i trombocitarnogo koncentrata / A.A. Gluhov [i dr.] // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2010. T. 3, no. 4. pp. 368–372.
4. Danilov R.K. Ranевой process: gistogeneticheskie osnovy. SPb: VMedA im. S.M. Kirova. 2008. 380 p.
5. Klimentko N.A. Rol' tuchnyh kletok v reparativnyh javlenijah privospaleni / N.A. Klimentko, S.V. Tatarko // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 1995. no. 3. pp. 262 265.
6. Nuzov B.G. Optimizacija reparativnoj regeneracii tkanej / B.G. Nuzov, A.A. Stadnikov, O.B. Nuzova. M.: Medicina, 2012. 199 p.
7. Ng MFY. The role of mast cells in wound healing // International Wound Journal, 2010. Vol. 7, Is 1. pp. 55–61.
8. Russo A. Inhibition of granuloma-associated angiogenesis by controlling mast cell mediator release: role of mast cell protease-5 / A. Russo [et al.] // British Journal of Pharmacology, 2005. Vol. 145, Is. 1. pp. 24–33.

#### Рецензенты:

Воронцова З.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гистологии, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж;

Корденко А.Н., д.м.н., профессор кафедры анатомии и физиологии, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный педагогический университет», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 616.24-089.168.1-06:519.87

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЛЕГКИХ

<sup>1</sup>Басова Л.А., <sup>2</sup>Карякина О.Е., <sup>2</sup>Мартынова Н.А.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», Архангельск;  
<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Северный Арктический федеральный университет имени М.В. Ломоносова»,  
Архангельск, e-mail: mativala@mail.ru

В статье рассмотрены возможности применения методов многомерного статистического анализа в хирургической практике. Проведен статистический анализ медицинских данных пациентов с гнойными заболеваниями легких; с помощью прикладного пакета программ «Statistica Neural Networks» получены модели для прогнозирования исхода заболевания, длительности лечения и видов возникающих послеоперационных осложнений при операциях по поводу гангрены и гангренозного абсцесса легкого. Из полученных результатов следует, что доля правильно определенных случаев отсутствия послеоперационных осложнений составила 96,6%, точность распознавания осложнений I степени тяжести – 42,9%, II степени тяжести – 100%, III степени тяжести – 85,7%. При этом общий показатель точности решающих правил составил 82,5%.

**Ключевые слова:** статистические методы анализа, прогнозирование, абсцесс легкого, гангрена легкого

## PROGNOSING OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER LUNGS SURGERY

<sup>1</sup>Basova L.A., <sup>2</sup>Karyakina O.E., <sup>2</sup>Martynova N.A.

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk;  
<sup>2</sup>Northern Arctic Federal University named after M.V. Lomonosov,  
Arkhangelsk, e-mail: mativala@mail.ru

The article discusses the possibility of applying the methods of multivariate statistical analysis in surgical practice. A statistical analysis of medical data of patients with purulent diseases of the lungs; using an application software package «Statistica Neural Networks» obtained model to predict the outcome of the disease, duration of treatment and type of postoperative complications occurring during surgery for gangrene and gangrenous lung abscess. The results obtained show that the proportion of correctly identified cases of the absence of postoperative complications was 96.6%, the accuracy of recognition of complications I severity – 42.9%, II severity – 100%, III severity – 85.7%. The total accuracy rate decision rules was 82.5%.

**Keywords:** statistical methods for analyzing, forecasting, lung abscess, gangrene of the lung

Хорошо известно, что при выполнении оперативных вмешательств на легких могут возникать послеоперационные осложнения, вероятность наступления которых в свою очередь оказывает непосредственное влияние на течение послеоперационного периода, длительность которого можно оценить с помощью математических моделей, ориентированных на решение этого класса задач [2, 3, 5].

Наибольшее число современных исследований в области медицинского моделирования посвящено оценке исхода заболевания, либо предполагаемому количеству летальных исходов, однако не менее важным направлением является медицинское прогнозирование, поскольку оно позволяет выявить факторы риска, определить их значимость и тем самым предположить начало возникновения заболевания либо определить вероятность возникновения осложнений, а также спрогнозировать длительность лечения [1, 4].

**Цель настоящей работы** состояла в прогнозировании послеоперационных

осложнений после хирургических вмешательств на легких с применением методологии математического моделирования. В базу данных были внесены сведения о пациентах, прооперированных в торакальном отделении областной больницы. Нами было установлено, что в структуре оперативных вмешательств наибольшую долю составляют операции, выполненные по поводу абсцесса легкого и гангрены легкого. Исходя из этого, мы представляем в качестве примера модель прогнозирования длительности стационарного лечения у пациентов, перенесших данные оперативные вмешательства.

Для построения модели проведено одномерное (поперечное) проспективное исследование, в ходе которого были проанализированы данные о 344 пациентах в возрасте от 15 до 76 лет (средний возраст –  $44,3 \pm 10,4$  года).

Среди прооперированных  $(80,24 \pm 0,02)\%$  – мужчины,  $(19,76 \pm 0,02)\%$  женщины. При этом мужчины наиболее часто страдают гангренными абсцес-

сами легкого ( $30,60 \pm 0,03$ )%, у женщин чаще всего встречаются гангрены легкого ( $33,33 \pm 0,06$ )%. Среди сопутствующих заболеваний наибольшую долю составили болезни сердца ( $30,61 \pm 0,02$ )%, алкогольная болезнь ( $26,12 \pm 0,02$ )%, болезни ЖКТ ( $16,36 \pm 0,02$ )%, реже болезни печени, почек.

В ходе исследования было также установлено, что при наличии у пациентов послеоперационных осложнений стационарное лечение по поводу гангрены легкого составило в среднем ( $38,7 \pm 32,6$ ) дней, при отсутствии осложнений ( $27,6 \pm 6,7$ ) дней. Следует отметить, что наиболее частым осложнением является возникновение острой эмпиемы плевры. Нередко осложнения протекают тяжелее основного процесса и существенно влияют как на исход болезни, так и на длительность лечения.

Было установлено, что при наличии у пациентов с гангренозным абсцессом легкого послеоперационных осложнений стационарное лечение составило в среднем ( $48,0 \pm 34,5$ ) дней, при отсутствии осложнений ( $25,8 \pm 12,7$ ) дней, в особенности на его продолжительность влияют такие осложнения, как наличие бронхиального свища и эмпиемы плевры.

Для прогнозирования и распознавания исхода заболевания, а также вероятности возникновения послеоперационных осложнений был использован дискриминантный анализ, представляющий собой метод распознавания образов, т.е. отнесения изучаемого объекта к одной из нескольких групп на основе измерения у него некоторого числа признаков (табл. 1).

**Таблица 1**

Результирующие переменные, используемые при выполнении дискриминантного анализа

Вид переменных	Вид заболевания	
	Гангрена легкого	Гангренозный абсцесс легкого
Входные переменные	Возраст	Возраст
	Сторона поражения	Сопутствующие болезни
	Степень дыхательной недостаточности	Болезни легких
	Наличие легочных кровотечений	Сопутствующие абсцессы
	Наличие белково-энергетического дефицита	Кровопотеря
	Наличие сопутствующих болезней	Продолжительность операции
	Вид операции	Виды послеоперационных осложнений
	Продолжительность операции	Вид повторной операции
	Способ обработки бронха	Операция при повторной госпитализации
Выходные переменные	Виды послеоперационных осложнений	—
	Степень тяжести послеоперационных осложнений	Заключительный исход болезни

Было установлено, что факторами риска для определения степени тяжести послеоперационных осложнений по поводу гангрены легкого является совокупность целого ряда информативных признаков: продолжительность операции, степень дыхательной недостаточности, объем кровопотери, способ обработки бронха, возраст пациента.

Были получены решающие правила в виде линейных классификационных функций (ЛКФ) (табл. 2) и канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ) (табл. 3), которые включают все факторы риска и позволяют решить задачу медицинской диагностики.

Совокупность наблюдений по каждой группе прооперированных пациентов с соответствующей тяжестью осложнений была нанесена на специальный график в координатах КЛДФ в виде «облака» точек, кон-

центрирующихся вокруг соответствующих центроидов (рис. 1).

Из полученных результатов дискриминантного анализа следует, что доля правильно определенных случаев отсутствия послеоперационных осложнений составила 96,6%, точность распознавания осложнений I степени тяжести – 42,9%, II степени тяжести – 100%, III степени тяжести – 85,7%. При этом общий показатель точности решающих правил составил 82,5%.

Недостаточная точность распознавания осложнений I степени тяжести обусловлена тем, что подобные осложнения встречаются крайне редко после оперативного лечения гангрены легкого.

Значения коэффициентов ЛКФ и КЛДФ для уравнений, определяющих заключительный исход лечения по поводу гангренозного абсцесса легкого, представлены в табл. 4, 5.

Таблица 2

Значения коэффициентов ЛКФ для уравнений, определяющих степень тяжести послеоперационных осложнений по поводу гангрены легкого

Переменная	ЛКФ1	ЛКФ2	ЛКФ3	ЛКФ4
Возраст ( $X_1$ )	38,22	37,94	37,61	37,79
Сторона поражения ( $X_2$ )	7,26	6,29	10,70	6,91
Дыхательная недостаточность ( $X_3$ )	-37,49	-34,57	-32,12	-35,21
Легочные кровотечения ( $X_4$ )	7,07	5,76	9,91	6,85
Белково-энергетический дефицит ( $X_5$ )	32,13	30,68	28,38	30,38
Сопутствующие болезни ( $X_6$ )	1,68	1,50	1,64	1,66
Операция ( $X_7$ )	-20,00	-19,36	-20,17	-19,77
Продолжительность операции ( $X_8$ )	66,75	66,14	65,38	65,75
Обработка бронха ( $X_9$ )	-13,88	-13,18	-14,42	-13,15
Виды послеоперационных осложнений ( $X_{10}$ )	-2,41	-1,14	0,14	-2,09

Таблица 3

Значения коэффициентов КЛДФ для уравнений, определяющих степень тяжести послеоперационных осложнений по поводу гангрены легкого

Переменная	КЛДФ1	КЛДФ2
Возраст ( $X_1$ )	0,08	0,23
Сторона поражения ( $X_2$ )	-0,07	-0,03
Дыхательная недостаточность ( $X_3$ )	-0,82	-0,81
Легочные кровотечения ( $X_4$ )	0,02	-0,22
Белково-энергетический дефицит ( $X_5$ )	0,48	0,85
Сопутствующие болезни ( $X_6$ )	0,03	-0,04
Операция ( $X_7$ )	-0,09	0,17
Продолжительность операции ( $X_8$ )	0,18	0,55
Обработка бронха ( $X_9$ )	-0,07	-0,33
Виды послеоперационных осложнений ( $X_{10}$ )	-0,37	0,13

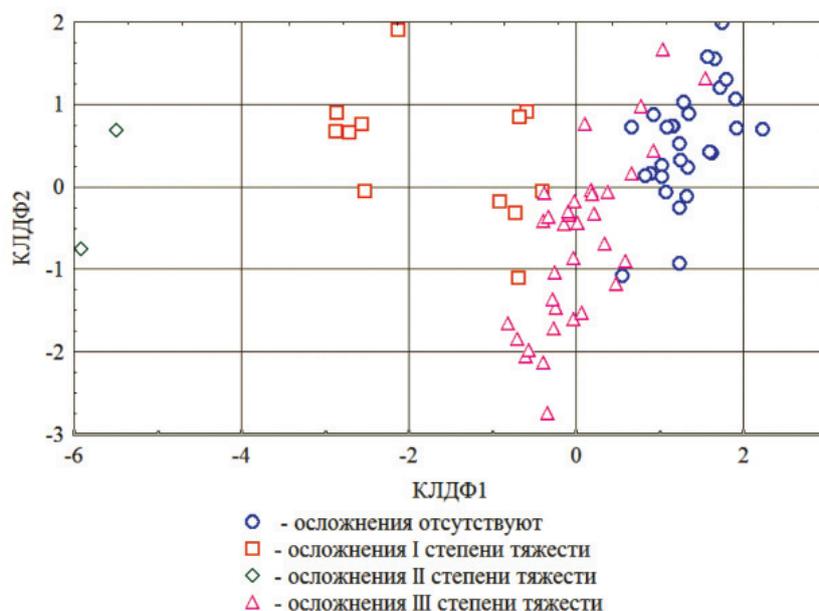


Рис. 1. Совокупность наблюдений, соответствующих степени тяжести послеоперационных осложнений по поводу гангрены легкого (в координатах КЛДФ)

**Таблица 4**

Значения коэффициентов ЛКФ для уравнений, определяющих заключительный исход лечения по поводу гангренозного абсцесса легкого

Переменная	ЛКФ1	ЛКФ2	ЛКФ3
Возраст ( $X_1$ )	23,56	23,44	22,86
Сопутствующие болезни ( $X_2$ )	-0,64	-0,60	-0,50
Болезни легких ( $X_3$ )	-3,42	-3,58	-3,52
Сопутствующие абсцессы ( $X_4$ )	-5,28	-4,42	-3,82
Кровопотеря ( $X_5$ )	73,20	73,26	72,88
Продолжительность операции ( $X_6$ )	51,99	51,04	50,94
Виды послеоперационных осложнений ( $X_7$ )	-2,43	-1,90	-2,33
Вид повторной операции ( $X_8$ )	-0,98	-5,33	-3,45
Операция при повторной госпитализации ( $X_9$ )	-1,64	-1,95	-1,78

**Таблица 5**

Значения коэффициентов КЛДФ для уравнений, определяющих заключительный исход лечения по поводу гангренозного абсцесса легкого

Переменная	КЛДФ1	КЛДФ2
Возраст ( $X_1$ )	-0,12	0,37
Сопутствующие болезни ( $X_2$ )	0,05	-0,13
Болезни легких ( $X_3$ )	-0,08	-0,10
Сопутствующие абсцессы ( $X_4$ )	0,25	-0,19
Кровопотеря ( $X_5$ )	-0,02	0,16
Продолжительность операции ( $X_6$ )	-0,24	-0,03
Виды послеоперационных осложнений ( $X_7$ )	0,23	0,67
Вид повторной операции ( $X_8$ )	-0,18	-0,20
Операция при повторной госпитализации ( $X_9$ )	-0,08	-0,15

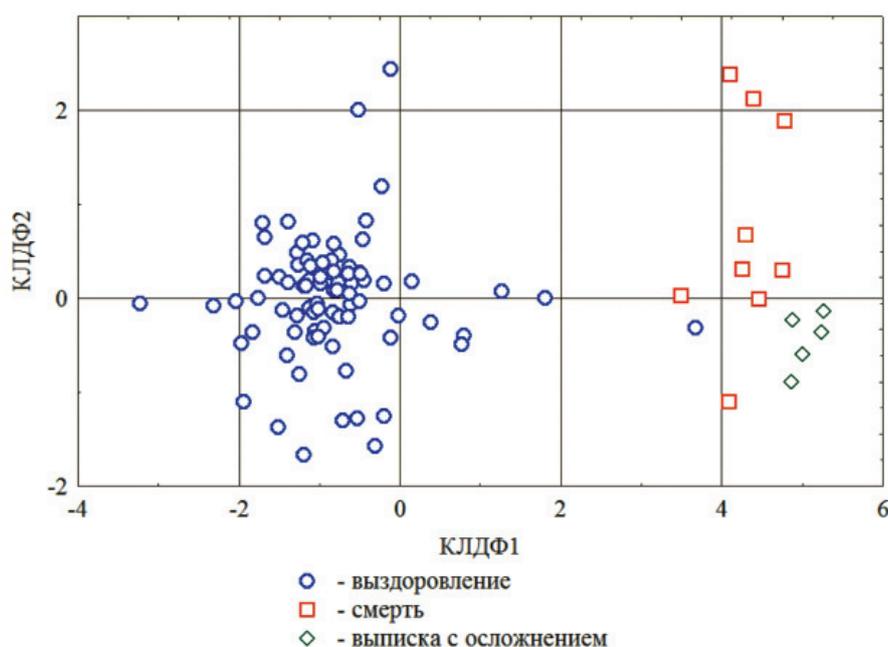


Рис. 2. Совокупность наблюдений, соответствующих заключительному исходу после лечения гангренозного абсцесса легкого (в координатах КЛДФ)

Из полученных результатов следует, что доля правильно определенных случаев полного выздоровления после операции на легком составила 98,8%, точность распознавания смерти после операции – 80,0%, точность распознавания исхода с осложнениями – 66,7%. При этом общий показатель точности решающих правил составил 81,8%.

На рис. 2 представлен график совокупности наблюдений заключительного исхода после лечения абсцесса легкого.

В результате исследования было определено, что метод моделирования с помощью дискриминантного анализа позволяющий решать задачи классификации, оптимизации и прогнозирования, способствует довольно точному прогнозированию риска возникновения послеоперационных осложнений, что приводит к уменьшению длительности лечения пациентов, позволяет ускорить работу специалистов, а также планировать работу клиник с высокой хирургической активностью.

#### Список литературы

1. Аравин, О.И. Применение искусственных нейронных сетей для анализа патологий в кровеносных сосудах // Российский журнал биомеханики. – 2011. – № 3. – С. 45–51.
2. Воронин Г.В. Нейросетевые технологии и вопросы идентификации в медицинских исследованиях / Г.В. Воронин, Е.М. Пальцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 1. – С. 32–34.
3. Дмитриев Г.А. Нейросетевая система диагностики внутричерепных новообразований / Г.А. Дмитриев, А.В. Кирсанова // Программные продукты и системы. – 2009. – № 3. – С. 42–45.

4. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 256 с.

5. Милова К.А. Интеллектуальная система прогнозирования развития осложнений у хирургических больных // Нейрокомпьютеры. – 2010. – № 11. – С. 59–61.

#### References

1. Aravin O.I. Primenenie iskusstvennyh neyronnyh setej dlja analiza patologij v krovenosnyh sosudah // Rossijskij zhurnal biomehaniki. 2011. no. 3. pp. 45–51.
2. Voronin G.V. Nejrosetevye tehnologii i voprosy identifikacii v medicinskih issledovanija / G.V. Voronin, E.M. Pal'ceva // Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2009. no. 1. pp. 32–34.
3. Dmitriev G.A. Nejrosetevaja sistema diagnostiki vnutricherepnyh novoobrazovanij / G.A. Dmitriev, A.V. Kirsanova // Programmye produkty i sistemy. 2009. no. 3. pp. 42–45.
4. Kucherenko V.Z. Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlja izuchenija obshhestvennogo zdorov'ja i zdrazvoohranenija: uchebnoe posobie / V.Z. Kucherenko. M.: GJeOTAR-Media, 2011. 256 p.
5. Milova K.A. Intellektual'naja sistema prognozirovanija razvitiya oslozhnenij u hirurgicheskikh bol'nyh // Nejrokomp'yutery. 2010. no. 11. pp. 59–61.

#### Рецензенты:

Рогалев К.К., д.м.н., главный врач клиники № 1, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург;

Калинин А.Г., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы, ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 616-002.78-06-08-039.76

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

<sup>1</sup>Борисенко Н.А., <sup>1</sup>Селицкая О.В., <sup>1</sup>Филимонова Л.А., <sup>1</sup>Харьков Е.И.,  
<sup>1,2</sup>Яскевич Р.А., <sup>1</sup>Чупахина В.А.

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. Ф.В. Войно-Ясенецкого  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, e-mail: rusene@mail.ru;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера,  
Красноярск, e-mail: cardio@imprn.ru

Проведен анализ результатов реабилитационных мероприятий с применением пелоидотерапии низких температур при подагре с коморбидной патологией с учетом применения фармакологических препаратов. Обследовано 242 пациента обоего пола (средний возраст: 49,6 ± 4,4 года) с подагрой в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и ожирением, проходивших лечение в стационаре краевого ревматологического центра г. Красноярск. Проведено комплексное обследование больных, подбор фармакологических препаратов с оценкой их эффективности, побочного действия, влияние на уровень мочевой кислоты (МК). Из числа обследованных 112 больных с ИБС и АГ было направлено на реабилитационное лечение (курорт «Озеро Учум» Красноярского края). Установлено, что курсовое лечение с применением грязевых аппликаций 26–28°C у больных подагрой с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией I–II функционального класса (ФК) не уступает по эффективности грязевым аппликациям стандартных температур, оказывая локальное анальгезирующее, противовоспалительное действие, улучшая локомоторную функцию опорно-двигательного аппарата. Использование пелоидов низких температур (26–28°C) в лечении данной категории больных позволяет иначе оценивать градиент температурного фактора и придавать особое значение химическим компонентам пелоидов. Поиск новых подходов в лечении и реабилитации больных данного профиля имеет практическое значение в целом для клинической медицины. Важно, чтобы фармакотерапия в каждом отдельном случае была оптимальной, метаболически безопасной, снижала риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшала качество жизни пациента с подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, коморбидность, реабилитация больных, фармакотерапия

## APPROACHES TO TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH GOUT WITH COMORBID DISORDERS

<sup>1</sup>Borisenko N.A., <sup>1</sup>Selitskaya O.V., <sup>1</sup>Filimonova L.A., <sup>1</sup>Kharkov E.I.,  
<sup>1,2</sup>Yaskevich R.A., <sup>1</sup>Chupakhina V.A.

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenezkiy Ministry of Health  
of the Russian Federation, Krasnoyarsk, e-mail: rusene@mail.ru;

<sup>2</sup>Scientific Research Institute of medical problems of the North, Krasnoyarsk, e-mail: cardio@imprn.ru

The analysis of results of rehabilitation actions with application of a peloidoterapiya of low temperatures at gout with komorbidity pathology taking into account application of pharmacological preparations is carried out. 242 patients of both sexes (middle age are examined: 49.6 ± 4.4 years) with gout in combination with the coronary heart disease, the arterial hypertension, the diabetes and obesity, passing treatment in a hospital of the regional rheumatologic center of Krasnoyarsk. Complex examination of patients, selection of pharmacological preparations, with an assessment of their efficiency, side effect, influence on the level of the uric acid is conducted. From among the examined 112 patients with coronary heart disease and arterial hypertension it was directed on rehabilitation treatment (the sanatorium «Ozero Uchum» Krasnoyarsk region). It is established that course treatment with application of mud applications of 26–28°C for patients with gout from the accompanying coronary heart disease, stable angina of the I–II functional class doesn't concede by efficiency to mud applications of standard temperatures, having local analgesic, anti-inflammatory effect, improving locomotory function of the musculoskeletal device. Use of peloid of low temperatures (26–28°C) in treatment of this category of patients allows to estimate differently a gradient of a temperature factor and to attach special significance to chemical components of peloid. The search for new approaches in the treatment and rehabilitation of patients with this profile has practical value as a whole for clinical medicine. It is important to pharmacotherapy in each case was optimal metabolic safer, reduced risk of cardiovascular complications and improved quality of life of patients with gout.

**Keywords:** gout, hiperurikemia, uric acid, comorbidity, rehabilitation of patients, pharmacotherapy

Подагра – системное заболевание, возникающее в результате нарушения пуринового обмена, сопровождающееся увеличением содержания мочевой кислоты (МК) в крови, вовлечением в процесс не только суставов, но и многих висцеральных ор-

ганов [1, 2, 3, 9, 12]. У больных подагрой нередко наблюдается коморбидная патология, в первую очередь – сердечно-сосудистая. Подагра часто ассоциируется с такой патологией, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ),

висцеральное ожирение, дислипидемия, сахарный диабет (СД) [4, 5, 6, 9, 13].

Лечение больных подагрой в первую очередь должно быть направлено на нормализацию пуринового обмена, важное значение, приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения коморбидной патологии. Особенно это касается фармакологических средств, назначаемых для регулярного приема при АГ, ИБС, сахарном диабете (СД), дислипидемии. В ряде случаев при назначении некоторых из них наблюдается повышение уровня МК в крови, фармакологический антагонизм препаратов, их побочные эффекты. [8]. Так, при лечении АГ, сочетающейся с подагрой, наиболее опасны тиазидовые диуретики, которые вызывают уменьшение объема жидкости в организме, увеличивается абсорбция почти всех солей в проксимальных отделах канальцев почек, в том числе и уратов. Прием тиазидовых диуретиков приводит к дозозависимому повышению общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов. Негативным аспектом применения тиазидовых диуретиков является снижение уровня калия в крови [11, 14]. При выборе гипертензивных препаратов у больных с АГ и метаболическими нарушениями предпочтительно назначать препараты, положительно или нейтрально влияющие на углеводный, липидный и пуриновый обмены [10]. Доказано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – сартаны (лосартан, кандесартан) имеют умеренный урикозурический эффект и не повышают содержание МК в крови, холестерина, ЛПНП и ЛПОНП. Они обладают метаболической нейтральностью. Агонисты имидазолиновых рецепторов, рилменидин (альбарел), также положительно влияют на метаболический профиль, не увеличивая уровень МК и холестерина в крови [7, 9].

Уточнение подходов к лечению подагры с коморбидной патологией, выбор медикаментозных эффективных и безопасных препаратов, не повышающих уровень МК в крови, последующая реабилитация больных этого профиля с подбором щадящих методов лечения, в том числе пелоидотерапии низких температур, представляет не только теоретический, но и практический интерес.

**Цель исследования** – анализ результатов реабилитационных мероприятий с применением пелоидотерапии низких температур при подагре с коморбидной патологией с учетом применения фармакологических препаратов.

#### **Материалы и методы исследования**

Проводилось клиническое наблюдение за 242 больными подагрой с коморбидной патологией (ИБС, АГ, СД, ожирение), мужчин было 223 (92,1%),

женщин 9 (7,9%), возраст обследуемых варьировал от 30 до 65 лет (средний возраст –  $49,6 \pm 4,4$  года). Обследование больных, подбор фармакологических препаратов с оценкой их эффективности, побочного действия, влияния на уровень МК, отбор пациентов для реабилитационного лечения проводились в стационаре краевого ревматологического центра г. Красноярска. Из числа обследованных 112 больных с ИБС и АГ было направлено на реабилитационное лечение (курорт «Озеро Учум» Красноярского края).

Статистическая обработка исследований произведена на персональном компьютере INTEL Pentium 4 с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0 for Window». Количественные данные представлены в виде средних значений ( $M_x$ ) и интерквартильного интервала [ $Q_1$  и  $Q_3$ ], где  $Q_1$  – 25-процентиль,  $Q_3$  – 75-процентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Так как наблюдались отклонения от нормального распределения выборок, определяемого по методу Колмогорова – Смирнова и критерию Шапиро – Уилкса, в сравнительном анализе по количественным признакам двух независимых групп использовался непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест). Результаты считались статистически значимыми при величине достигнутого уровня значимости (p) менее 0,05.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Обследовано 242 больных подагрой с коморбидной патологией, 112 из них прошли реабилитацию в условиях санатория. Вариант хронической тофусной подагры выявлен у 139 (57,4%) больных, интермитирующей – у 103 (42,5%) больных, АГ наблюдалась более чем у половины обследованных пациентов – 136 (56,2%) и частота её увеличивалась с возрастом и длительностью подагры. ИБС, стенокардия ФК I, выявлена у 93 (38,4%) пациентов, у 87 (35,9%) – стабильная стенокардия ФК II. Лечение больных подагрой проводили в условиях стационаров, что позволяло подобрать антиподагрическое средство, его дозу с учетом гиперурикемии, проследить за его переносимостью. Поскольку подагра является метаболическим заболеванием, фармакотерапия была направлена на коррекцию всех звеньев заболевания (пуринового, углеводного, липидного обменов). Воздействовали на все составляющие его компоненты: нормализацию АД, атеросклероз, тем самым способствовали снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При лечении АГ использовали антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны), ингибиторы АПФ (энап, эналаприл), ингибиторы имидазолиновых рецепторов – рилменидин (альбарел), моксонидин (физиотенз). Данные препараты проявляли свой гипотензивный эффект и не повышали уровень МК в крови. Применяли блокаторы кальциевых каналов (БКК) – дигидропири-

диновые, в частности амлодипин, пролонгированные формы нифедипина, повышенный уровень холестерина и триглицеридов наблюдался больше чем у половины обследуемых больных 135 (55,7%), что требовало назначения статинов. Выбор медикаментозной терапии необходим и при реабилитации больных данного профиля. Наши данные по назначению фармакологических препаратов согласуются с авторами [2, 15].

Реабилитация способствует замедлению прогрессирования основного заболевания и улучшению качества жизни пациентов, страдающих подагрой и сопутствующей патологией. Традиционно важное место отводится диете с ограничением пищи, богатой пуринами, особенно мяса и соли. Рекомендуются одновременное применение щелочных минеральных вод, способствующих растворению или выведению из организма солей-уратов, отказ от курения, употребления алкоголя, пива. Необходим жесткий контроль АД, ЭКГ, уровня холестерина, липидов, сахара крови.

Медикаментозное лечение при реабилитации больных проводилось с учетом метаболических нарушений и кардиоваскулярной патологии. Учитывалась метаболическая безопасность препаратов. Так, из класса сартанов применяли лосартан, из ингибиторов имидазолиновых рецепторов предпочитали рилмезидин (альбарел), моксонидин (физиотенз), из БКК – амлодипин. Лечение проводили на фоне аллопуринола, дозу которого по мере улучшения состояния больных и показателей МК снижали или даже препарат временно отменяли.

Важное место в реабилитации больных подагрой с сочетанной патологией занимает пелоидотерапия. Не подлежит сомнению высокая эффективность пелоидотерапии температурой 38–40°C. Однако наши наблюдения показали, что необходимо проявлять особую осторожность при применении пелоидотерапии высоких температур при сопутствующей подагре сердечно-сосудистой патологии. Возможно учащение приступов стенокардии, повышение АД, нарушение ритма. В связи с этим впервые в реабилитационном лечении больных подагрой в сочетании с ИБС стабильной стенокардией I и II ФК и АГ была использована лечебная грязь курорта «Озеро Учум» – грязевые аппликации низкой температуры 26–28°C (щадящая методика) на суставы. Больные были распределены на две группы. I группа (36 больных) получала грязевые аппликации на суставы температурой 38–40°C, экспозиция 10–15 мин, 10–12 процедур. II группа (40 больных) получала грязевые аппликации на суставы температурой

26–28°C, экспозиция 10–15 мин, 10–12 процедур на курс. Перед назначением процедур и после проводился осмотр больных, контроль АД, пульса, ЭКГ. Пациенты обеих групп получали щелочную минеральную воду слабой минерализации по 200–250 мл 3 раза в день за 40–60 мин до еды.

В результате лечения у больных I группы, получавших грязевые аппликации температурой 38–40°C, наблюдалось увеличение объема движений в суставах у 29 (80,5%), снизилась выраженность болевого синдрома в покое по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) на 37,9 ( $p < 0,001$ ), придвижению – на 42,8% ( $p < 0,001$ ), суставной индекс уменьшился на 68,3% ( $p < 0,001$ ), количество болезненных суставов сократилось на 28,4% ( $p < 0,001$ ). Оказалось, что в первой группе больных наблюдалось достоверное уменьшение МК на 6,9% ( $p < 0,004$ ). Вместе с тем у 15 (41,6%) из 36 больных I группы в процессе лечения грязевыми аппликациями температурой 36–38°C на область суставов участились приступы стенокардии, что потребовало отмены на несколько дней грязевых аппликаций и подключения нитратов. В дальнейшем лечение проводили через два дня.

Во II группе (40 больных), получавших пелоидотерапию 26–28°C, увеличение объема движений сустава наблюдалось у 24 (86%) пациентов ( $p < 0,005$ ). Болевой синдром уменьшился на 40% ( $p < 0,001$ ), при движении – на 51,1 ( $p < 0,001$ ), суставной индекс уменьшился на 81,5% ( $p < 0,001$ ). У больных II группы, получавших грязевые аппликации температурой 26–28°C, ухудшения со стороны ССС не было отмечено.

Наблюдались следующие изменения в отношении АД у больных, получавших грязевые аппликации температурой 36–38°C: до применения грязевых аппликаций Ме САД была 140 [130; 145] мм рт.ст., после лечения 155 [140; 160] мм рт.ст.; ДАД до лечения – 90 [81; 90] мм рт.ст., после лечения 92 [90; 96] мм рт.ст.

До лечения у больных при применении грязевых аппликаций температурой 26–28°C на область суставов Ме САД составляло 140 [130; 145] мм рт.ст., после лечения 142 [130; 150] мм рт.ст.; до лечения Ме ДАД составило 85 [80; 90] мм рт.ст., после лечения 86 [85; 90] мм рт.ст.

Наши наблюдения показали, что курсовое лечение с применением грязевых аппликаций 26–28°C у больных подагрой с сопутствующей ИБС, стабильной стенокардией I–II ФК не уступает по эффективности грязевым аппликациям стандартных температур, оказывая локальное анальгезирующее, противовоспалительное действие,

улучшая локомоторную функцию опорно-двигательного аппарата. Использование пелоидов низких температур (26–28°C) в лечении данной категории больных позволяет иначе оценивать градиент температурного фактора и придавать особое значение химическим компонентам пелоидов. Поиск новых подходов в лечении и реабилитации больных данного профиля имеет практическое значение в целом для клинической медицины. Важно, чтобы фармакотерапия в каждом отдельном случае была оптимальной, метаболически безопасной, снижала риск кардиоваскулярных осложнений и улучшала качество жизни пациента с подагрой.

### Выводы

1. Наличие у больных подагрой коморбидных заболеваний с одновременным приемом препаратов различных фармакологических групп требует обязательной оценки как эффективности, так и безопасности проводимой комплексной терапии

2. Реабилитационный курс лечения с применением грязевых аппликаций более низких температур (щадящая методика) у больных подагрой, сочетающейся с ИБС, стабильной стенокардией I–II ФК, АГ, не уступал по эффективности грязевым аппликациям стандартных температур.

3. Применение грязевых аппликаций температурой 26–28°C при реабилитации больных способствует снижению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, позволяет уменьшить дозы медикаментозных препаратов и может быть использовано в качестве альтернативы при лечении данной патологии.

### Список литературы

1. Барскова В.Г. Диагностика и лечение подагрического артрита // *Леч. врач.* – 2007. – № 2. – С. 88–90.
2. Барскова В.Г. Хроническая подагра: причины развития, клинические проявления, лечение // *Тер. архив.* – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 64–68.
3. Борисенко Н.А., Селицкая О.В., Клеменков С.В., Филимонова Л.А., Шкиль Л.Н. Особенности течения подагры у женщин // *Терапевт.* – 2009. – № 12. – С. 19–21.
4. Борисенко Н.А., Шкиль Л.М., Харьков Е.И., Филимонова Л.А., Селицкая О.В. Особенности клинического течения подагры и ее распространенность в г. Красноярске // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2002. – Т. 22, № 2. – С. 33–35.
5. Елисеев М.С. Значение метаболического синдрома при ревматических заболеваниях // *Леч. врач.* – 2008. – № 4. – С. 34–37.
6. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при подагре // *Вест. Росс. акад. мед. наук.* – 2008. – № 6. – С. 29–32.
7. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. – М.: Москва, 2004. – 244 с.
8. Михневич Э.А. Подагра: Образ жизни, выбор медикаментов при лечении сопутствующей патологии // *Здравоохранение.* – 2012. – № 3. – С. 1–21.
9. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой // *Современная ревматология.* – 2007. – № 1. – С. 31–36.
10. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А., Деревянных Е.В. Артериальная гипертония (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). – Красноярск: КрасГМУ, 2010. – 289 с.

11. Ребров А.П., Магдеева Н.А. Артериальная гипертензия у больных подагрой: возможности лечения // *Леч. врач.* – 2008. – № 4. – С. 85–86.

12. Селицкая О.В., Борисенко Н.А. Современные представления о подагре // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2009. – Т. 50, № 2. – С. 3–9.

13. Селицкая О.В., Клеменков С.В., Борисенко Н.А., Филимонова Л.А. Применение пелоидотерапии в реабилитации больных хронической ишемической болезнью сердца сочетающейся с подагрой // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2007. – Т. 68, № 1. – С. 63–65.

14. Keenan R.T., Pillinger M.H. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an important «muddle» // *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis.* – 2009. – Vol. 67, № 3. – P. 285–90.

15. Saag K., Choi H. Epidemiology, risk factors and lifestyle modifications for gout // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 6. – Suppl. 7. – P. 72.

### References

1. Barskova V.G. Diagnostika i lechenie podagrisheskogo arttrita. *Lechashhij vrach.* 2007, no. 2, pp. 88–90.

2. Barskova V.G. Hronicheskaja podagra: prichiny razvitiya, klinicheskie pojavlenija, lechenie. *Terapevticheskij arhiv.* 2010, Vol. 82, no. 1, pp. 64–68.

3. Borisenko N.A., Selickaja O.V., Klemenkov S.V., Filimonova L.A., Shkil' L.N. Osobennosti techenija podagry u zhenshhin. *Terapevt.* 2009, no.12, pp. 19–21.

4. Borisenko N.A., Shkil' L.M., Har'kov E.I., Filimonova L.A., Selickaja O.V. Osobennosti klinicheskogo techenija podagry i ee rasprostranennost' v g. Krasnojarske. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2002, Vol. 22, no.2, pp. 33–35.

5. Eliseev M.S. Znachenie metabolicheskogo sindroma pri revmaticheskikh zabolovanijah. *Lechashhij vrach.* 2008, no.4, pp. 34–37.

6. Eliseev M.S., Barskova V.G. Metabolicheskij sindrom pri podagre. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2008, no. 6, pp. 29–32.

7. Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Sekrety arterial'noj gipertonii: otvety na vashi voprosy. M.: Moskva, 2004. 244 p.

8. Mihnevich Je.A. Podagra: Obraz zhizni, vybor medikamentov pri lechenii soputstvujushhej patologii *Zdravoohranenie.* 2012, no.3, pp. 1–21.

9. Nasonova V.A., Eliseev M.S., Barskova V.G. Vlijanie vozrasta na chastotu i vyrazhennost' priznakov metabolicheskogo sindroma u bol'nyh podagroy *Sovremennaja revmatologija.* 2007, no.1, pp. 31–36.

10. Polikarpov L.S., Hamnagadaev I.I., Yaskevich R.A., Derevjannyh E.V. Arterial'naja gipertonija (rasprostranennost', profilaktika, adaptacija i readaptacija k razlichnym jekologicheskim uslovijam). *Krasnojarsk: KrasGMU,* 2010. 289 p.

11. Rebrov A.P., Magdeeva N.A. Arterial'naja gipertenziya u bol'nyh podagroy: vozmozhnosti lechenija *Lech. vrach.* 2008, no. 4, pp. 85–86.

12. Selickaja O.V., Borisenko N.A. Sovremennye predstavlenija o podagre *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* 2009, Vol. 50, no. 2, pp. 3–9.

13. Selickaja O.V., Klemenkov S.V., Borisenko N.A., Filimonova L.A. Primenenie peloidoterapii v reabilitacii bol'nyh hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca sochetajushhejsja s podagroy. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 2007, Vol. 68, no. 1, pp. 63–65.

14. Keenan R.T., Pillinger M.H. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an important «muddle» // *Bull. NYU. Hosp. Jt. Dis.* 2009. Vol. 67, no. 3. pp. 285–90.

15. Saag K., Choi H. Epidemiology, risk factors and lifestyle modifications for gout // *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 6. Suppl. 7. pp. 72.

### Рецензенты:

Гоголашвили Н.Г., д.м.н., руководитель клинического отделения сердечно-сосудистой системы, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск;

Грицинская В.Л., д.м.н., главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 27.10.2014.

УДК 616.314.17-002-039.11:616.311.3-008.81]-059-074(045)

## КРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

**Булкина Н.В., Поделинская В.Т., Бриль Г.Е.**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, e-mail: podelinskaya14@mail.ru*

При воспалительных заболеваниях пародонта, развитие которых ассоциировано с присутствием пародонтопатогенов, биохимические изменения в составе десневой жидкости возникают задолго до первых клинических проявлений. В данной работе проведено исследование общей организации кристаллографических картин фаций жидкости десневой борозды на начальных этапах развития воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта. В рамках используемой методики определено понятие «норма» и составлен перечень морфологических особенностей фаций при интактном пародонте у контрольной группы лиц. При развитии хронического генерализованного гингивита выявлена степень отклонения от нормы и описаны «маркеры патологии». Особый интерес составила группа пациентов, имеющих риск развития воспалительного процесса в тканях пародонта. Кристаллическая структура фаций у этих лиц не была похожа на норму, но и не полностью соответствовала картинам при наличии воспаления пародонта и имела специфические особенности, что может иметь значение для разработки критериев доклинической диагностики.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания пародонта, хронический генерализованный гингивит, жидкость десневой борозды, кристаллографическая картина

## CRYSTALLOGRAPHIC STADIES IN EARLY DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

**Bulkina N.V., Podelinskaya V.T., Brill G.E.**

*Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: podelinskaya14@mail.ru*

In inflammatory periodontal diseases, the development of which is associated with the presence of microorganisms, biochemical changes in the gingival crevicular fluid occur long before the first clinical signs. This study investigated the common organization of the crystallographic structure crevicular fluid in the initial stages of the development of inflammatory and destructive process in the periodontal tissues. By using the method, the notion of «normal» and revealed morphological features of normal to a control group. With the development of inflammation revealed the degree of deviation from the norm and described «markers of pathology». Of particular interest was a group of patients at risk for the development of inflammation in periodontal tissues. The crystal structure of these persons did not look like the norm, but not in full compliance with the pictures in the presence of periodontal inflammation, and had specific characteristics that may be relevant to the development of criteria for preclinical diagnosis.

**Keywords:** inflammatory periodontal disease, chronic generalized gingivitis, gingival crevicular fluid, crystallographic structure

Причиной подавляющего большинства заболеваний пародонта является воспалительный процесс. В зависимости от особенностей патогистологических изменений в тканях пародонта развитие воспаления, обусловленного действием пародонтопатогенов, складывается из четырех этапов: первичное, раннее, развившееся и тяжелое повреждение (адаптировано по Page & Schroeder, 1990). Три первых этапа соответствуют стадии гингивита, развитие тяжелого повреждения сопровождается клинической картиной пародонтита [5]. Из всех выявленных в полости рта микроорганизмов 10–15 являются специфичными пародонтопатогенами, а 5–10 – «предупреждающими» воспалительные заболевания пародонта [9]. Начальная, характерная для гингивита, реакция тканей направлена на эти факультативные микроорганизмы, первоначально формирующие зубную бляшку и представ-

ленные преимущественно стрептококками и грамположительными палочками. Эпителиальные клетки десны первыми реагируют на продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов генерацией ответных реакций, в первую очередь за счет выработки цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и хемокины), запуская воспалительный процесс со всем комплексом сосудисто-мезенхимальных реакций [7]. Первые патогистологические изменения в десне возникают уже на 2–4 день после аккумуляции зубной бляшки, но клинические проявления при этом отсутствуют. Развившееся повреждение имеет место на 2–3 неделе, когда появляется гиперемия и отек слизистой оболочки десны [5].

При описанных изменениях в тканях пародонта с развитием воспалительного процесса возникают соответствующие биохимические сдвиги в составе жидкости десневой борозды. При интактном пародонте

она представляет собой трансудат сыворотки крови, с которым имеет практически одинаковый белковый состав. В течение суток происходит постоянное поступление жидкости в десневую борозду и в полость рта, которое осуществляется с очень низкой скоростью и рассматривается как один из факторов местной защиты. Установлено, что в доклинической стадии (первичное и раннее поражение) ее количество увеличивается за счет осмотической экссудации. Причиной является появление постоянного осмотического градиента за счет проникновения продуктов жизнедеятельности микроорганизмов через эпителий десневой борозды и накопления их у базальной мембраны. Часть веществ, проникая через базальную мембрану, усиливает межклеточное гидростатическое давление и ток десневой жидкости [1]. На этапе развившегося повреждения количество жидкости десневой борозды резко усиливается за счет выраженной воспалительной экссудации. В нее поступают медиаторы воспаления, ферменты, продукты деструкции тканей и различные биологически активные соединения, источником которых могут быть клетки воспалительно-инфильтрата и микроорганизмы [6].

Использование различных методов исследования биологических жидкостей организма имеет основную задачу, заключающуюся в постановке диагноза (в том числе на доклинической стадии). Не теряют своей актуальности кристаллографические методы, основанные на качественном описании кристаллических структур и выделении качественных маркеров, специфичных для определенного заболевания или патологического процесса. **Целью** данной работы явилось качественное описание кристаллических картин фаз жидкости десневой борозды в норме, до клинических проявлений и на этапе выраженного воспалительного процесса в тканях пародонта при хроническом генерализованном катаральном гингивите.

### Материалы и методы исследования

Для проведения исследования были подобраны три группы пациентов: в первую группу вошли респонденты с интактным пародонтом, и она являлась контрольной (25 человек); вторую составили лица с клинически нормальным состоянием тканей пародонта (10 человек); третью – пациенты с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГКГ) (25 человек). Клиническое обследование, на основании которого указанные респонденты были отнесены к каждой из групп, включало в себя стандартный комплекс основных и дополнительных методов. В качестве материала для кристаллографического исследования использовалась жидкость десневой борозды. Перечень основных и дополнительных методов обследования пациентов, методика забора материала

и приготовления препаратов, а также принципы качественного анализа изображений были описаны в предыдущих работах [2, 3, 4, 8].

### Результаты исследования и их обсуждение

Подбор респондентов для каждой из трех групп основывался на ряде клинических показателей. К первой контрольной группе были отнесены лица, не предъявлявшие жалоб и не имевшие клинических проявлений воспалительного процесса. Упрощенный индекс гигиены имел среднее значение  $0,31 \pm 0,03$ . Забор материала проводился с использованием бумажных штифтов № 30 длиной 10 мм, которые полностью погружали в десневую борозду. Так как размер штифтов был стандартный, его извлекали при условии полного пропитывания жидкостью десневой борозды через различные временные промежутки в зависимости от состояния тканей пародонта. К первой группе были отнесены лица, у которых это время варьировало в пределах 5–20 минут. Во вторую группу вошли респонденты, у которых результаты клинического обследования также соответствовали норме. Упрощенный индекс гигиены полости рта (J.C. Green, J. Vermillion, 1969)  $0,83 \pm 0,07$ . Время, за которое происходило полное пропитывание бумажного штифта, составляло 40–60 секунд. У пациентов третьей группы имели место выраженные признаки воспаления слизистой оболочки десны, время пропитывания штифта 10–30 секунд.

УИГ  $1,7 \pm 0,07$ ;

РМА  $36,48 \pm 2,41$ ;

ПИ  $1,45 \pm 0,06$ .

Во всех случаях полученные фазы жидкости десневой борозды как сложной многокомпонентной полидисперсной коллоидной системы сохраняли общий принцип организации основной структуры в виде кольцевых образований (периферической, промежуточной и центральной зон). У пациентов первой группы была получена кристаллическая картина, в которой можно было выделить в направлении от периферии к центру следующие структурные области:

- 1) зона гомогенного белка;
- 2) зона расположения белковых структур;
- 3) гель;
- 4) зона кристаллизации соли в белковом геле.

Названия областей из-за схожести организации с модельной жидкостью были взяты из работы [10]. Кристаллическая структура в целом характеризовалась низкой насыщенностью элементами. Периферическая зона содержала несколько концен-

трических полос, число которых никогда не превышало шести (расположение полос соответствовало зоне гомогенного белка). Далее, в направлении к центру, на протяжении всей окружности располагалась равномерная темная полоса (зона расположения белковых структур). За ней светлая полоса в виде бесструктурного кругового пояса (зона геля), которая имела место в фациях жидкости десневой борозды во всех случаях – в норме и при различной степени тяжести воспалительного процесса. Какие-либо дополнительные структуры в краевой зоне при интактном пародонте отсутствовали. В промежуточной зоне, соответствующей зоне кристаллизации соли в белковом геле, расположенные узкой полосой бесформенные кристаллические структуры (первая субзона) переходили в более широкую область, содержащую крупные кристаллы в виде «папоротника» или «креста» (вторая субзона). Центральная зона включала в себя множество мелких однотипных кристалли-

ческих образований. Примеры фрагментов фаций при интактном пародонте представлены на рис. 1 и 2.

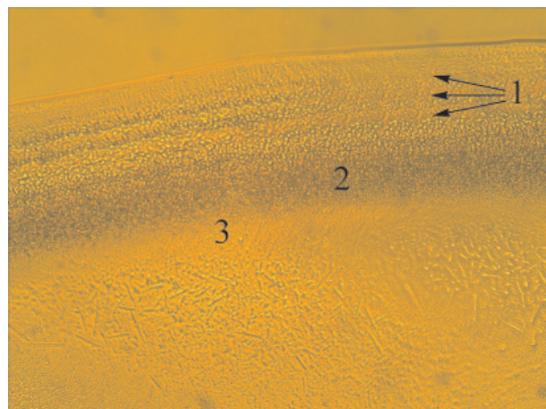


Рис. 1. Периферическая зона фации жидкости десневой борозды при нормальном состоянии тканей пародонта:

1 – концентрические полосы; 2 – темная полоса; 3 – светлая полоса (ув. 164)

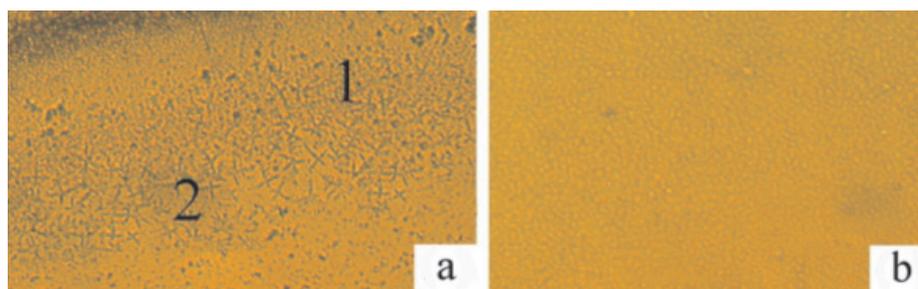


Рис. 2. Промежуточная (а) и центральная (б) зоны фации жидкости десневой борозды при нормальном состоянии тканей пародонта:

1 – верхняя субзона; 2 – нижняя субзона (ув. 164)

У пациентов третьей группы при выраженном воспалении слизистой оболочки десны периферическая зона становилась шире и содержала больше концентрических полос. Было характерно наличие дополнительных структур («маркеров патологии»), которые в краевой зоне были представлены различными видами трещин (аркообразные, прямые и трещины-лучи, исходящие от элементов) и мелкими колбовидными элементами. Основной вид кристаллов промежуточной зоны имел вид «креста» или «папоротника» с расположением структур в двух субзонах. Иногда встречались кристаллические образования с центральной симметрией. Часто при катаральном гингивите попадались зоны бесформенных образований, расположенных по всей окружности промежуточной зоны – «рваные поля». В центральной зоне рисунок с однотипной сетчатой структурой имел более насыщен-

ный характер. Рис. 3 и 4 демонстрируют описанные особенности фаций при ХГКГ.

Респонденты второй группы рассматривались как пациенты, имеющие риск развития воспалительного процесса в тканях пародонта. Структурная организация фаций жидкости десневой борозды у этих лиц отличалась как от кристаллической картины в норме, так и при ХГКГ. Краевая зона имела значительную ширину и не содержала концентрических полос. Дополнительные элементы («маркеры патологии») в периферической зоне были представлены в полном объеме. Встречались все виды трещин: аркообразные, прямые и трещины – лучи от элементов. Крупные вытянутые колбовидные элементы находились в нижней части периферической зоны и имели строго упорядоченное расположение. Мелкие округлые элементы вкрапливались между крупными, имея более хаотичное положение. При

переходе в промежуточную зону во всех образцах был выражен круговой пояс в виде светлой полосы. Характерная особенность организации промежуточной и центральной зон заключалась в практически полном отсутствии каких-либо кристаллических структур. При этом не был выражен пере-

ход между этими зонами, и они объединялись в одну пустую бесструктурную зону. Рис. 5 демонстрирует пример общей организации фаций у лиц второй группы. В таблице представлен перечень морфологических особенностей кристаллографических картин фаций всех трех групп.

Морфологические особенности общей организации фаций жидкости десневой борозды в норме, в доклинической стадии и при развившемся хроническом генерализованном катаральном гингивите

Морфологический признак	I группа (n = 25)		II группа (n = 10)		III группа (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Периферическая зона</i>						
Среднее количество концентрических полос	3,48 ± 0,22	–	–	–	5,48 ± 0,39	–
Аркообразные трещины	0	0	5	50	8	32
Прямые трещины	0	0	5	50	14	56
Трещины – лучи от элементов	0	0	7	70	3	12
Наличие колбовидных элементов	0	0	10	100	4	16
Колбовидные элементы крупного размера и вытянутой формы	0	0	8	80	0	0
Колбовидные элементы меньшего размера округлой формы	0	0	6	60	4	16
Четкая упорядоченность колбовидных элементов	0	0	7	70	0	0
Более хаотичное расположение колбовидных элементов	0	0	3	30	4	16
<i>Промежуточная зона</i>						
Бедность кристаллическими структурами	25	100	–	–	0	0
Насыщенность кристаллическими структурами	0	0	–	–	25	100
Наличие кристаллических образований в виде «креста» или «папоротника»	25	100	–	–	21	84
Наличие кристаллических образований с центральной симметрией	0	0	–	–	4	16
Полное отсутствие кристаллических структур	–	–	10	100	–	–
Четкое разграничение промежуточной и центральной зон	25	100	0	0	25	100
Слияние промежуточной и центральной зон	–	–	10	100	–	–
Наличие «рваных полей»	0	0	–	–	8	32
<i>Центральная зона</i>						
Бедность кристаллическими структурами	25	100	–	–	3	12
Насыщенность кристаллическими структурами	0	0	–	–	22	88
Полное отсутствие кристаллических структур	–	–	10	100	–	–

### Заключение

Доказанный факт биохимических сдвигов в составе жидкости десневой борозды, возникающих до первых клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта, может находить свое отражение в особенностях кристаллических структур. В данной работе были получены картины таких фаций. По своей организации они не походили на норму, но и не полностью соответствовали патологии, приобретая специфические черты. Было характерно: практи-

чески полное отсутствие структур во всех зонах («пустые» зоны), четкое отграничение периферической зоны при слиянии промежуточной и центральной, наличие выраженных «маркеров патологии» краевой зоны, которые обычно наблюдались только при более тяжелой степени воспалительного процесса в пародонте (при генерализованном пародонтите). Таким образом, полученные данные имеют значение для разработки критериев доклинической диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

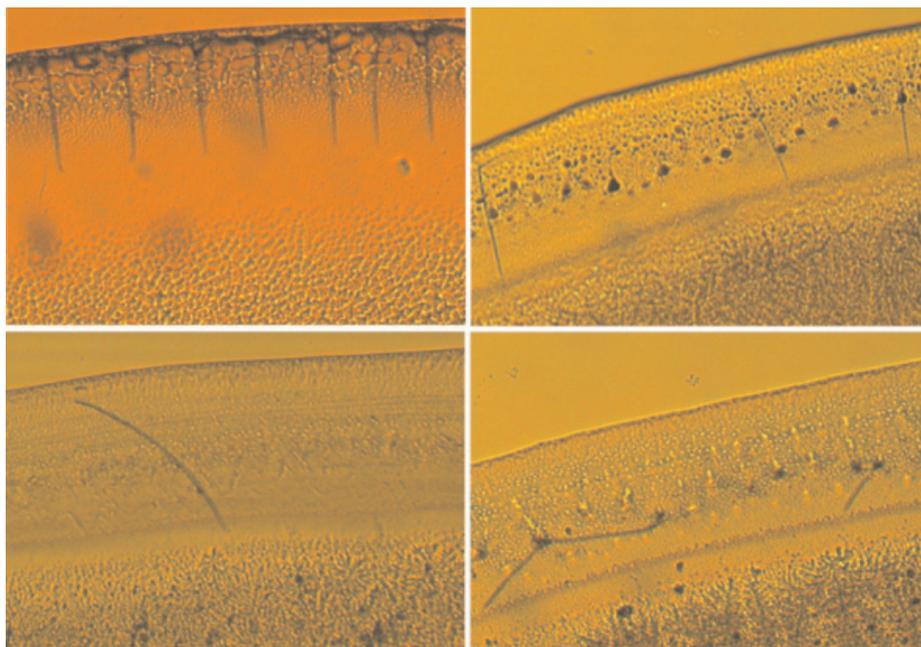


Рис. 3. Периферическая зона фазий жидкости десневой борозды при ХГКГ (ув. 164)

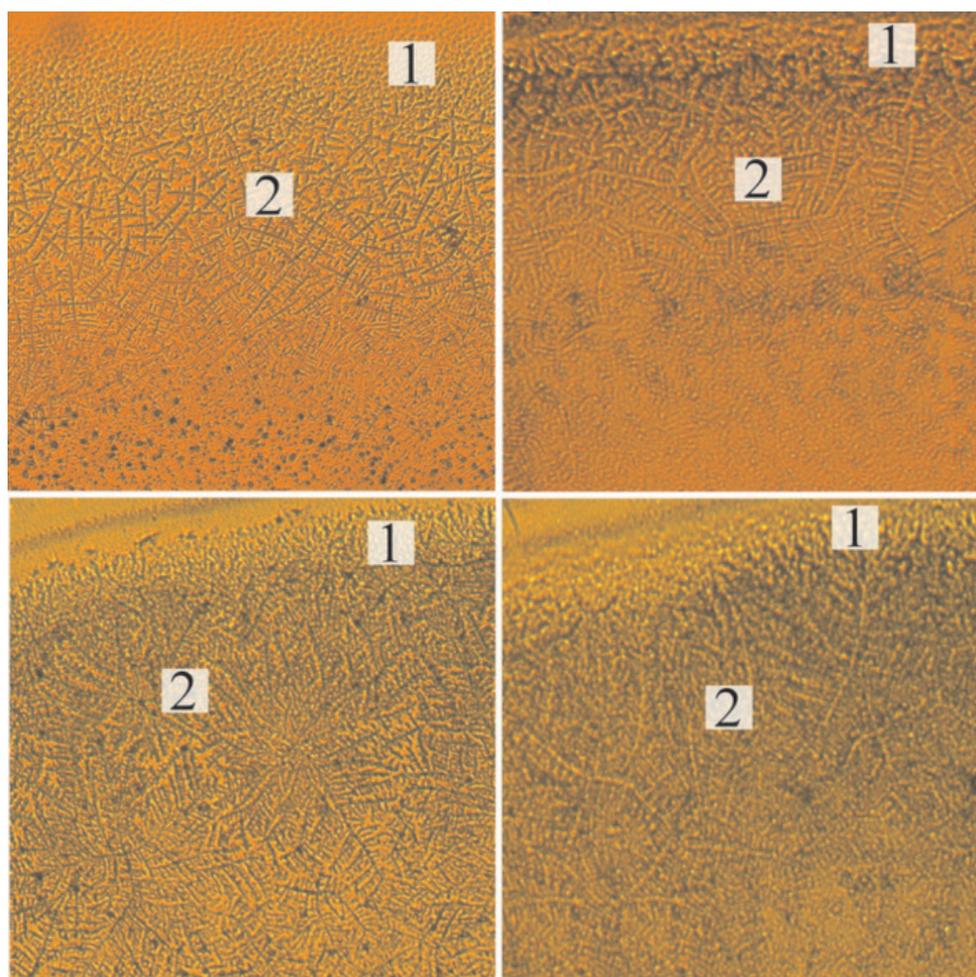


Рис. 4. Промежуточная зона фазий жидкости десневой борозды при ХГКГ:  
1 – верхняя субзона; 2 – нижняя субзона (ув. 164)

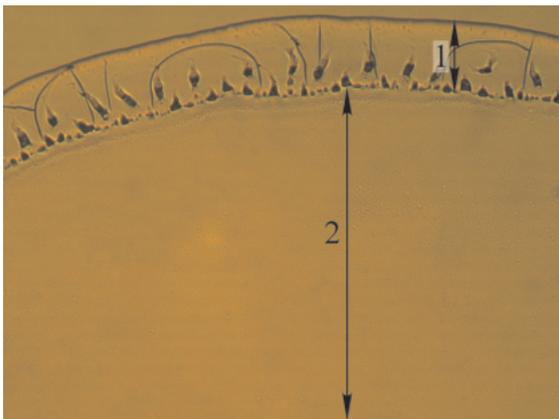


Рис. 5. Фрагмент фазы жидкости десневой борозды до клинических проявлений ХГКГ: 1 – периферическая зона; 2 – объединенная зона (ув. 164).

### Список литературы

1. Барер Г.М. Десневая жидкость: состав и свойства / Г.М. Барер, В.В. Кочержинский, Э.С. Халитова // *Стоматология*. – 1986. – № 4. – С. 86–90.
2. Булкина Н.В. Кристаллографическая картина десневой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, В.Т. Поделинская // *Стоматология*. – 2012. – № 4. – С. 16–19.
3. Дегидратационная самоорганизация при образовании фаз жидкости десневой борозды или пародонтальных карманов в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12–2. – С. 234–239.
4. Качественный и количественный анализ кристаллографической картины жидкости десневой борозды и пародонтальных карманов в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. – 2012. – № 4(24). – С. 19–32.
5. Мюллер Х.-П. *Пародонтология*. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
6. Орехова Л. Ю. *Заболевания пародонта / под общ. ред. профессора Л.Ю. Ореховой*. – М.: «Поли Медиа Пресс», 2004. – 432 с.
7. Перова М.Д. Новый взгляд на развитие и репарацию поврежденных тканей пародонта с позиций молекулярной медицины (аналитический обзор). Часть I. Механизмы ре-

цепции патогенов и передачи сигналов о функциональном состоянии тканей / М.Д. Перова, М.Г. Шубич, В.А. Козлов // *Стоматология*. – 2007. – № 3. – С. 76–80.

8. Сравнительная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости и жидкости десневой борозды или пародонтальных карманов при диагностике воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов и др. // *Российский стоматологический журнал*. – 2012. – № 4. – С. 12–16.

9. Цепов Л.М. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, Н.А. Голева // *Пародонтология*. – 2009. – № 1(50). – С. 7–12.

10. Яхно Т.А. Основы структурной эволюции высыхающих капель биологической жидкости / Т.А. Яхно, В.Г. Яхно // *Журнал технической физики*. – 2009. – № 8. – С. 133–141.

### References

1. Barer G.M., Kocherzhinskiy V.V., Halitova Je.S. *Stomatologiya*, 1986, Vol. 4, pp. 86–90.
2. Bulkina N.V., Brill' G.E., Podelinskaja V.T. *Stomatologiya*, 2012, Vol. 4, pp. 16–19.
3. Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2012, Vol. 12, no. 2, pp. 234–239.
4. Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*, 2012, Vol. 4, no. 24, pp. 19–32.
5. Mjuller H.-P. *Parodontologija* [Periodontology]. L'vov, GalDent, 2004. 256 p.
6. Orehova L. Ju. *Zabolevaniya parodonta* [Periodontal diseases]. Moscow, Poli Media Press, 2004. 432 p.
7. Perova M.D., Shubich M.G., Kozlov V.A. *Stomatologiya*, 2007, Vol. 3, pp. 76–80.
8. Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal*, 2012, Vol. 4, pp. 12–16.
9. Cepov L.M., Goleva N.A. *Parodontologija*, 2009, Vol. 1, no. 50, pp. 7–12.
10. Jahno T.A., Jahno V.G. *Zhurnal tehnichekoj fiziki*, 2009, Vol. 8, pp. 133–141.

### Рецензенты:

Коннов В.В., д.м.н., зав. кафедрой стоматологии ортопедической, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Иванов П.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой «Стоматология», ФГБОУ ВПО «ПГУ», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 10.11.2014.

УДК 616.311.2-002.2-031.81:616.311.3-008.81]-059-074(045)

## КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ ЖИДКОСТИ ДЕСНЕВОЙ БОРОЗДЫ В ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ГИНГИВИТА

<sup>1</sup>Булкина Н.В., <sup>1</sup>Поделинская В.Т., <sup>1</sup>Брилль Г.Е., <sup>2</sup>Постнов Д.Э.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, e-mail: podelinskaya14@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»  
Министерства образования и науки Российской Федерации, Саратов, e-mail: rector@sgu.ru

Разработка новых алгоритмов качественного и количественного, в том числе компьютерного, анализа кристаллографических картин дегидратированных капель десневой жидкости и их клиническая апробация имеет большое значение для диагностики и контроля за результатами комплексного лечения воспалительных заболеваний пародонта. Данное исследование является продолжением предыдущих работ, в которых было проведено описание особенностей кристаллограмм десневой жидкости и компьютерная обработка их изображений при различной степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта. С использованием того же алгоритма дана качественная оценка изменений в кристаллической структуре фазий жидкости десневой борозды как на фоне положительного клинического результата консервативной комплексной терапии хронического генерализованного гингивита (у 92% пациентов), так и при отсутствии стойкой ремиссии (у 8% пациентов). В работе представлены соответствующие характеристики изображений, полученные с помощью специальной компьютерной программы, и проведена их статистическая обработка. Показана зависимость качественных и количественных характеристик анализа в ближайшие и отдаленные сроки после начала лечения от клинических результатов и исходной степени тяжести воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания пародонта, хронический генерализованный гингивит, жидкость десневой борозды, кристаллографическая картина, компьютерный анализ

## CRYSTALLIZATION OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID IN ASSESSMENT RESULTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF CHRONIC GENERALIZED GINGIVITIS

<sup>1</sup>Bulkina N.V., <sup>1</sup>Podelinskaya V.T., <sup>1</sup>Brill G.E., <sup>2</sup>Postnov D.E.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: podelinskaya14@mail.ru;

<sup>2</sup>Saratov State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, e-mail: rector@sgu.ru

The development of new algorithms for the qualitative and quantitative, including computer, analysis of crystallographic structures drops gingival crevicular fluid and their clinical use is of great importance for the diagnosis and comprehensive treatment of inflammatory periodontal diseases. This study is a continuation of previous work, in which the structures have been described gingival crevicular fluid and computer analysis of their images with varying degrees of severity of inflammatory periodontal diseases. A qualitative assessment of changes in the crystal structure of the gingival crevicular fluid as on a background of positive clinical results of conservative treatment of chronic generalized gingivitis (92% of patients), and in the absence of stable remission (8% of patients). The study presents the relevant characteristics of a special computer image analysis and carried out their statistical processing. Shows the qualitative and quantitative characteristics of the analysis in the short and long terms from the start of treatment on the clinical results and the initial severity of the inflammatory process.

**Keywords:** inflammatory periodontal disease, chronic generalized gingivitis, gingival crevicular fluid, crystallographic structure, computer analysis

Одной из основных задач клинического применения кристаллографических методов исследования биологических жидкостей, наряду с выявлением патологического процесса, доклинической и дифференциальной диагностикой, является оценка эффективности результатов лечения. Большое количество цитологических, микробиологических, биохимических и других видов исследований посвящено изучению состава и свойств жидкости десневой борозды как биологической среды, наиболее информативно отражающей состояние тканей пародонта при развитии воспалительно-де-

структивного процесса и при проведении комплексной терапии. Не меньший интерес представляет исследование кристаллографических картин жидкости десневой борозды. Имеются данные поляризационной микроскопии препаратов дегидратированной десневой жидкости, приготовленных методом тизиографии в закрытой ячейке, при различной степени тяжести воспалительного процесса в пародонте [7]. С применением метода клиновидной и краевой дегидратации содержимого пародонтального кармана, полученного при проведении кюретажа, описаны изменения в структуре

фаций в процессе лечения локализованного и генерализованного пародонтита [4]. В доступных источниках литературы имеются единичные сведения о характере кристаллизации десневой жидкости при данной патологии и в процессе проводимой терапии, а в отношении «нативной» кристаллизации открытой капли они вообще отсутствуют.

Поиск более удобных и информативных для клинической практики методов анализа изображений кристаллограмм сопровождается развитием количественных способов, позволяющих дать более объективную оценку полученных данных и выполнить их статистическую обработку. В настоящее время активно разрабатываются различные авторские методики компьютерной обработки изображений кристаллических структур биологических жидкостей организма, в том числе и ротовой жидкости при патологии пародонта [1, 9, 6].

В предыдущих работах были описаны особенности структурной организации фаций жидкости десневой борозды при воспалительных заболеваниях пародонта и представлена компьютерная обработка их изображений с помощью специальной программы [2, 3, 5, 8]. **Целью данного исследования** явилась оценка результатов комплексного лечения хронического генерализованного катарального гингивита с помощью качественного и количественного анализа кристаллографических картин фаций жидкости десневой борозды.

#### Материалы и методы исследования

В проведенном исследовании принимали участие две группы лиц. Первую группу составили пациенты, которым был поставлен диагноз хронический генерализованный катаральный гингивит (ХГКГ) (25 человек). Во вторую группу вошли лица с нормальным состоянием тканей пародонта, и она являлась контрольной (25 человек). Постановка диагноза

и оценка клинических результатов лечения проводилась с использованием общепринятого комплекса основных и дополнительных методов обследования. В качестве материала для кристаллографического исследования применялась жидкость десневой борозды. Комплексное лечение пациентов первой группы осуществлялось по стандартной схеме. Полный перечень использованных методов обследования, методика забора материала и приготовления препаратов фаций жидкости десневой борозды, а также принципы качественного и количественного анализа изображений кристаллических структур были изложены в предыдущих работах [2, 3, 5, 8]. Клиническая оценка эффективности этиопатогенетической терапии, описание кристаллографических картин и компьютерная обработка изображений проводились при ХГКГ через десять дней и через один месяц от начала лечения.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У пациентов первой группы после обучения индивидуальной гигиене полости рта, проведения профессиональной гигиены, местной антибактериальной и противовоспалительной терапии уже на второй-третий день имел место выраженный клинический эффект. Через один месяц от начала лечения десна приобретала бледно-розовый цвет, нормальные очертания и плотно прилегала к шейкам зубов. К этому времени у 23 пациентов с ХГКГ (92%) отмечали состояние ремиссии на основании клинической картины и индексной оценки. У 2 больных (8%) через данный промежуток времени выявлялись признаки воспаления десны, которые были связаны с неудовлетворительным уровнем гигиены полости рта, в результате слабой мотивации пациентов к ее соблюдению. У пациентов контрольной группы упрощенный индекс гигиены составлял  $0,31 \pm 0,03$ . В табл. 1 представлена индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов с ХГКГ в динамике проводимого лечения.

Таблица 1

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов с ХГКГ в процессе стандартного комплексного лечения

Индекс	ХГКГ ( $n = 25$ )		
	До лечения	Через 10 дней	Через 1 месяц
УИГ	$1,7 \pm 0,07$	$0,52 \pm 0,05^*$	$0,95 \pm 0,07^{**}$
РМА (%)	$36,48 \pm 2,41$	$2,65 \pm 1,17^*$	$5,30 \pm 1,16^{**}$
ПИ	$1,45 \pm 0,06$	$0,34 \pm 0,06^*$	$0,62 \pm 0,09^{**}$

**Примечания:** \* – показатели через 10 дней от начала лечения имеют достоверные различия по сравнению со значениями в этой же группе лиц с ХГКГ до лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* – показатели через 1 месяц от начала лечения имеют достоверные различия по сравнению со значениями в этой же группе лиц с ХГКГ до лечения ( $p < 0,05$ ).

Кристаллографическая картина фаций жидкости десневой борозды у пациентов первой группы под влиянием комплекс-

ного лечения претерпела ряд качественных и соответствующих количественных изменений. Общий принцип организации

сохранялся в виде деления пространства фации на периферическую, промежуточную и центральную зоны.

Через десять дней от начала лечения у всех пациентов с ХГКГ клиническая картина в полости рта соответствовала нормальному состоянию, а кристаллическая структура фаций не отличалась от полученной у первой контрольной группы лиц. Она характеризовалась разделением на три зоны, общей бедностью кристаллическими элементами и отсутствием «маркеров патологии», выделенных при ХГКГ. В промежуточной зоне начинали преобладать небольшие образования без четкой формы. У пациентов, у которых на основании клинической и индексной оценки через один месяц констатировали состояние ремиссии,

сохранялись те же принципы общей организации фаций жидкости десневой борозды, что и при нормальном состоянии тканей пародонта. У лиц этой группы, которые получали комплексное лечение, но через один месяц из-за несоблюдения гигиены полости рта вновь имели признаки воспаления десны, кристаллографическая картина приобретала ряд особенностей. Она характеризовалась увеличением ширины краевой зоны и количества концентрических полос, наличием трещин. Промежуточная и центральная зоны имели бедную, невыраженную структуру с появлением «рваных полей». Динамика качественных изменений фаций жидкости десневой борозды на фоне терапии ХГКГ представлена в табл. 2 и на рис. 1 и 2.

**Таблица 2**

Динамика изменений в общей организации фаций жидкости десневой борозды на фоне комплексного лечения ХГКГ

Морфологический признак	I группа (n = 25)						II группа (n = 25)	
	до лечения		через 10 дней		через 1 месяц			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Периферическая зона</i>								
Среднее количество концентрических полос	5,48 ± 0,39	–	3,68 ± 0,29	–	4,0 ± 0,37	–	3,48 ± 0,22	–
Аркообразные трещины	8	32	0	0	0	0	0	0
Прямые трещины	14	56	0	0	2	8	0	0
Трещины – лучи от элементов	3	12	0	0	0	0	0	0
Наличие хаотично расположенных колбовидных элементов небольшого размера	4	16	0	0	0	0	0	0
<i>Промежуточная зона</i>								
Бедность кристаллическими структурами	0	0	25	100	25	100	25	100
Насыщенность кристаллическими структурами	25	100	0	0	0	0	0	0
Наличие кристаллических образований в виде «креста» или «папоротника»	21	84	11	44	9	36	25	100
Наличие кристаллических образований с центральной симметрией	4	16	0	0	0	0	0	0
Наличие бесформенных кристаллических образований	0	0	14	56	16	64	0	0
Четкое разграничение промежуточной и центральной зон	25	100	25	100	25	100	25	100
Наличие «рваных полей»	8	32	0	0	2	8	0	0
<i>Центральная зона</i>								
Бедность кристаллическими структурами	3	12	25	100	25	100	25	100
Насыщенность кристаллическими структурами	22	88	0	0	0	0	0	0

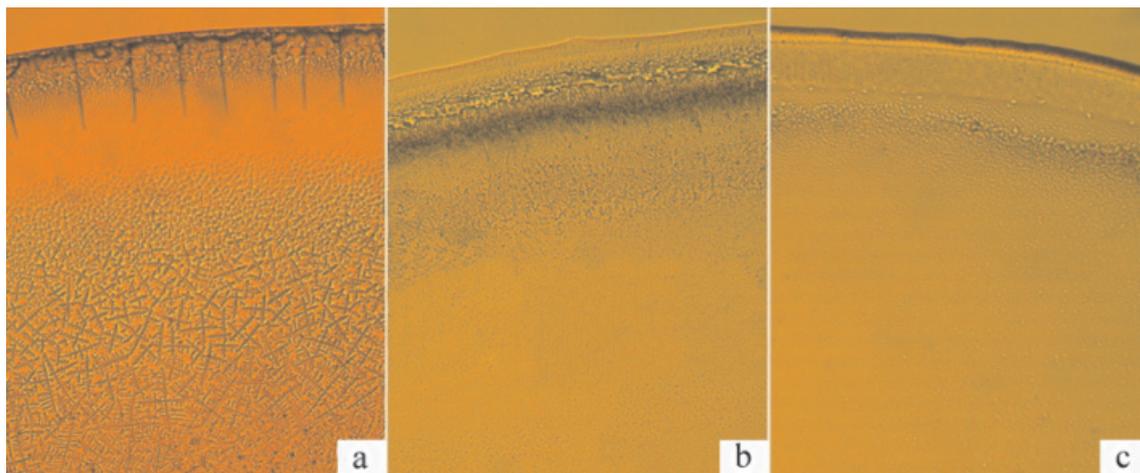


Рис. 1. Примеры фрагментов фаций жидкости десневой борозды при ХГКТ:  
*a* – в день обращения;  
*b* – через 10 дней после начала лечения;  
*c* – через 1 месяц после начала лечения (состояние ремиссии) (ув. 164)

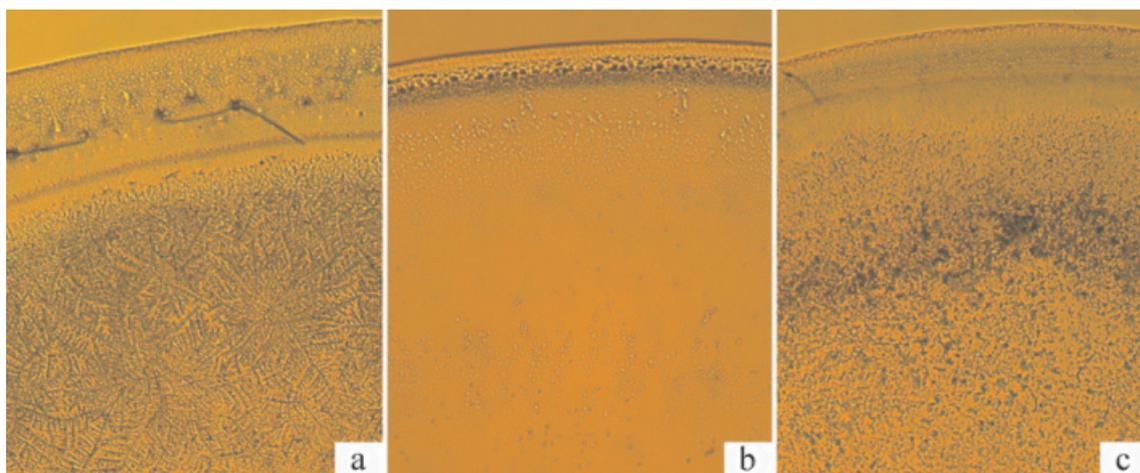


Рис. 2. Примеры фрагментов фаций жидкости десневой борозды при ХГКТ:  
*a* – в день обращения;  
*b* – через 10 дней после начала лечения;  
*c* – через 1 месяц после начала лечения (отсутствие состояния ремиссии) (ув. 164)

На фоне проводимой терапии ХГКТ в фациях жидкости десневой борозды происходило уменьшение относительной площади периферической ( $SR_{pr}$ ) и промежуточной ( $SR_p$ ) зон и одновременное увеличение относительной площади центральной зоны ( $SR_c$ ). Снижалась величина смещения центра промежуточной ( $Sh_{pr}$ ) и центральной ( $Sh_{c-pr}$ ) зон относительно центра периферической зоны. Средние значения количества объектов белого цвета ( $N_{pr}$ ,  $N_p$  и  $N_c$ ) стремились к увеличению, их среднего размера ( $AS_{pr}$ ,  $AS_p$  и  $AS_c$ ) – к уменьшению во всех

трех зонах. Это происходило за счет появления нового типа бесформенных кристаллических образований с мелкой структурой в промежуточной зоне. Одновременно процент площади этих объектов в трех зонах ( $S_{pr}$ ,  $S_p$  и  $S_c$ ) снижался. Под влиянием проводимого лечения в каждой из зон происходило уменьшение средних значений фрактальной размерности ( $Dcor_{pr}$ ,  $Dcor_p$  и  $Dcor_c$ ) и коэффициента неоднородности поля яркости ( $Entr_{pr}$ ,  $Entr_p$  и  $Entr_c$ ). Динамика изменений указанных характеристик представлена в табл. 3.

**Таблица 3**

Динамика характеристик компьютерной обработки фаций жидкости десневой борозды при ХГКГ под влиянием комплексного лечения

Характеристики	I группа (n = 25)			II группа (n = 25)
	до лечения	через 10 дней	через 1 месяц	
Площадь периферической зоны (SR <sub>pr</sub> )	0,235 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,179 ± 0,005*	0,187 ± 0,005*	0,184 ± 0,004
Площадь промежуточной зоны (SR <sub>p</sub> )	0,411 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,315 ± 0,006*	0,318 ± 0,004*	0,306 ± 0,006
Площадь центральной зоны (SR <sub>c</sub> )	0,354 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,506 ± 0,006*	0,495 ± 0,007*	0,509 ± 0,003
Смещение центра промежуточной зоны (Sh <sub>p-pr</sub> )	0,0061 ± 0,0002 <sup>#</sup>	0,0040 ± 0,0002*	0,0043 ± 0,0003*	0,0036 ± 0,0003
Смещение центра центральной зоны (Sh <sub>c-pr</sub> )	0,015 ± 0,001 <sup>#</sup>	0,0081 ± 0,0002*	0,010 ± 0,0007* <sup>#</sup>	0,0076 ± 0,0004
Фрактальная размерность периферической зоны (D <sub>сог<sub>pr</sub></sub> )	1,80 ± 0,01 <sup>#</sup>	1,61 ± 0,02*	1,64 ± 0,02*	1,58 ± 0,02
Фрактальная размерность промежуточной зоны (D <sub>сог<sub>p</sub></sub> )	1,77 ± 0,012 <sup>#</sup>	1,53 ± 0,025*	1,55 ± 0,025*	1,54 ± 0,022
Фрактальная размерность центральной зоны (D <sub>сог<sub>c</sub></sub> )	1,81 ± 0,010 <sup>#</sup>	1,60 ± 0,022*	1,62 ± 0,025*	1,57 ± 0,017
Коэффициент неоднородности поля яркости периферической зоны (Entr <sub>pr</sub> )	0,508 ± 0,012	0,481 ± 0,010	0,484 ± 0,010	0,478 ± 0,016
Коэффициент неоднородности поля яркости промежуточной зоны (Entr <sub>p</sub> )	0,137 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,100 ± 0,005*	0,107 ± 0,009*	0,092 ± 0,004
Коэффициент неоднородности поля яркости центральной зоны (Entr <sub>c</sub> )	0,076 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,011 ± 0,002*	0,015 ± 0,004* <sup>#</sup>	0,006 ± 0,0006
Количество белых объектов периферической зоны (N <sub>pr</sub> )	126,1 ± 5,75 <sup>#</sup>	207,8 ± 17,64*	198,4 ± 12,36*	213,2 ± 9,69
Количество белых объектов промежуточной зоны (N <sub>p</sub> )	212,8 ± 8,90 <sup>#</sup>	404,9 ± 11,78*	401,1 ± 13,21*	433,3 ± 9,05
Количество белых объектов центральной зоны (N <sub>c</sub> )	385,3 ± 15,12 <sup>#</sup>	951,5 ± 34,78*	872,8 ± 62,74*	1010,7 ± 39,69
Средний размер объектов белого цвета периферической зоны (AS <sub>pr</sub> )	71,7 ± 1,74 <sup>#</sup>	14,9 ± 1,21*	20,5 ± 3,27* <sup>#</sup>	13,0 ± 1,15
Средний размер объектов белого цвета промежуточной зоны (AS <sub>p</sub> )	38,2 ± 1,39 <sup>#</sup>	14,8 ± 1,13*	17,6 ± 1,72*	15,2 ± 1,55
Средний размер объектов белого цвета центральной зоны (AS <sub>c</sub> )	29,8 ± 0,84 <sup>#</sup>	4,9 ± 0,59*	6,8 ± 1,14* <sup>#</sup>	3,8 ± 0,33
Процент площади объектов периферической зоны (S <sub>pr</sub> )	34,8 ± 1,06 <sup>#</sup>	12,3 ± 1,21*	16,0 ± 1,76* <sup>#</sup>	10,6 ± 0,51
Процент площади объектов промежуточной зоны (S <sub>p</sub> )	30,9 ± 0,92 <sup>#</sup>	22,5 ± 0,94*	26,4 ± 1,17*	25,2 ± 1,38
Процент площади объектов центральной зоны (S <sub>c</sub> )	44,2 ± 0,99 <sup>#</sup>	16,1 ± 0,80*	17,2 ± 1,20*	14,7 ± 0,89

Примечания: <sup>#</sup> – характеристики имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе лиц с нормальным состоянием тканей пародонта (p < 0,05); \* – характеристики имеют достоверные различия по сравнению со значениями в группе лиц с ХГКГ до лечения (p < 0,05).

### Заключение

Консервативная терапия воспалительных заболеваний пародонта наиболее эффективна на начальных этапах развития патологического процесса, поэтому при лечении хронического генерализованного катарального гингивита были получены наилучшие клинические результаты – через один месяц состояние ремиссии у 92% больных. У этих лиц кристаллическая структура фаций становилась сходной с картиной в контрольной группе с интактным пародонтом. В целом качественные преобразования на фоне положительных клинических изменений при проведении комплексного лечения заключались в сохранении общего принципа организации в виде кольцевых образований (краевой, промежуточной и центральной зон) и объединении элементами в этих зонах. К краевой зоне происходило сужение зоны и уменьшение или полное исчезновение «маркеров патологии»; в промежуточной – изменение характера кристаллов (увеличение доли бесформенных или дендритных структур); в центральной – снижение насыщенности сетчатой структуры. Таким образом, качественные преобразования в кристаллографической картине фаций жидкости десневой борозды и возникающие на их фоне изменения характеристик компьютерной обработки в ближайшие и отдаленные сроки после проведенного лечения отражали клинические результаты терапии и зависели от исходной степени тяжести воспалительного процесса в тканях пародонта, стремясь в той или иной степени к показателям контрольной группы.

### Список литературы

- Бузовера М.Э. Количественная оценка микроструктурной неоднородности фаций биожидкостей / М.Э. Бузовера, Ю.П. Щербак, И.В. Шишпор // Журнал технической физики. – 2014. – Т. 84, № 10. – С.133–138.
- Булкина Н.Д. Кристаллографическая картина десневой жидкости в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, В.Т. Поделинская // Стоматология. – 2012. – № 4. – С.16–19.
- Дегидратационная самоорганизация при образовании фаций жидкости десневой борозды или пародонтальных карманов в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12–2. – С. 234–239.
- Какулия И.С. Морфологическая картина тканей зуба и жидкостей полости рта при пародонтите у пожилых: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.53. – М., 2005. – 112 с.
- Качественный и количественный анализ кристаллографической картины жидкости десневой борозды и пародонтальных карманов в норме и при воспалительных заболеваниях пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов, В.Т. Поделинская // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 4(24). – С. 19–32.
- Микроструктурный анализ биологических жидкостей / М.Э. Бузовера, Ю.П. Щербак, И.В. Шишпор, Ю.П. Потехина // Журнал технической физики. – 2012. – Т.82, № 7. – С. 123–128.
- Патент РФ № 96110597/14, 28.05.1996. Ронь Г.И., Еловикова Т.М., Башкирова И.Б., Скопинов С.А. Способ диагностики заболеваний пародонта // Патент России № 2109287.1998. Бюл. № 32.
- Сравнительная характеристика кристаллографической картины ротовой жидкости и жидкости десневой борозды или пародонтальных карманов при диагностике воспалительных заболеваний пародонта / Н.В. Булкина, Г.Е. Бриль, Д.Э. Постнов и др. // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 12–16.
- Шаповалова О.Г. Диагностическая и лечебная тактика при отсутствии стойкой ремиссии у больных с заболеваниями пародонта: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14, 03.01.04. – Самара, 2010. – 24 с.

### References

- Buzoverja M.Je., Shherbak Ju.P., Shishpor I.V. *Zhurnal tehnichejskoj fiziki*, 2014, Vol. 10, no. 84, pp. 133–138.
- Bulkina N.V., Brill' G.E., Podelinskaja V.T. *Stomatologija*, 2012, Vol. 4, pp. 16–19.
- Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Fundamental'nye issledovanija*, 2012, Vol. 12, no. 2, pp. 234–239.
- Kakulija I.S. *Morfologicheskaja kartina tkanej zuba i zhidkostej polosti rta pri parodontite u pozhihlyh*. Moscow, 2004. 112 p.
- Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*, 2012, Vol. 4, no. 24, pp. 19–32.
- Buzoverja M.Je., Shherbak Ju.P., Shishpor I.V., Potehina Ju.P. *Zhurnal tehnichejskoj fiziki*, 2012, Vol. 7, no. 82, pp. 123–128.
- Ron' G.I., Elovikova T.M., Bashkirova I.B., Skopinov S.A. *Sposob diagnostiki zabolevanij parodonta*. Patent RF 2109287, 1998, Bjul. 32.
- Bulkina N.V., Brill' G.E., Postnov D.Je., Podelinskaja V.T. *Rossijskij stomatologicheskij zhurnal*, 2012, Vol. 4, pp. 12–16.
- Shapovalova O.G. *Diagnosticheskaja i lechebnaja takтика pri otsutstvii stojkoj remissii u bol'nyh s zabolevanijami parodonta*. Samara, 2010. 24 p.

### Рецензенты:

Коннов В.В., д.м.н., зав. кафедрой стоматологии ортопедической, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Иванов П.В., д.м.н., доцент, зав. кафедрой «Стоматология», ФГБОУ ВПО «ПГУ», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 10.11.2014.

УДК 340.624.1:616-003.214:612.117.5

## РАСЧЕТНЫЙ СПОСОБ УСТАНОВЛЕНИЯ ДАВНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КРОВОПОДТЕКА НА ОСНОВЕ ЦИФРОВОЙ ФОРМАЛИЗАЦИИ ЕГО ЦВЕТА

<sup>1</sup>Вавилов А.Ю., <sup>2</sup>Литвинов А.В., <sup>3</sup>Чирков С.В.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, e-mail: izhsudmed@hotmail.com;

<sup>2</sup>ГКУ «Курганское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Курган, e-mail: a.litkur@mail.ru;

<sup>3</sup>ГКУЗ ХМАО-Югры «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Ханты-Мансийск, e-mail: sudmedm@yandex.ru

Цифровым способом осуществлялась формализация цвета кровоподтека по цветовой шкале RGB с переводом полученных значений в цветовое пространство YCrCb. Исследования выполнены на трупном материале. Изучены 2670 трупов мужчин и женщин европейского типа внешности в возрасте от 18 до 84 лет. Исследовательская база составляла 2783 изображения кровоподтека. Изучались цифровые характеристики цвета периферической и центральной частей кровоподтеков. Результаты статистического анализа показали, что цифровые характеристики кровоподтека (цвет, яркость, насыщенность) с высокой степенью достоверности зависят от давности механической травмы, приведшей к образованию повреждения мягких тканей тела человека. Разработан способ, позволяющий объективным путем оценить цвет повреждения и произвести математический расчет давности травмы. Математические формулы представлены в статье. Процедура расчета иллюстрирована на примере практической судебно-медицинской экспертизы.

**Ключевые слова:** кровоподтек, давность, цвет, цифровая формализация, расчет

## THE WAY OF THE ESTABLISHMENT OF PRESCRIPTION OF FORMATION OF THE BRUISE BASED ON DIGITAL FORMALIZATION OF ITS COLOR

<sup>1</sup>Vavilov A.Y., <sup>2</sup>Litvinov A.V., <sup>3</sup>Chirkov S.V.

<sup>1</sup>The Izhevsk state medical academy of Ministry of Health of Russia, Izhevsk, e-mail: izhsudmed@hotmail.com;

<sup>2</sup>The Kurgan regional bureau of a forensic medical examination, Kurgan, e-mail: a.litkur@mail.ru;

<sup>3</sup>The forensic medical examination Bureau», Khanty-Mansiysk, e-mail: sudmedm@yandex.ru

The digital way carried out formalization of color of a bruise on color scale RGB with transfer of the received values in color space YCrCb. Researches executed on a cadaveric material. 2670 corpses of men and women of the European type of appearance at the age at 18 to 84 years are studied. The research base made 2783 images of a bruise. Digital characteristics of color of peripheral and central parts of bruises studied. Results of the statistical analysis have shown that digital characteristics of a bruise (color, brightness, a saturation) with high degree of reliability depend on prescription of the mechanical trauma, which has led to formation of damage of soft fabrics of a body of the person. The way-allowing objective by to estimate color of damage is developed and to make mathematical calculation of prescription of a trauma. Mathematical formulas presented in article. Calculation procedure is illustrated an example of a practical forensic medical examination.

**Keywords:** a bruise, prescription, color, digital formalization, calculation

Установление давности внешнего травматического воздействия является одним из важнейших вопросов, подлежащих решению в ходе проведения судебно-медицинской экспертизы пострадавших, обвиняемых и других лиц, а также в ходе исследования трупа с телесными повреждениями [2, 3]. Применительно к кровоподтекам, являющимся объективным признаком травмы, суждение о давности их формирования осуществляется преимущественно на основании оценки морфологических особенностей конкретного повреждения (чаще всего, его цвета), оцениваемого экспертом визуально, исходя из известных литератур-

ных данных, личного опыта и личностных особенностей восприятия предметов и явлений окружающего его мира [5, 7, 9].

Таким образом, в основу формирования объективного экспертного заключения оказываются положены данные, полученные субъективным путем, что может существенно снизить ценность «Заключения эксперта» для следствия и суда [5, 8]. Выходом из сложившейся затруднительной ситуации является разработка и применение в судебно-медицинской экспертизе методов, основанных на объективном, количественном анализе внешних морфологических особенностей исследуемых кровоподтеков [8],

что в полной мере соответствует концепции «доказательной медицины».

**Цель исследования** – повышение объективности и точности судебно-медицинской диагностики давности внешнего травматического воздействия на мягкие ткани человека, сопровождавшегося формированием кровоподтека, применением инструментальной фотографической фиксации и цифровой оценки и формализации его цвета.

### Материал и методы исследования

Объективная фиксация внешнего вида поврежденных мягких тканей фотографическим способом проведена на базе Курганского областного бюро судебно-медицинской экспертизы и Бюро судебно-медицинской экспертизы Удмуртской Республики. Исследование осуществлено на трупном материале – 2670 трупов мужчин и женщин европейского типа внешности в возрасте от 18 до 84 лет, проходивших судебно-медицинское исследование (экспертизу) в период 2010–2012 гг. Фотографированию подлежали трупы, имеющие на теле кровоподтеки различной

локализации, давности и, соответственно, цвета повреждений. После отбора наиболее качественных фотографий (с правильной цветопередачей, достаточно резких и малошумных) исследовательская база составила 2783 изображения кровоподтека.

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к судебно-медицинской цветной фотографии [10, 11], в каждом кадре находилась образец (эталон) цвета.

Анализ полученных цифровых изображений кровоподтеков производился с помощью программ, свободно распространяемых для некоммерческого использования – просмотрщик изображений *IrfanView* и программа анализа цвета пикселя экрана *ColorPix*.

Цветное изображение тела пострадавшего человека открывалось в программе *IrfanView*, соответствующим образом, удобным для пользователя, кадрировалось, затем с помощью *ColorPix* последовательно анализировались эталон цвета на фотоизображении (для проверки правильности цветопередачи) и собственно цвет кровоподтека. На фотоизображении выбирался центральный участок кровоподтека и его периферическая зона, в пяти точках которых с помощью *ColorPix* оценивался цвет по шкале RGB (рис. 1).

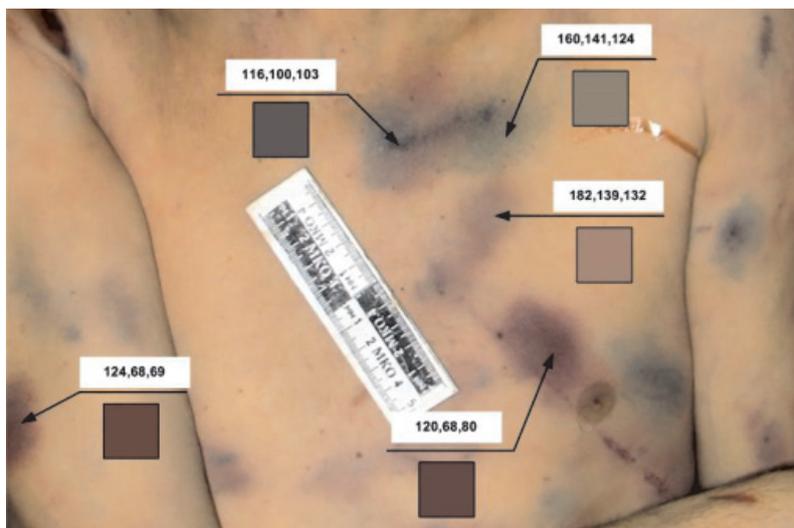


Рис. 1. Фотография передней поверхности трупа с повреждениями (кровоподтеками) и цифровыми их характеристиками (RGB-кодами)

В последующем RGB-коды центрального и периферического отделов кровоподтеков переводились в пространство цветовой модели *YCrCb* и, после соответствующей группировки (по полу, возрасту, давности повреждения, давности смерти и т.д.) анализировались статистически.

Обработка результатов исследований производилась в соответствии с правилами, рекомендованными к применению в биологических и медицинских научных работах [1, 6]. Использовались описательные статистики, корреляционный, регрессионный и сравнительный анализы. Для получения итогового математического выражения, учитывающего множественные влияния учитываемых факторов, использован интеллектуальный анализ данных с использованием системы искусственного интеллекта *PolyAnalyst* [4].

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что анализируемые цифровые характеристики цвета кровоподтека (цвет, яркость, насыщенность) с высокой степенью достоверности зависят от давности травмы. Это позволило сделать вывод о перспективности цифровой объективизации цвета кровоподтека, облегчающей процедуру его формализации (наименования) и использования наименования цвета для целей диагностики давности внешнего травматического воздействия. Необходимо отметить, что проводимая таким способом

формализация наименования цвета в данном случае носит абсолютно объективный характер и не зависит от личностных свойств лица, проводящего данное исследование.

Разработана методика, позволяющая оценить давность внешнего травматического

воздействия, приведшего к появлению кровоподтеков мягких тканей пострадавшего:

RGB-коды центрального и периферического участков кровоподтека переводятся в цветовую модель YCrCb путем пересчета по формулам

$$\begin{aligned} Y &= 0,299 \cdot R + 0,587 \cdot G + 0,114 \cdot B; \\ Cr &= 0,500 \cdot R - 0,419 \cdot G + 0,081 \cdot B; \\ Cb &= -0,169 \cdot R - 0,331 \cdot G + 0,500 \cdot B, \end{aligned} \quad (1)$$

где  $Y$  – яркость пикселя цифрового изображения, ед.;  $Cr$  – величина красной цветоразностной компоненты, ед.;  $Cb$  – величина синей цветоразностной компоненты, ед.;  $R$  – величина красной составляющей цвета изображения, ед.;  $G$  – величина зеленой составляющей цвета изображения, ед.;  $B$  – ве-

личина синей составляющей цвета изображения, ед.

Указанные характеристики рассчитываются для периферических и центральных отделов повреждения соответственно.

Непосредственная давность кровоподтека рассчитывается по формуле

$$DTR_a = 0,495 \cdot Y_{\text{центр}} - 1,656 \cdot Cr_{\text{центр}} + 0,615 \cdot Y_{\text{периф}} - 0,514 \cdot Cb_{\text{периф}} - 56,219, \quad (2)$$

где  $DTR_a$  – расчетная давность кровоподтека, ч;  $Y_{\text{периф}}$  – компонента  $Y$  периферии кровоподтека, знач.;  $Y_{\text{центр}}$  – компонента  $Y$  центра кровоподтека, знач.;  $Cb_{\text{периф}}$  – компонента  $Cb$  периферии кровоподтека,

знач.;  $Cr_{\text{центр}}$  – компонента  $Cr$  центра кровоподтека, знач.

Затем рассчитываются границы, в которых с вероятностью более 95% находится искомая давность внешнего травматического воздействия:

$$0,592 \cdot DTR_a - 6,464 \leq DTR \leq 0,958 \cdot DTR_a + 7,857, \quad (3)$$

где  $DTR_a$  – расчетное значение давности травмы, ч;  $DTR$  – реальное значение давности травмы, ч.

После оценки цифрового выражения цвета кровоподтека эксперт формулирует свое заключение в форме следующего суждения: «Учитывая цифровые характеристики цвета кровоподтека в его центральной области (значение по цветовой модели RGB равно – указывается значение) и на периферии (значение по цветовой модели RGB равно – указывается значение), считаю, что с вероятностью более 95% давность формирования повреждения находится в пределах (указываются границы) часов до момента его фотофиксации».

**Пример:** Мужчина 68 лет в ходе конфликта, возникшего в процессе употребления спиртных напитков, получает повреждения в виде кровоподтеков и ссадин лица, туловища и конечностей, закрытой черепно-мозговой травмы в виде ушиба головного мозга с формированием внутримозговой гематомы. Смерть наступила в лечебном учреждении г. Ижевска через 52 часа после травмы.

Произведена фотографическая фиксация повреждений на трупе. Исследованию по цифровой формализации цвета кровоподтеков был подвергнут снимок передней поверхности тела пострадавшего. Фрагмент

снимка, содержащий кровоподтеки верхней трети передней поверхности грудной клетки, представлен на рис. 2.

С помощью программы «ColorPix» установлены значения RGB-кодов центрального и периферического отделов кровоподтека. Полученные значения RGB-кодов переведены в цветовое пространство YCrCb по формуле (1). Затем произведены расчеты давности кровоподтека по формуле (2) и определение границ, в которых с достоверностью более 95% находится искомое время травмы, по формуле (3).

В процессе расчета установлено, что объективно установленными границами давности анализируемого кровоподтека является интервал 26,3–61,0 часов до момента фотофиксации повреждений на трупе, что полностью соответствует информации, имевшейся в распоряжении эксперта на момент исследования мертвого тела.

Сформировано экспертное суждение: «Учитывая цифровые характеристики цвета кровоподтека в его центральной области (значение по цветовой модели RGB равно 182; 120; 105) и на периферии (значение по цветовой модели RGB равно 213; 172; 126), считаю, что с вероятностью более 95% давность формирования повреждения находится в пределах 26,3–61,0 часов до момента его фотофиксации».

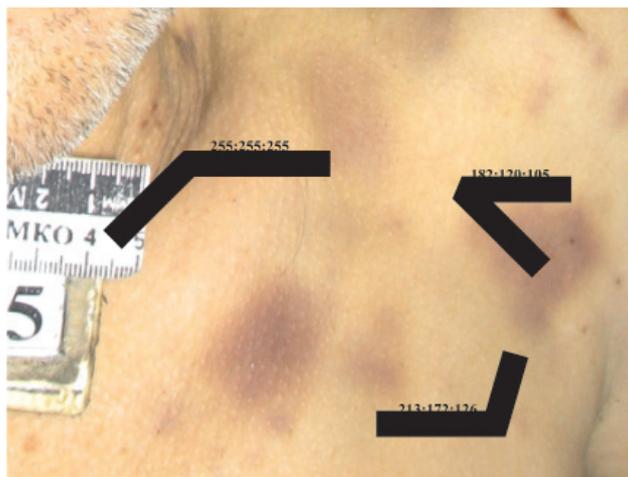


Рис. 2. Фотография верхней трети грудной клетки слева (стрелками указаны контроль цвета, цвет центра кровоподтека и его периферии)

### Выводы

1. Создана методика фотофиксации и компьютерной оценки цвета кровоподтека, что позволяет количественно характеризовать его особенности на основе цветовой модели RGB с переводом в цветовое пространство  $YCrCb$ , что объективизирует экспертное описание и оценку повреждения [5].

2. Алгоритм цифровой фотофиксации, формализация цвета кровоподтека и его количественная характеристика повышают точность диагностики давности механической травмы с объективным определением по представленным оригинальным математическим выражениям границ интервала, в котором с вероятностью более 95% находится искомое время травмы.

### Список литературы

1. Айвазян С. А., Мхитарян В. С. Прикладная статистика и основы эконометрики. – М., 1998. – 1022 с.
2. Акопов В. И. Судебная медицина. Практическое пособие для юристов и врачей. – 2-е изд. – М., 2003. – 448 с.
3. Ананьев Г.В. Установление давности происхождения кровоподтеков при судебно-медицинской экспертизе живых лиц: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1987. – 38 с.
4. Вегеле В. PolyAnalyst – новинка Data Mining // Компьютерра. – М., 1996. – № 27. – С. 41–42.
5. Витер В.И., Литвинов А.В. Судебно-медицинская диагностика давности происхождения кровоподтеков: монография. – Ижевск-Курган, 2014. – 220 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М., 1999. – 459 с.
7. Литвинов А.В., Витер В.И., Вавилов А.Ю. О необходимости цифровой стандартизации оценки цвета в практике судебно-медицинских экспертиз // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2013. – № 3. – С. 33–36.
8. Литвинов А.В., Витер В.И., Вавилов А.Ю. О формализации наименования цвета в судебно-медицинской диагностике давности образования кровоподтеков // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2014. – № 2–3. – С. 13–16.
9. Литвинов А.В., Витер В.И., Вавилов А.Ю. Ретроспективный анализ и обоснование перспектив объективизации исследования кровоподтеков у живых лиц // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2014. – № 1. – С. 23–27.
10. Шишкин Ю.Ю. Цифровые технологии исследования изображений как средство судебно-медицинской диа-

гностики повреждений кожи: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 198 с.

11. Шишкин Ю.Ю., Калинин Р.В. Применение цифровой фотографии для объективной оценки морфологических изменений кожи // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. – М.: РГМУ, 2005. – № 3 (42). – С. 195.

### References

1. Ajvazjan S.A., Mhitarjan V.S. The applied statistics and bases of econometrics. M, 1998. 1022 p.
2. Akopov V.I. Forensic medicine. The practical grant for lawyers and doctors. M., 2003. 448 p.
3. Ananiev G.V. Determination of prescription of an origin of bruises at a forensic medical examination of live persons: autoref. diss ... doct. med. sciences. M., 1987. 38 p.
4. Vegele V. PolyAnalyst Novelty Data Mining // Computerra. M., 1996. no. 27. pp. 41–42.
5. Viter V.I., Litvinov A.V. Medicolegal diagnostics of prescription of an origin of bruises (Monography). Izhevsk-Kurgan, 2014. 220 p.
6. Glans S. Medico-biological statistics. M, 1999. 459 p.
7. Litvinov A.V., Viter V.I., Vavilov A.Y. About necessity of digital standardization of an estimation of colour for practice of forensic medical examinations // Medical examination problems. Izhevsk, 2013. no. 3. pp. 33–36.
8. Litvinov A.V., Viter V.I., Vavilov A.Y. About formalization of the name of color in medicolegal diagnostics of prescription of formation of bruises // Medical examination problems. Izhevsk, 2014. no. 2–3. pp. 13–16.
9. Litvinov A.V., Viter V.I., Vavilov A.Y. Retrospective the analysis and a substantiation of prospects of objectification of researches of bruises at live persons // Medical examination problems. Izhevsk, 2014. no. 1. pp. 23–27.
10. Shishkin Y.Y. Digital technology of research of images as means of medicolegal diagnostics of damages of a skin: diss. ... doct. med. sciences. M., 2005. 198 p.
11. Shishkin Y.Y., Kalinin R.V. Application of a digital photo for an objective estimation of morphological changes of a skin // Bulletin of RGMU. Periodic medical magazine. M.: RGMU, 2005. no. 3 (42). pp. 195.

### Рецензенты:

Витер В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск; Поздеев А.Р., д.м.н., доцент кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 617.735-001.15:612.843.42

## РОЛЬ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОМ ПОРАЖЕНИИ СЕТЧАТКИ

**Варакута Е.Ю., Логвинов С.В., Потапов А.В., Жданкина А.А.,  
Герасимов А.В., Аникина Е.Ю., Свердева Ю.О.**

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрова России,  
Томск, e-mail: varelen@rambler.ru*

С помощью методов световой и электронной микроскопии изучали сосудистые изменения хориоретинального комплекса при световом воздействии интенсивностью 6000 лк на 40 белых беспородных крысах-самцах. Забор материала производили на 1, 7, 14, 30 сутки после освещения. В аналогичные сроки забирали материал у контрольной группы, которую содержали в идентичных условиях вивария. Морфологические изменения эндотелиоцитов хориокапилляров характеризовались отеком цитоплазмы, вакуолизацией оргanelл, разволокнением базальной мембраны. Часть эндотелиоцитов подвергалась деструктивным изменениям, что усиливало нарушения гемодинамики. Так, удельная площадь сосудов хориоидеи со стазом, сладжем и тромбозом на 7-е сутки достоверно увеличивалась в 16 раз по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), площадь открытых сосудов снижалась в 4,3 раза (контроль  $36 \pm 0,69$ ;  $p < 0,05$ ). Прогрессирующее снижение удельной площади функционирующих сосудов приводило к нарушению перфузии и ишемии наружных слоев сетчатки, что сопровождалось их очаговым выпадением и стимулировало неоангиогенез, вызвавший вторичные дегенеративные изменения сетчатки.

**Ключевые слова:** сетчатка, хориоидея, световое повреждение

## THE ROLE OF VASCULAR CHANGES FROM PHOTOINDUCED RETINAL DAMAGE

**Varakuta E.Y., Logvinov S.V., Potapov A.V., Zhdankina A.A., Gerasimov A.V.,  
Anikina E.Y., Sverdeva Y.O.**

*Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: varelen@rambler.ru*

The vascular changes in the chorioretinal complex from light exposure with 6000 lux intensity were studied in 40 white outbred male rats using light and electron microscopy. The objects were extricated on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup> day after the exposure. At the same time the extrication of the retinas was performed on the control group which had been kept in the same terms of vivarium. The morphological changes of the endothelial cells of the choroid capillaries found are as follows: the swelling of cytoplasm, vacuolation of organelles, fiber destruction of the basement membrane. Some of the endothelial cells were prone to destruction, which increased hemodynamic instability. The total area of choroid capillaries showing stasis, sludge, thrombosis was 16 times as big compared to the control group ( $p < 0,05$ ) on the 7<sup>th</sup> day, while the total area of unaffected choroid capillaries decreased 4,3 times (control group;  $p < 0,05$ ). The progressive decline of the area of functioning capillaries led to perfusion disorder and ischemia of the outer retinal layers, accompanied by their uneven loss. It stimulated neoangiogenesis, which induced secondary degenerative retinal changes.

**Keywords:** retina, choroid, photoinduced damage

Известно, что световое воздействие вызывает поражение всех клеточных элементов сетчатки [2, 3], механизм которого связан с фотоокислением мембранных структур [4, 8]. Тяжесть поражения сетчатки во многом зависит от степени расстройства микроциркуляции, так как сетчатка, являясь представителем нервной ткани, чувствительна к гипоксии. Постоянный и непрерывный приток глюкозы и кислорода из кровеносного русла является необходимым условием энергетического обеспечения нервных клеток. Даже при кратковременной гипоксии в нервной ткани резко падает образование АТФ, следствием чего является быстрое развитие необратимых изменений в ткани мозга [1].

Цель исследования – изучение морфологических изменений сосудистых элементов сетчатки и их вклада в развитие процес-

сов деструкции и репарации сетчатки при высокоинтенсивном световом воздействии.

### Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 40 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 200–250 гр. На крыс экспериментальной группы (20 животных) воздействовали в течение 6 час. белым светом, имеющим максимум излучения в желто-зеленой области спектра. Для облучения использовалась специальная установка из прямоугольных рефлекторов с вмонтированными в них люминесцентными лампами ЛБ-40, освещающая клетку с пяти сторон. Освещенность животных составляла 6000 лк. Контрольная группа ( $n = 20$ ) – интактные животные, содержащиеся в условиях искусственного светового режима (12 часов в день, 12 часов в ночь), с интенсивностью дневного освещения 25 лк. Материалом исследования служили сетчатки крыс, изъятые сразу после их умерщвления под эфирным наркозом через 1, 7, 14 и 30 суток после освещения, в аналогичные сроки производили взятие контрольного материала.

Центральные участки задней стенки глаза фиксировали в растворе, содержащем смесь 4% параформальдегида и 0,5% глутаральдегида на 0,2 М какодильном буфере (рН 7,4). Материал постфиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия и заливали в эпон. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим, ультратонкие – контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-7 А. На полутонких срезах с помощью окулярной измерительной сетки Автандилова высчитывали удельную площадь открытых и тромбированных сосудов хориоидеи. Для оценки достоверности различий при сравнении средних величин использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

### Результаты исследований и их обсуждение

На 1-е сут. после светового воздействия, в эндотелиоцитах хориокапилляров наблюдается отек цитоплазмы, вакуолизация большинства органелл. Вероятно, при повышенной световой нагрузке происходит срыв адаптации и окислительное повреждение эндотелиоцитов. Так, P. Kayatz et al. [9] обнаружили транспорт продуктов перекисидации от фоторецепторов к хориокапиллярам. T. Wu et al [11] после освещения зеленым светом интенсивностью 3500 лк

в течение 3 часов выявили окислительное повреждение ДНК эндотелиоцитов, перитицитов и пигментоцитов (ПЦ).

Дисфункция эндотелия нарушает транспорт метаболитов в пигментоциты и обратный транспорт продуктов обмена. Это приводит к их накоплению в цитоплазме клетки и гибели ПЦ. Цитоплазма таких клеток резко осмиофильна и вакуолизована, ядра пикнотичны. Кроме того, повреждение эндотелия стимулирует тромбообразование. Тромбоциты выделяют воспалительные цитокины, вызывая хемотаксис лейкоцитов, которые в свою очередь индуцируют апоптоз эндотелиоцитов. Свободные радикалы и продукты перекисного окисления липидов увеличивают ригидность мембран эритроцитов и снижают их способность к деформации, что приводит к задержке форменных элементов в микроциркуляторном русле [5]. Все перечисленные процессы вызывают увеличение удельной площади сосудов со стазом, сладжем форменных элементов и тромбозом сосудов до  $7,6 \pm 0,5\%$  (контроль  $1,52 \pm 0,08\%$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1), а также снижение количества открытых сосудов до  $20 \pm 2,93\%$  (контроль  $36 \pm 0,69\%$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

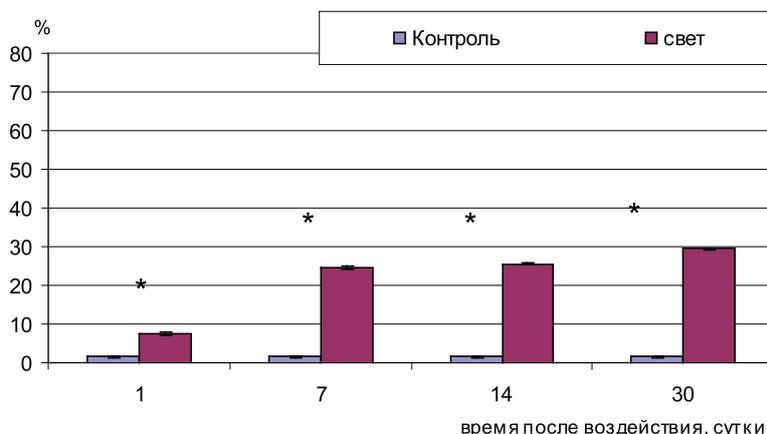


Рис. 1. Удельная площадь сосудов хориоидеи со стазом, сладжем и тромбозом при световом воздействии (6000 лк). Примечание. \* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольных животных

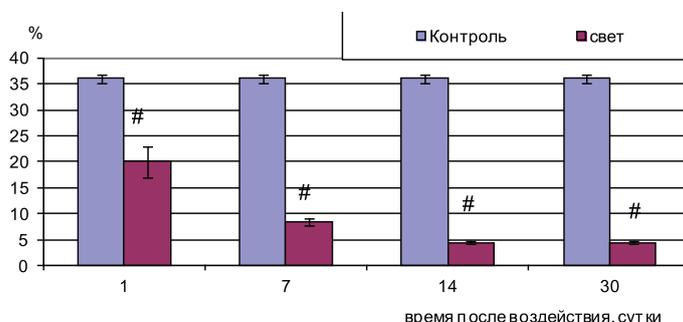


Рис. 2. Удельная площадь открытых неизменных сосудов хориоидеи глаз крыс при световом воздействии (6000 лк). Примечание. # – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольных животных

Нарушение перфузии приводит к ишемии наружных слоев сетчатки, не имеющих собственной сосудистой сети. Это, наряду с прямым повреждающим действием света, приводит к очаговому выпадению наружных слоев сетчатки на 7-е сут. после высокоинтенсивного светового воздействия. В очагах поражения наблюдается резкое истончение слоев, образованных нейро-

сенсорными клетками. Встречаются участки, в которых отсутствуют все наружные слои сетчатки, и ассоциативные нейроны внутреннего ядерного слоя оказываются вплотную приближены к мембране Бруха. В области дефектов базального комплекса наблюдаются сосудистые почки, что сопровождается прорастанием новообразованных сосудов хориоидеи в сетчатку (рис. 3).

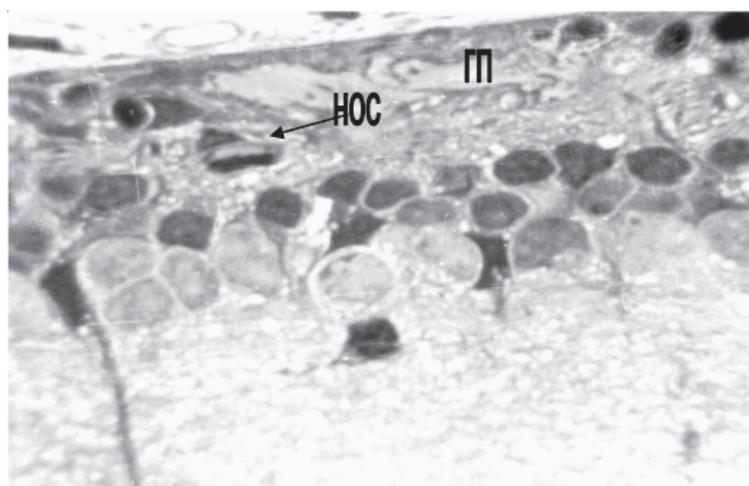


Рис. 3. Структурные изменения сетчатки на 7-е сутки после освещения в очаге поражения. Глиальная пролиферация и новообразованный сосуд в наружном ядерном слое: ГП – глиальная пролиферация; ННС – новообразованный сосуд. Полутонкий срез. Окраска толуидиновым синим. Ув. 900

В участках, окружающих дефект, наблюдается усиленная пролиферация пигментцитов (ПЦ). Обнаружено, что в ПЦ синтезируются два фактора-антагониста. Фактор роста пигментцитов (PEDF) выделяется через апикальную часть клетки, ингибирует ангиогенез [10], а также обладает нейрпротекторным действием. Фактор роста эндотелиоцитов (VEGF) при нормальных условиях функционирования выделяется в небольших количествах через базальную часть пигментоцита и стимулирует активность хориоидального эндотелия [7].

Очевидно, в патологических условиях нарушается баланс, и VEGF начинает выделяться в больших количествах, кроме того, гипоксия индуцирует экспрессию HIF-1 $\alpha$  фактора, что инициирует неоваскулогенез [12]. По данным D.N. Ausprunk et J. Folkman [6] в новообразованных сосудах практически отсутствует базальная мембрана. Они очень хрупкие и легко кровоточат.

Очаги поражения сетчатки совпадают по размерам и локализации с изменениями сосудов хориоидеи. Просвет большинства сосудов в очагах в экспериментальной группе резко сужен, причем одни из них не имеют форменных элементов, в дру-

гих наблюдаются явления тромбоза, стаза и сладжа, что сопровождается резким снижением удельной площади открытых сосудов (рис. 2) до  $8,4 \pm 0,69\%$  (контроль  $36 \pm 0,69\%$ ;  $p < 0,05$ ) и значительным ростом удельной площади сосудов хориоидеи со сладжем форменных элементов и тромбозом (рис. 1) до  $24,4 \pm 0,4\%$  (контроль  $1,52 \pm 0,08\%$ ;  $p < 0,05$ ).

На светооптическом уровне сосудистая стенка выглядит утолщенной. При исследовании ультраструктуры хориокапилляров выявляется неравномерное утолщение и разволокнение базальной мембраны эндотелиоцитов, а также дегенеративные изменения части эндотелиоцитов, проявляющиеся деструкцией ядра (пикноз, рексис, лизис) и цитоплазмы (гомогенизация и сморщивание). Обнаруживается неравномерное утолщение базального комплекса вследствие пролиферации волокнистого компонента.

Инtrarетинальные сосуды проявляют относительную резистентность к повреждающим воздействиям. При электронномикроскопическом исследовании сосудов сетчатки со стороны стекловидного тела на первый план выступают изменения перикапиллярных элементов радиальной глии.

Отростки глиоцитов, окружающие капилляр, отечны, обладают низкой электронной плотностью. В цитоплазме этих отростков выявляются вакуоли, большое число лизосом и фагосом. Перикапиллярное пространство расширено. Базальная мембрана капилляров обладает повышенной электронной плотностью, неравномерной толщиной. Цитоплазма эндотелиоцитов бедна органеллами, содержит пиноцитозные везикулы и крупные вакуоли.

Наибольшая сохранность интратинальных сосудов во внутренних слоях сетчатки, вероятно, связана с защитными свойствами радиальной и астроцитарной глии, которые выделяют трофические факторы, уменьшающие деструкцию эндотелия, а также с относительной удаленностью от нейросенсорных клеток – основного источника свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов.

К 14–30-м суткам после освещения в очагах сетчатки с полным отсутствием пигментцитов и нейросенсорных клеток базальный комплекс утолщен, местами разволокнен, большинство гемокапилляров замещены малодифференцированными клетками фибробластического ряда. В сохранившихся сосудах хориоидеи наблюдается вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцитов, снижение количества органелл. Морфометрический анализ показал, что к 30-м суткам после освещения в очагах поражения наблюдается максимальное число тромбированных сосудов –  $29,4 \pm 0,34\%$  (контроль  $1,52 \pm 0,08\%$ ;  $p < 0,05$ ) и минимальное число открытых сосудов –  $4,4 \pm 0,27\%$  (контроль  $36 \pm 0,69\%$ ;  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Обнаружено, что наиболее восприимчивы к повреждающему действию света сосуды хориоидеи, чем интратинальные гемокапилляры. Деструкция эндотелия, а также гемодинамические нарушения приводят к очаговому выпадению наружных слоев сетчатки и прорыву гематоретинального барьера, что индуцирует сосудистое новообразование. Неоангиогенез, с одной стороны, является адаптивной реакцией, направленной на восстановление кровоснабжения сетчатки, а с другой стороны – ставит нейроны сетчатки в непривычные условия функционирования и инициирует вторичные дегенеративные изменения.

### Список литературы

1. Боголепов, Н.Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. – М.: Медицина, 1979. – 168 с.
2. Варакута Е.Ю. Закономерности дегенерации и адаптации сетчатки глаз при экспериментальных ретинопатиях, коррекция биофлавоноидами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2008. – 39 с.

3. Влияние асковертина на морфологические изменения сетчатки крыс при воздействии высокоинтенсивного света / С.В. Логвинов, М.Б. Плотников, Е.Ю. Варакута, А.А. Жданкина, А.В. Потапов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – № 11. – С. 591–594.

4. Островский М.А., Федорович И.Б. Ретиналь как сенсibilizator фотоповреждения ретинальсодержащих белков сетчатки глаза // Биофизика. – 1994. – Т.39, вып. 1. – С. 13–15.

5. Плотников, М.Б. Лекарственные препараты на основе диквертина / Н.А. Тюкавкина, Т.М. Плотникова. – Томск: из-во Том. ун-та. – 2005. – 228 с.

6. Ausprunk D.H. Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis / J. Folkman // Microvasc. Res. – 1977. – Vol. 14, № 1. – P. 53–65.

7. Becerra S.P. Pigment epithelium-derived factor in the monkey retinal pigment epithelium and interphotoreceptor matrix: apical secretion and distribution / R.N. Fariss, Y.Q. Wu et al. // Exp. Eye Res. – 2004. – Vol. 78. – P. 223–234.

8. Boulton M., Rozanowska M., Rozanowski B. Retinal photodamage // J. Photochem. Photobiol. – 2001. – Vol. 64, № 2–3. – P. 144–161.

9. Kayatz P. Ultrastructural localization of light-induced lipid peroxides in the rat retina / K. Heimann, U. Schraermeyer // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – Vol. 40. – P. 2314–2321.

10. Ogata N. Expression of pigment epithelium-derived factor in normal adult rat eye and experimental choroidal neovascularization / M. Wada, T. Otsuji et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2002. – Vol. 43. – P. 1168–1175.

11. Wu T. Light-induced oxidative stress in choroidal endothelial cells in mice / J.T. Handa, J.D. Gottsch // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2005. – Vol. 46. – P. 1117–1123.

12. Zeng Y. Исследование индуцированной гипоксией экспрессии HIF-1 $\alpha$  в пигментном эпителии сетчатки / G. Li, B. Fan et al. // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 3. – P. 293–297.

### References

1. Bogolepov N.N. Meditsina, 1979, p. 168.
2. Varakuta E.Yu. Avtoref. dis. d-ra med. nauk, Tomsk, 2008, p. 39.
3. Logvinov S.V., Plotnikov M.B., Varakuta E.Yu., Zhdankina A.A., Potapov A.V. Byulleten sibirskoy biologii i meditsiny, 2005, no. 11, pp. 591–594.
4. Ostrovskiy M.A., Fedorovich I.B. Biofizika, 1994, T. 2, Vol. 1, pp. 13–15.
5. Plotnikov M.B., Tyukavkina N.A., Plotnikova T.M. Tomsk, izdatelstvo Tomskogo yuniversiteta, 2005, pp. 228.
6. Ausprunk D.H., Folkman J. Microvasc. Res, 1977, Vol. 14, no 1, pp. 53–65.
7. Becerra S.P., Fariss R.N., Wu Y.Q. Exp. Eye Res, 2004, Vol. 78, pp. 223–234.
8. Boulton M., Rozanowska M., Rozanowski B. Photochem. Photobiol, 2001, Vol. 64, no 2–3, pp. 144–161.
9. Kayatz P., Heimann K., Schraermeyer U. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1999, Vol. 40, pp. 2314–2321.
10. Ogata N., Wada M., Otsuji T. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2002, Vol. 43, pp. 1168–1175.
11. Wu T., Handa J.T., Gottsch J.D. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2005, Vol. 46, pp. 1117–1123.
12. Zeng Y., Li G., Fan B. Byulleten sibirskoy biologii i meditsiny, 2007, T. 143, no.3, pp. 293–297.

### Рецензенты:

Солонский А.В., д.м.н., руководитель лаборатории нейробиологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, г. Томск;

Мустафина Л.Р., д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 614.29

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ ПРИ КАРИЕСЕ В СИСТЕМЕ ОМС

**Виравов К.С.**

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, e-mail: vir.karen@yandex.ru*

Изменившиеся условия хозяйственной деятельности медицинских организаций различных организационно-правовых форм способствовали изменению подходов к организации стоматологической помощи. Прежде всего, это касается оценки эффективности и качества оказания помощи. Суммирование объемов стоматологических услуг в соответствии с рекомендациями Парето показало, что эффективность стоматологической помощи в системе ОМС снижена почти в 2 раза. Так, суммарная доля услуг по диагностике, лечению и профилактике кариеса составила 19,57% (около 20% по Парето). Ожидаемая стоимость этих услуг в соответствии с принципом Парето должна составлять 80%, а фактически составляет лишь 46,11% (в 1,73 раза меньше). Оставшиеся 80,43% объемов услуг создают лишь 53,89% стоимости.

**Ключевые слова:** обязательное медицинское страхование, эффективность стоматологической помощи, кариес у детей

## THE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF DENTAL CARE TO CHILDREN IN DENTAL CARIES AT THE SYSTEM OF OBLIGATORY MEDICAL INSURANCE

**Virabov K.S.**

*State budgetary educational institution of higher professional education «Moscow state University named after I.M. Sechenov Moscow medical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: vir.karen@yandex.ru*

The changed economic conditions of the medical organizations of various organizational-legal forms contributed to changing attitudes to dental care organizations. First of all, it concerns the evaluation of the efficiency and quality of care. The summation of the volume of services in accordance with the recommendations of the Pareto showed that the effectiveness of dental care in the obligatory medical insurance system is reduced about 2 times. So, the total proportion of services for diagnosis, treatment and prevention of caries was 19,57% (about 20% Pareto). The expected cost of these services in accordance with the Pareto principle should be 80%, but in fact is only 46,11% (1,73 times less). The remaining 80,43% of the volume of services only create 53,89% of the cost.

**Keywords:** compulsory (obligatory) health insurance, the effectiveness of dental care, caries in children

В Российской Федерации в последние годы в системе оказания медицинской помощи населению произошли масштабные преобразования [3, 4].

Изменившиеся условия хозяйственной деятельности медицинских организаций различных организационно-правовых форм способствовали изменению подходов к организации стоматологической помощи. Прежде всего, это касается оценки эффективности и качества оказания помощи. Измерение результатов деятельности медицинских организаций вызывает пристальный интерес неслучайно, так как произошло их переоснащение, а также внедрение в их работу новейших технологий и материалов [5].

Как уже ранее отмечалось некоторыми авторами [1], терапевтическая помощь совершенно заслуженно остается наиболее распространенным видом помощи в стоматологических организациях.

Для обеспечения высокой эффективности и качества обсуждаемого вида помощи осуществляется постоянный поиск клини-

чески и экономически обоснованных технологий и методов организации и управления. Все сказанное выше актуализировало проведение исследования, целью которого выступало научно-методическое обоснование прогнозирования ресурсоемкости стоматологической помощи детям при кариесе в системе обязательного медицинского страхования.

Для реализации **цели исследования** была решена задача по анализу эффективности стоматологической помощи детям при кариесе в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

### Материал и методы исследования

Анализ эффективности стоматологической помощи детям при кариесе в системе ОМС проводился с использованием принципа Парето [2]. С принципом Парето связывались базовые положения ABC-анализа: «20% всех услуг создают 80% объема их стоимости».

В процессе исследования ABC-анализ был определен методической основой для последующей рационализации и прогнозирования деятельности процессно-ориентированных стоматологических

организаций, независимо от их организационно-правовой формы.

Принцип Парето использовался и для формулировки научной гипотезы исследования: «Контроль 20% объема реализации стоматологических услуг позволяет на 80% контролировать стоимость лечения неосложненного кариеса у детей».

В рамках ABC-анализа была изучена структура стоматологических услуг в контексте их принадлежности к одной из трех категорий:

- А – услуги с максимальной стоимостью: 20% объема и 80% стоимости оказанных услуг;
- В – услуги со средней стоимостью: 30% объема и 15% объема стоимости оказанных услуг;
- С – услуги с минимальной стоимостью: 50% объема и 5% объема стоимости оказанных услуг.

Стоимость стоматологических услуг определялась в соответствии с реестром стоматологических услуг в ОАО «РОСНО-МС» (2011–2013).

Фактические результаты расчетов объемов и стоимости услуг в системе ОМС при лечении кариеса были подвергнуты сравнительной оценке с аналогами, установленными принципом Парето.

### Результаты исследования и их обсуждение

В процессе исследования было установлено, что для формирования *стоимостного результата стоматологической помощи при кариесе в системе ОМС* не все услуги имели одинаковое значение. Такие услуги, как восстановление коронки однокорневого и многокорневого зубов, медикаментозная обработка патологических десневых карманов, пломбирование одного канала цементом, Rg-графи зубов без клинической интерпретации результата, панорамная Rg-графии зубов, аппликационная анестезия, выбор в качестве пломбировочного материала импортной и отечественной пластмассы, а также импортного и отечественного металлосодержащего материала, проведение местной флюоризации фактически не влияли на стоимость 1 случая стоматологической помощи (табл. 1).

**Таблица 1**  
Структура стоимости стоматологической помощи при кариесе (К 02.0 и К 02.1)

№ п/п	Наименование	Доля в структуре стоимости 1 случая, %
101192	Прием врача-стоматолога лечебно-диагностический (первичный)	18,77 ± 3,13
9001	Формирование одной кариозной полости	17,46 ± 2,91
109200	Пломба из цемента (отечеств.)	7,99 ± 1,28
109208	Пломба из композита (импортн.)	16,85 ± 2,80
101191	Прием врача-стоматолога лечебно-диагностический (повторный)	7,46 ± 1,19
9150	Полировка пломбы	4,73 ± 0,72
109041	Определение гигиенического индекса	3,64 ± 0,53
109011	Наложение временной пломбы	2,83 ± 0,39
109016	Снятие временной пломбы	2,67 ± 0,36
109103	Покрытие фиссур 1 зуба герметиком	2,46 ± 0,33
109043	Снятие зубных отложений в области 1 зуба	1,39 ± 0,13
109003	Раскрытие полости зуба с медикаментозной обработкой	3,62 ± 0,53
109201	Пломба из цемента (импортн.)	1,12 ± 0,06
109007	Пломбирование одного канала пастой	2,23 ± 0,28
109156	Анестезия проводниковая	1,61 ± 0,17
109159	Rg-графия зубов и чтение рентгенограмм	1,83 ± 0,21
109207	Пломба из композита (отечеств.)	1,70 ± 0,19
109318	Серебрение поверхностного кариеса в области 1 зуба	1,45 ± 0,14
135280	Rg-графия зубов детям до 7 лет	0,19 ± 0,04
109031	Восстановление коронки многокорневого зуба	0,00
109045	Медикаментозн. обработка патологических десневых карманов	0,00
109008	Пломбирование одного канала цементом	0,00
35236	Rg-графия зубов без клинической интерпретации результата	0,00
9152	Анестезия аппликационная	0,00
109204	Пломба из пластмассы (импортн.)	0,00
109203	Пломба из пластмассы (отечеств.)	0,00
109205	Пломба металлосодерж. (отечеств.)	0,00
109206	Пломба металлосодерж. (импортн.)	0,00
9102	Местная флюоризация	0,00
35237	Панорамная Rg-графия зубов	0,00
9030	Восстановление коронки однокорневого зуба	0,00
<b>Итого:</b>		<b>100,0</b>

В процессе исследования была также определена доля стоимости стоматологических услуг, предоставляемых при кариесе в системе ОМС, в зависимости от их групповой принадлежности: услуги, связанные с трудовым участием специалистов-стоматологов в процессе организации и оказания стоматологической помощи –  $26,23 \pm 4,41\%$ , услуги по диагностике –  $5,66 \pm 0,88\%$ , лечению –  $36,54 \pm 6,18\%$ , профилактике кариеса –

$3,91 \pm 0,58\%$ , а также услуги, связанные с выбором пломбировочного материала, –  $27,66 \pm 4,66\%$ .

Таким образом, в структуре стоимости стоматологической помощи при кариесе (К 02.0 и К 02.1), предоставляемой в системе ОМС детям в 2011–2013 гг., максимальная доля соответствовала услугам по лечению заболевания –  $36,54 \pm 6,18\%$ , а минимальная – по профилактике кариеса у детей –  $3,91 \pm 0,58\%$  (табл. 2).

**Таблица 2**

Структура стоимости стоматологических услуг, предоставляемых в системе ОМС, в зависимости от их групповой принадлежности

№ п/п	Наименование	Доля в общей структуре стоимости
<i>Услуги, связанные с трудовым участием специалистов-стоматологов в организации и оказании стоматологической помощи детям</i>		
101191	Прием врача-стоматолога лечебно-диагностический, повторный	$7,46 \pm 1,19$
101192	Прием врача-стоматолога лечебно-диагностический, первичный	$18,77 \pm 3,13$
<b>Итого:</b>		<b><math>26,23 \pm 4,41</math></b>
<i>Услуги по диагностике кариеса (К02.0 и К02.1)</i>		
109041	Определение гигиенического индекса	$3,64 \pm 0,53$
109159	Rg-графия и чтение рентгенограмм	$1,83 \pm 0,21$
135280	Rg-графия зубов детям до 7 лет	$0,19 \pm 0,04$
<b>Итого:</b>		<b><math>5,66 \pm 0,88</math></b>
<i>Услуги по лечению кариеса (К02.0 и К02.1)</i>		
109003	Раскрытие полости зуба с медикаментозной обработкой	$3,62 \pm 0,53$
109011	Наложение временной пломбы	$2,83 \pm 0,39$
109016	Снятие временной пломбы	$2,67 \pm 0,36$
109156	Анестезия проводниковая	$1,61 \pm 0,17$
109007	Пломбирование одного канала пастой	$2,23 \pm 0,28$
109043	Снятие зубных отложений в области 1 зуба	$1,39 \pm 0,13$
9001	Формирование одной кариозной полости	$17,46 \pm 2,91$
9150	Полировка пломбы	$4,73 \pm 0,72$
<b>Итого:</b>		<b><math>36,54 \pm 6,18</math></b>
<i>Услуги по профилактике кариеса (К02.0 и К02.1)</i>		
109103	Покрытие фиссур 1 зуба герметиком	$2,46 \pm 0,33$
109318	Серебрение поверхностного кариеса в области 1 зуба	$1,45 \pm 0,14$
<b>Итого:</b>		
<i>Услуги по выбору пломбировочного материала</i>		
109200	Пломба из цемента (отечеств.)	$7,99 \pm 1,28$
109208	Пломба из композита (импортн.)	$16,85 \pm 2,80$
109207	Пломба из композита (отечеств.)	$1,70 \pm 0,19$
109201	Пломба из цемента (импортн.)	$1,12 \pm 0,06$
<b>Итого:</b>		<b><math>27,66 \pm 4,66</math></b>

В результате расчетов объемов и стоимости услуг в системе ОМС при лечении кариеса и последующего сравнения их соотношений с аналогом, установленным принципом Парето, было определено, что эффективность стоматологической помощи детям при кариесе в системе ОМС снижена.

Так, объем услуг, связанных с трудовым участием специалистов-стоматологов в организации и оказании стоматологической помощи детям при кариесе, составляет  $69,56\%$ , а доля их стоимости в общей структуре равна лишь  $26,23\%$ . Объем услуг по диагностике кариеса составляет  $3,12\%$ ,

а доля их в стоимости – 5,66%. Объем услуг по лечению кариеса составляет 14,89%, а доля их в стоимости стоматологической помощи – 36,54%.

Объем услуг по выбору пломбировочного материала составляет 10,87%, а доля их в стоимости – 27,66%. Доля услуг по профилактике заражения и распространения кариеса была минимальной и составляла 1,56%, а доля названных услуг в стоимости заболевания – 3,91%.

Суммирование объемов услуг в соответствии с рекомендациями Парето показало, что эффективность стоматологической помощи в системе ОМС снижена почти в 2 раза. Так, суммарная доля по диагностике, лечению и профилактике кариеса составила 19,57% (около 20% по Парето). Ожидаемая стоимость этих услуг в соответствии с принципом Парето должна составлять 80%, а фактически составляет лишь 46,11% (в 1,73 раза меньше). Оставшиеся 80,43% объемов услуг создают лишь 53,89% стоимости.

Вывод. Эффективность стоматологической помощи в системе ОМС, оцененная по Парето, снижена в 1,73 раза: суммарный объем услуг по диагностике, лечению и профилактике, составляющий 19,57% всех оказываемых услуг при кариесе (К 02.0 и К 02.1), создает лишь 46,11% стоимости стоматологической помощи.

#### Список литературы

1. Гринин В.М., Лакшин А.М., Антипенко Э.С. К вопросу оценки различных форм управления внебюджетными стоматологическими учреждениями // Вопросы организации, экономики и управления здравоохранением: сб. научн. трудов НИИ им. Н.А. Семашко. – М., 1993. – С. 22–26
2. Принцип Парето. – URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%C7%E0%EA%E6%ED%CF%E0%F0%E5%F2%E6> / дата обращения 26.06.2014.
3. Щепин О.П. Современный этап реформы здравоохранения и обеспечение доступности медицинской помощи в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 1999. – № 3. – С. 7–10.

4. Щепин О.П. Пути решения проблем здравоохранения / О.П. Щепин, В.К. Овчаров // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2004. – № 4. – С. 3–6.

5. Янушевич О.О. Современные организационные подходы к обеспечению качества стоматологической помощи / О.О. Янушевич, В.М. Гринин // Организация и экономика. – 2009. – № 1. – URL: [http://www.mediasphera.ru/uppic/Russian%20journal%20of%20stomatology/2009/1/1/RST\\_2009\\_01\\_01.pdf](http://www.mediasphera.ru/uppic/Russian%20journal%20of%20stomatology/2009/1/1/RST_2009_01_01.pdf) (дата обращения 15.08.2014).

#### References

1. Grinin V.M., Lakshin A.M., Antipenko Je.S. K voprosu ocenki razlichnyh form upravlenija vnebjudzhetnymi stomatologicheskimi uchrezhdenijami // Voprosy organizacii, jekonomiki i upravlenija zdравоохранением: sb. nauchn. trudov NII im. N.A. Semashko. M., 1993. pp. 22–26
2. Princip Pareto. URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%C7%E0%EA%E6%ED%CF%E0%F0%E5%F2%E6> / data obrashhenija 26.06.2014.
3. Shhepin O.P. Sovremennyy jetap reformy zdравоохранenija i obespechenie dostupnosti medicinskoj pomoshhi v Rossijskoj Federacii // Problemy social'noj gigieny, zdравоохранenija i istorii mediciny. 1999. no. 3. pp. 7–10.
4. Shhepin O.P. Puti reshenija problem zdравоохранenija / O.P. Shhepin, B.K. Ovcharov // Problemy social'noj gigieny, zdравоохранenija i istorii mediciny. 2004. no. 4. pp. 3–6.
5. Janushevich O.O. Sovremennye organizacionnye podhody k obespecheniju kachestva stomatologicheskoy pomoshhi / O.O. Janushevich, V.M. Grinin // Organizacija i jekonomika. 2009. no. 1. URL: [http://www.mediasphera.ru/uppic/Russian%20journal%20of%20stomatology/2009/1/1/RST\\_2009\\_01\\_01.pdf](http://www.mediasphera.ru/uppic/Russian%20journal%20of%20stomatology/2009/1/1/RST_2009_01_01.pdf) (data obrashhenija 15.08.2014).

#### Рецензенты:

Малявин А.Г., д.м.н., профессор, заместитель начальника управления науки, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

Гуревич К.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 616-053.89

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОСТОЯНИЯ  
ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА  
ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА,  
СТРАДАЮЩИХ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ**

<sup>1,2</sup>Вирясов А.В., <sup>3</sup>Колпакова Н.А., <sup>1</sup>Горелик С.Г., <sup>4</sup>Белоусов П.Н.

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Национальный исследовательский университет «БелГУ», Белгород,

e-mail: 79102228440@yandex.ru; gorelik@bsu.edu.ru;

<sup>4</sup>ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород

Одна из основных урологических патологий, встречающихся у лиц старшей возрастной группы, – недержание мочи. Распространенность инконтиненции у пациенток пожилого и старческого возраста достигает 70% и в постменопаузальном периоде постепенно прогрессирует. В статье представлены медико-социальные проблемы, связанные с наличием недержания мочи. Особое внимание уделяется негативному влиянию инконтиненции на эмоционально-психологическое состояние пациента, которое приводит к социальной изоляции и существенно сказывается на всех аспектах качества жизни пациентов. Также обсуждаются вопросы отношения пациентов к данной патологии, низкой обращаемости по поводу недержания мочи и причины неблагоприятных результатов лечения. В статье отражены факторы развития психосоциальной дезадаптации и психологической травмы у пациентов старшей возрастной группы с недержанием мочи.

**Ключевые слова:** недержание мочи, пожилой и старческий возраст, эмоционально-психологический статус, психосоциальная дезадаптация

**ACTUAL PROBLEM OF CONDITION EMOTIONAL AND PSYCHOLOGICAL  
STATUS IN THE ELDERLY AND OLDER AGE PATIENTS  
FROM THE URINE INCONTIENCE**

<sup>1,2</sup>Viryasov A.V., <sup>3</sup>Kolpakova N.A., <sup>1</sup>Gorelik S.G., <sup>4</sup>Belousov P.N.

<sup>1</sup>ANO «Research Medical Center, «Gerontology», Moscow;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

<sup>3</sup>National research university «Belgorod State University»,

Belgorod, e-mail: 79102228440@yandex.ru; gorelik@bsu.edu.ru;

<sup>4</sup>RSHI «Belgorod regional clinical hospital Svyatitelya Ioasapha», Belgorod

One of the main urological pathologies which are found in persons of the older age group – urine incontinence. Prevalence of incontinence in patients of elderly and older age reaches 70% and in the post-menopausal period gradually progresses. The medico-social problems connected with existence of urine incontinence are presented in article. The special attention is paid to negative influence of incontinence on emotional psychological state of the patient which leads to social isolation and significantly affects all aspects of life quality patients. Also a question of relation patients to this pathology, low negotiability concerning with urine incontinence and the reason of adverse treatment results are discussed. Factors of development of psychosocial disadaptation and psychological trauma in patients older age group with urine incontinence are reflected in article.

**Keywords:** urine incontinence, elderly and older age, emotional and psychological status, psychosocial disadaptation

В связи с увеличением абсолютной численности и доли лиц старших возрастных групп особую значимость приобретают медико-социальные проблемы, связанные с профилактикой и коррекцией заболеваний пожилого возраста. Основная урологическая патология у пациентов старших возрастных групп – недержание мочи.

Недержание мочи – объективно демонстрируемое состояние, при котором бесконтрольное мочеиспускание является социальной и гигиенической проблемой (определение Международного общества по удержанию мочи). Современное определение показывает, что не-

держание мочи не приводит к тяжелым осложнениям или смертельному исходу. Однако наличие недержания мочи оказывает негативное влияние на эмоционально-психологическое состояние пациента, приводит к социальной изоляции и существенно сказывается на всех аспектах качества жизни пациентов.

В 1928 г. Howard Kelly, известный врач, первый профессор гинекологической клиники медицинской школы Johns Hopkins, дал следующее определение недержанию мочи: «Нет более тягостного страдания, чем недержание мочи. Постоянное подтекание омерзительной мочи, промачивающей

насквозь одежду, делает пациентку противной для себя и семьи, изгоняет ее из общества».

Согласно литературным данным распространенность недержания мочи у женщин составляет от 20 до 67%, что значительно снижает качество жизни, оказывает влияние на профессиональную и личную активность, тем самым способствует социальной уязвимости [4, 9].

В большей или меньшей степени недержанием мочи страдают около 70% женщин пожилого и старческого возраста, к тому же заболевание постепенно прогрессирует. В том числе у 30–40% пожилых пациенток диагностируется стрессовая инконтиненция, у 15–20% – ургентная, у 45% – смешанная форма недержания мочи и у 2–15% – другие виды недержания [7].

Считается, что достоверная официальная статистика по распространенности данной патологии в России отсутствует. Однако результаты исследования профессора Д.Ю. Пушкаря (1996 год) показали, что недержание мочи отмечает до 38,6% российских женщин. К тому же больше половины из них постоянно имеют симптомы недержания и лишь только 4% обращаются за медицинской помощью к специалисту, остальные пациенты или считают подобное состояние проявлением старения, или его скрывают [12].

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще впервые возникает и прогрессирует у женщин старших возрастных групп, особенно находящихся в постменопаузальном периоде.

На высоком уровне инконтиненцию у женщин впервые в России изучил профессор Д.В. Кан, по данным которого 19% всех женщин, обращающихся к врачу-урологу, страдали недержанием мочи.

По данным авторов Vump R.C., Hampel S. et al. (1997) распространенность недержания мочи в США составляет 37%, в Европе – 26%, в странах юго-восточной Азии – 20%.

Следует отметить, что даже из небольшого процента женщин, которые целенаправленно обращаются к врачу по поводу наличия симптомов инконтиненции, только 2% пациенток получают квалифицированную урологическую помощь. Столь неблагоприятные результаты лечения пациентов с недержанием мочи обусловлены следующими причинами.

Прежде всего, пациентки с данной патологией на амбулаторном этапе обращаются к врачам общей практики, участковым терапевтам, гинекологам, неврологам и лишь затем – к урологу. Нередко врачи первичного звена – догоспитального этапа, сталки-

вающиеся с патологией микции, не имеют необходимых знаний и опыта по лечению и недостаточно осведомлены о наличии современных методов диагностики и лечения разных форм недержания мочи, в связи с чем, не способны обеспечить квалифицированное лечение. Данный факт говорит о низком уровне подготовки врачей по проблемам климактерия и крайне сниженном внимании к гериатрическим пациентам.

Другой проблемой некачественной медицинской помощи пациенткам с подобными расстройствами является трудность дифференциальной диагностики недержания мочи как частого симптома совершенно разных заболеваний, имеющих различный друг от друга этиопатогенез и тактику лечения. Как показывают статистические данные, в подавляющем большинстве случаев инконтиненция необоснованно трактуется как проявление воспалительного процесса детрузора, что приводит к неправильному лечению [12].

Степень значимости и выраженности урогенитальных расстройств никаким образом не связана с низкой обращаемостью пациенток старшей возрастной группы к врачам [1].

Даже в высокоразвитых странах с другим менталитетом населения и большей оснащенностью лечебных учреждений сохраняются трудности в ранней диагностике всех форм расстройств мочеиспускания.

Сами женщины из-за ложного чувства «стыдливости» откладывают визит к врачу. Обращаемость за медицинской помощью по поводу инконтиненции достаточно низкая. Пациентки, страдающие нарушением контроля мочеиспускания, затрагивающего не только их личную, но и социальную жизнь, тем не менее достаточно неохотно обращаются с данными жалобами к специалисту, особенно к мужчине. По данным опроса более половины женщин отмечают подтекание мочи и только четвертая часть из них согласилась на консультацию по этому поводу с врачом [18].

В работе Thomas и соавт. (1980) в Великобритании выявлено, что 74% женщин пожилого и старческого возраста, страдающих недержанием мочи, стесняются имеющегося недуга, в связи с чем практически не обращаются за медицинской помощью. Отношение женщин к проблеме как закономерному признаку старения и большая стеснительность приводят к тому, что статистика распространенности заболевания разнится с действительной.

К врачу обращается лишь каждая десятая женщина из-за чувства ложной стыдливости и неосведомленности о возможности

эффективного лечения. Неудобство и смущение, которые испытывает пациентка при недержании мочи, лишает их радости времяпровождения с семьей и друзьями [15].

У пациентов старших возрастных групп с недержание мочи связано с повышенным риском суицидальных попыток, превышающим риск при достаточно распространенных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и системы органов дыхания и болевых синдромах различной этиологии [17].

Недержание мочи представляет серьезную проблему во всем мире [12]. Потеря контроля мочеиспускания запускает калечащий процесс, который разрушает социальные, трудовые связи, снижает качество жизни пациентов и для органов здравоохранения дает существенные медико-экономические проблемы [1].

Большая часть пациентов лишены полноценного здорового образа жизни, в связи с невозможностью пребывать длительное время в общественных местах и длительных поездках. Психосоциальная дезадаптация, безусловно, оказывает огромное негативное влияние на качество жизни пациенток и представляет серьезную медико-социальную проблему.

Все формы нарушений мочеиспускания резко снижают качество жизни, особенно недержание мочи, которое способствует развитию психологических проблем, а также приводит к разрушению семейных и трудовых связей, к социальной изоляции и дезадаптации. Недержание мочи вызывает глубокую психологическую травму, обусловленную тяжелыми физическими и моральными страданиями, сексуальным конфликтом, в отдельных случаях развитием невроза, неврастении. Психологически эта проблема часто сопровождается депрессивными расстройствами [1].

Пациенты, страдающие недержанием мочи, скрывают свою проблему, считают себя неизлечимыми. Большинство пациентов становятся замкнутыми, отказываются от общения с близкими и родными, сокращают прием жидкости для уменьшения степени выраженности недержания мочи. Пожилые люди, страдающие проблемой недержания мочи, нуждаются в особом уходе как в домашних, так и в стационарных условиях [10].

Ургентное недержание мочи, проявляющееся ургентным и учащенным мочеиспусканием с подтеканием мочи, значительно отражается на дневной деятельности и ночном сне. Непредсказуемые эпизоды ургентного недержания являются причиной повышенной тревоги, снижения самооценки больных, депрессии и высокой частотой травматических осложнений [19].

На фоне развития расстройств в мочеполовой сфере у женщин нередко развиваются явления так называемого психосоциального дискомфорта, характеризующегося сочетанием ряда внешних (социальных) и внутренних (психологических) факторов [6].

К внешним факторам психосоциального дискомфорта относятся изменение привычного жизненного уклада и увеличение проблем в общении с близкими, сужение круга общения, это приводит к вынужденной смене места работы, временной либо полной утрате трудоспособности и т.д. К внутренним факторам относятся развивающееся чувство неполноценности, чрезмерная «защитленность» на проблемах в урогенитальной сфере. Все эти проблемы напрямую связаны с возникновением и развитием нарушений в мочеполовой сфере [14].

Ряд авторов упоминает в качестве факторов психосоциального дискомфорта, сопутствующего урогенитальным расстройствам климактерия, еще и материальные факторы [14].

Сокращение дохода в пожилом возрасте с одновременным ростом затрат на средства личной гигиены, на лечение обострений инфекций, сопутствующих урогенитальным расстройствам и другие затраты закономерно отражаются на общем психологическом состоянии женщины. Нередко сочетание данных факторов психосоциального дискомфорта, всегда сопутствующих урогенитальным расстройствам, приводит к развитию различных форм депрессии [14].

В клинической практике при лечении патологии микции необходима точная и адекватная оценка состояния пациента, в том числе его реакции на наличие синдрома недержания мочи.

Актуальность мер по совершенствованию гериатрической помощи пациентам старшей возрастной группы с инконтиненцией определяется необходимостью предупреждения отрицательных психологических, социальных и медико-экономических последствий, связанных с высокой распространенностью у этой категории пациентов инконтиненции, приводящей к существенному снижению их качества жизни, расстройству эмоционально-психологического и социального статуса.

#### Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Особенности расстройств мочеиспускания у женщин в климактерии. – Смоленск: Маджента, 2007. – 192 с.
2. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. – М.: Литтера, 2006.
3. Аполихина И.А., Адикям В.М. Эпидемиологические аспекты недержания мочи // Журнал российского общества акушерства-гинекология. – 2005.

4. Аполихина И.А., Константинов В.В., Деев А.Д. Распространенность и социальные аспекты недержания мочи у женщин // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 32–36.
5. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. – М.: ТЕРРА, 2001.
6. Гальцев Е.В., Казенасhev В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с эстроген-обусловленными урогенитальными расстройствами // ОРЖИН. – 2007. – № 2.
7. Гомберг В.Г. Особенности лечения недержания мочи у пожилых женщин // Урология сегодня. – 2010. – № 3.
8. Григорян В.А., Чалый М.Е., Газимиров М.А., Гаджиева З.К. Комплексная терапия стрессового недержания мочи у женщин старшей возрастной группы // Сборник материалов пленума правления Российского общества урологов. – Ярославль, 2001. – С. 96–97.
9. Железная А.А. Об особенностях эпидемиологии и факторов риска недержания мочи у женщин // Медико-социальные проблемы семьи. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 79–86.
10. Королева И.П., Туркина Н.В. Обучение социальных работников уходу за пациентами с инконтиненцией // Медицинская сестра. Профессия: теория и практика. – 2012. – № 5. – С. 25–30.
11. Кулаков В.И. Акушерско-гинекологические факторы риска недержания мочи у женщин // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 32.
12. Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи // Материалы пленума правления российского общества урологов. – Ярославль, 2001. – С. 5–18.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320 с.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 558 с.
15. Чайка В.К., Трифонова Е.Ф., Железная А.А., Холодник Т.И., Баданов В.Г. Наш опыт лечения недержания мочи у женщин // Медико-социальные проблемы семьи. – 2001. – Т.6, № 2. – С. 55–56.
16. Erdem N., Chu F.M. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient // Am J Med. – 2006. – № 119(3 Suppl 1). – P. 29–36.
17. Juurlink D.N., Herrmann N., Szalai J.P., Kopp A., Redelmeier D.A. Medical illness and the risk of suicide in the elderly // Arch InternMed. – 2004. – № 164. – P. 1179–1184.
18. Stenzelius K., Mattiasson A., Hallberg I.R., Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life // NeuroUrol Urodynam. – 2004. – № 23. – P. 211–222.
19. Zorn B.H., Montgomery H., Pieper K., Gray M., Steers W.D. Urinary incontinence and depression // J Urol. – 1999. – № 162. – P. 82–84.
20. incontinence) // Periodical of Russian society of obstetrics-gynecology. 2005.
21. 4. Apolichina I.A., Konstantinov V.V., Deev A.D. Rasprostranennost i sotsialnye aspekty nederzhaniya mocha (Epidemiology and social aspects of urinary incontinence). // Obstetrics and gynecology. 2005. no. 5. pp. 32–36.
22. 5. Vishevsky E.L., Loran O.B., Vishevsky A.E. Klinicheskaya otsenka rasstoystv mocheispuskaniya (Clinical assessment of urination disorders). Moscow: TERRA, 2001.
23. 6. Galtsev E.V., Kasenashev V.V. Psichosotsialny diskomfort u zhenshchin s estrogen-obuslovlennymi urogenitalnymi rasstoystvami (Psychosocial discomfort in women with estrogen-associated urogenital disorders). ORZHIN. 2007; no. 2.
24. 7. Gomberg V.G. Osobennosti lecheniya nederzhaniya mocha u pozhilych zhenshchin. (Features of treatment of urine incontinence in elderly women). Periodical «Urology today», 3 2010.
25. 8. Grigoryan V.A. Materials collection of plenum of board of Russian society urologists Yaroslavl. 21–24 may 2001. pp. 96–97.
26. 9. Zheleznaya A.A. Ob osobennostyach epidemiologii i faktorov riska nederzhaniya mocha u zhenshchin (About features of epidemiology and risk factors of an urine incontinence in women) // Medico-social problems of family. 2010. V. 15, no. 2. pp. 79–86.
27. 10. Koroleva I.P., Turkina N.V. Obuchenie sotsialnykh rabotnikov uchodu za patsientami s inkontinentsiyey. Training of social workers to care of patients with incontinence. Nurse. Profession: theory and practice. no. 5, 2012. pp. 25–30.
28. 11. Kulakov V.I. Obstetric and gynecologic risk factors of urine incontinence in women // Obstetrics and gynecology. 2005. no. 3. pp. 32.
29. 12. Lopatkin N.A., Tolstova S.S. Urgentnoe nederzhanie mocha (Urge urinary incontinence)/Materials collection of plenum of board of Russian society urologists Yaroslavl. Yaroslavl. 2001. pp. 5–18.
30. 13. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine (The guide to research of life quality in medicine). St. Petersburg: Publishing house «Neva»; Moscow: «OLMA-PRESS Star world», 2002. 320 p.
31. 14. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-operative gynecology. Moscow, Medical information agency. 2003 558 p.
32. 15. Chayka V.K. Our experience of treatment of urine incontinence in women // Medico-social problems of family. 2001. V.6, no. 2. pp. 55–56.
33. 16. Erdem N., Chu F.M. Management of overactive bladder and urge urinary incontinence in the elderly patient. Am J Med 2006;119(3 Suppl 1): 29–36.
34. 17. Juurlink D.N., Herrmann N., Szalai J.P., Kopp A., Redelmeier D.A. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. Arch InternMed 2004; 164: 1179–1184.
35. 18. Stenzelius K., Mattiasson A., Hallberg I.R., Westergren A. Symptoms of urinary and faecal incontinence among men and women 75+ in relations to health complaints and quality of life. NeuroUrol Urodynam. 2004; 23: 211–222.
36. 19. Zorn B.H., Montgomery H, Pieper K, Gray M, Steers W.D. Urinary incontinence and depression. J Urol 1999; 162: 82–84.

## References

1. Alyaev Yu.G., Balan V.E., Grigoryan V.A., Gadzhieva Z.K. Osobennosti rasstoystv mocheispuskaniya u zhenshchin v klimakterii (Features of urination disorders at women in a climacterical period). Smolensk, Madzhenta, 2007. pp. 192.
2. Alyaev Yu.G., Grigoryan V.A., Gadzhieva Z.K. Rassstoystva mocheispuskaniya (Urination disorders). Moscow: Literatura, 2006.
3. Apolichina I.A., Adikyam V.M. Epidemiologicheskiye aspekty nederzhaniya mochi (Epidemiologic aspects of urinary

## Рецензенты:

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва;  
Осипова О.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, НИУ «БелГУ», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 614.21 (470.325)

**АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРИАТРИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ  
В УСЛОВИЯХ ГОСУДАРСТВЕННОГО  
И ЧАСТНОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ****<sup>1</sup>Вирясов А.В., <sup>2</sup>Куницына Н.М.**<sup>1</sup>*ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. И.Н. Пирогова», Москва, e-mail: viryasov-1979@mail.ru;*<sup>2</sup>*Медицинский центр «Поколение», Белгород, e-mail: kunicinanm@belpokolenie.ru*

Авторами статьи проведен сравнительный медико-организационный и клинический анализ амбулаторно-поликлинической гериатрической помощи в государственных и частных лечебно-профилактических учреждениях. Исследование показало, что количество госпитализаций для пациентов среднего возраста, как и пациентов пожилого и старческого возраста, в государственных поликлиниках было достоверно выше, чем в частных ( $p < 0,05$ ). Количество обращений у пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках было достоверно выше, чем у пациентов пожилого и старческого возраста в частных учреждениях. В статье представлены и результаты изучения динамики показателей КЖ (шкала SF-36) у больных пожилого и старческого возраста терапевтического профиля, проходивших лечение в поликлинике, а также результаты изучения показателей сервисной составляющей терапевтической поликлинической службы. Такой подход к изучению деятельности учреждений позволит сделать объективные выводы о качестве медицинской помощи пациентам пожилого и старческого возраста и принять конкретные меры по его повышению.

**Ключевые слова:** гериатрическая помощь, ЛПУ, здравоохранение, амбулаторно-поликлинические учреждения**OUT-PATIENT AND POLYCLINIC GERIATRIC HELP IN CONDITIONS  
OF THE STATE AND PRIVATE HEALTH CARE****<sup>1</sup>Viryasov A.V., <sup>2</sup>Kunitsyna N.M.**<sup>1</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),  
Moscow, e-mail: viryasov-1979@mail.ru;*<sup>2</sup>*Medical center «Pokoleniye», Belgorod, e-mail: kunicinanm@belpokolenie.ru*

Authors of article carried out the comparative medico-organizational and clinical analysis of the out-patient and polyclinic geriatric help in the public and private treatment-and-prophylactic institutions. Research showed that the number of hospitalization for patients of middle age, as well as patients of advanced and senile age, in the state polyclinics was reliable above, than in private ( $p < 0,05$ ). Number of addresses of elders patients in the state polyclinics was authentically above, than number elders patients in private institutions. Results of studying dynamics SF-36 scale indicators in elders patients therapeutic profile passing treatment in polyclinic, and indicators of a service component in therapeutic polyclinic service also are presented in article. Such approach will allow to draw objective conclusions about quality of medical care to elders patients and to take concrete measures for its increase.

**Keywords:** geriatric help, health care, out-patient and polyclinic establishments

Экономические изменения, наблюдаемые в последние десятилетия в Российской Федерации, существенно повлияли на степень государственной поддержки социальной сферы и системы здравоохранения. В условиях преодоления экономического кризиса государство предпринимает все возможные усилия для сохранения стабильности системы оказания медицинской и социальной помощи людям пожилого и старческого возраста. В то же время предоставление социальных гарантий в прежних размерах не представляется возможным [1, 2, 7, 9].

Одновременно в обществе наблюдаются процессы по неуклонному развитию частного (коммерческого) здравоохранения. Более того, формируется довольно значительная доля людей, в том числе и старше трудоспособного возраста, готовых и имеющих возможность получать медицинские

услуги в этих учреждениях. При этом неизменным должно оставаться обеспечение качества медицинской помощи [3, 4, 5, 6, 8]. Обеспечение потребности населения в качественной гериатрической помощи может быть достигнуто развитием и адекватным использованием всех составляющих отечественной системы здравоохранения – как государственных, так и частных лечебно-профилактических учреждений. Все вышесказанное еще раз подтверждает актуальность данной темы.

**Цель исследования:** провести сравнительный медико-организационный и клинический анализ амбулаторно-поликлинической гериатрической помощи в государственных и частных лечебно-профилактических учреждениях и на этой основе определить пути дальнейшего совершенствования гериатрической помощи.

### Материал и методы исследования

Базами исследования явились поликлиника для взрослых № 1 города Белгорода, медицинский центр «Поколение» города Белгорода. Изучено оказание медицинской помощи 540 пациентам. Все пациенты были разделены на 4 группы. В группу пациентов 1А (первая контрольная группа) вошло 43 пациента среднего возраста, в группу пациентов 1Б (первая исследуемая группа) вошло 42 пациента пожилого и старческого возраста, в группу 2А (вторая контрольная группа) вошло 48 пациентов среднего возраста. В группу пациентов 2Б (вторая исследуемая группа) вошло 46 пациентов пожилого и старческого возраста, возраст пациентов составил от 60 до 73 лет.

### Результаты исследования и их обсуждение

В работе представлен сравнительный анализ медицинской помощи лицам пожилого возраста на примере терапевтической и офтальмологической служб как наиболее значимых в гериатрической практике.

Сравнительный анализ эффективности терапевтической помощи в государственных и частных учреждениях

**Медико-социальная эффективность.** При изучении динамики медико-социаль-

ных показателей течения хронических заболеваний терапевтического профиля за один год (табл. 1) было выявлено, что у пациентов среднего возраста в государственных учреждениях количество обострений было  $2,34 \pm 0,02$ ; у пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках –  $2,32 \pm 0,03$ ; у пациентов среднего возраста в частных поликлиниках количество обострений составляло  $2,22 \pm 0,02$ ; у пациентов пожилого и старческого возраста в частных поликлиниках –  $2,36 \pm 0,01$ . Достоверных отличий по этому показателю между группами пациентов не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Количество госпитализаций для пациентов среднего возраста в государственных поликлиниках составляло  $0,97 \pm 0,04$ ; для пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках этот показатель составлял  $0,96 \pm 0,05$ ; для пациентов среднего возраста в частных поликлиниках этот показатель составлял  $0,56 \pm 0,01$ ; для пациентов пожилого и старческого возраста в частных учреждениях этот показатель составлял  $0,44 \pm 0,01$ .

**Таблица 1**

Динамика медико-социальных показателей течения хронических заболеваний терапевтического профиля в течение одного года

Медико-социальные показатели течения заболеваний	Группы пациентов			
	1А	1Б	2А	2Б
Количество обострений	$2,34 \pm 0,02$	$2,32 \pm 0,03$	$2,22 \pm 0,02$	$2,36 \pm 0,01$
Количество госпитализаций	$0,97 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,01^*$	$0,44 \pm 0,01^*$
Количество обострений с ВН (для работающих пенсионеров, в днях)	$1,68 \pm 0,21$	$1,67 \pm 0,03$	$1,65 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,03$
Количество обращений в поликлинику	$2,01 \pm 0,02$	$4,67 \pm 0,04^{**}$	$2,24 \pm 0,03$	$2,36 \pm 0,02^*$
Ср. продолжительность 1 случая ВН (для работающих, в днях)	$12,32 \pm 0,27$	$12,16 \pm 0,24$	$12,19 \pm 0,22$	$11,98 \pm 0,16$

Примечания:

\*  $p < 0,05$  – различия достоверны между группами 2А и 1А, 2Б и 1Б;

\*\*  $p < 0,05$  – различия достоверны между группами 1Б и 1А, 2Б и 2А.

Количество госпитализаций для пациентов среднего возраста в государственных поликлиниках было достоверно выше, чем в частных ( $p < 0,05$ ). Такая же закономерность по этому показателю получена и в отношении пациентов пожилого и старческого возраста ( $p < 0,05$ ).

Количество обострений заболеваний с ВН для пациента среднего возраста в государственных поликлиниках составляло  $1,68 \pm 0,21$ ; для пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках этот показатель составлял  $1,67 \pm 0,03$ ; для пациентов среднего воз-

раста в частных поликлиниках этот показатель составлял  $1,65 \pm 0,02$ ; для пациентов пожилого и старческого возраста в частных поликлиниках этот показатель составлял  $1,62 \pm 0,03$ . Достоверных отличий по количеству обострений с временной нетрудоспособностью между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ). Пациенты среднего возраста обращались в государственные поликлиники за помощью  $2,01 \pm 0,02$  раза, пациенты пожилого и старческого возраста обращались в государственные поликлиники  $4,67 \pm 0,04$  раза; пациенты среднего возраста обращались в частные поликли-

ники  $2,24 \pm 0,03$  раза; для пациентов пожилого и старческого возраста в частных поликлиниках тот же показатель составлял  $2,36 \pm 0,02$ . Пациенты пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках обращались за медицинской помощью достоверно чаще, чем пациенты среднего возраста ( $p < 0,05$ ).

Средняя продолжительность одного случая ВН (в отношении пенсионеров – для работающих) для пациентов среднего возраста в государственных учреждениях составляла  $12,32 \pm 0,27$  дня. Для пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках тот же показатель составлял  $12,16 \pm 0,24$  дня; для пациентов среднего возраста в частных учреждениях

этот показатель составлял  $12,19 \pm 0,22$  дня; для пациентов пожилого и старческого возраста в частных учреждениях тот же показатель составлял  $11,98 \pm 0,16$  дня. Достоверных различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Количество обращений у пациентов пожилого и старческого возраста в государственных поликлиниках была достоверно выше, чем у пациентов пожилого и старческого возраста в частных учреждениях ( $p < 0,05$ ).

**Качество жизни.** Результаты изучения динамики показателей КЖ (шкала SF-36) у больных пожилого и старческого возраста терапевтического профиля, проходивших лечение в поликлинике, представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

Динамика показателей качества жизни у больных пожилого и старческого возраста терапевтического профиля, проходивших лечение в поликлинике

Показатель шкалы SF-36	Группа 1Б		Группа 2Б	
	До	После	До	После
Общее здоровье	$59,2 \pm 3,1$	$72,8 \pm 2,0^*$	$58,8 \pm 0,9$	$80,0 \pm 2,0^*$
Ролевое функционирование	$68,3 \pm 5,4$	$72,5 \pm 6,1$	$71,5 \pm 5,0$	$74,7 \pm 6,2$
Боль	$54,6 \pm 2,1$	$75,2 \pm 2,9^*$	$59,3 \pm 2,4$	$72,8 \pm 3,4^*$
Физическое функционирование	$66,1 \pm 3,3$	$69,2 \pm 2,1$	$69,1 \pm 4,6$	$70,3 \pm 2,0$
Жизнеспособность	$50,3 \pm 2,1$	$70,8 \pm 1,0^*$	$52,2 \pm 2,6$	$76,4 \pm 2,5^*$
Психологическое здоровье	$51,3 \pm 2,3$	$64,1 \pm 3,9^*$	$52,4 \pm 2,4$	$82,3 \pm 1,2^*, **$
Ролевое эмоциональное функционирование	$52,0 \pm 2,2$	$56,8 \pm 2,3$	$55,5 \pm 0,7$	$74,2 \pm 2,9^*, **$
Социальное функционирование	$59,8 \pm 3,4$	$79,9 \pm 0,8^*$	$58,5 \pm 2,9$	$82,4 \pm 4,0^*$

Примечания:

\*  $p < 0,05$  по сравнению с уровнем до лечения;

\*\*  $p < 0,05$  по сравнению между группами 2Б и 1Б после лечения.

**Сервисная составляющая терапевтической помощи.** Результаты изучения показателей, характеризующих сервис-

ную составляющую терапевтической поликлинической службы, представлены в табл. 3.

**Таблица 3**

Показатели, характеризующие сервисную составляющую терапевтической поликлинической службы

Показатель	Группы пациентов			
	1А	1Б	2А	2Б
Очередь на прием (дней)	$0,1 \pm 0,01$	$0,1 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,02$
Время ожидания приема в поликлинике (мин)	$26,5 \pm 3,2$	$24,8 \pm 2,9$	$7,2 \pm 1,8^*$	$7,0 \pm 1,6^*$
Время приема 1 пациента (мин)	$8,0 \pm 0,9$	$13,2 \pm 1,1^{**}$	$22,2 \pm 2,4^*$	$23,3 \pm 2,9^*, **$
Удовлетворенность сервисом (балл)	$3,0 \pm 0,06$	$3,8 \pm 0,09^{**}$	$4,7 \pm 0,09^*$	$4,6 \pm 0,02^*$

Примечания:

\*  $p < 0,05$  – различия достоверны между группами 2А и 1А, 2Б и 1Б;

\*\*  $p < 0,05$  – различия достоверны между группами 1Б и 1А, 2Б и 2А.

### Заключение

Оригинальная методика изучения деятельности учреждений здравоохранения разной формы собственности в отношении гериатрического контингента пациентов включает в себя блоки комплексного изучения клинической эффективности, медико-социальной эффективности, динамики качества жизни, качества сервисной составляющей помощи, преимущественно ее доступности, различных медицинских служб, что позволяет организатору здравоохранения сделать объективные выводы о качестве оказываемой гериатрической помощи и принять конкретные меры по его повышению. Внедрение путей оптимизации гериатрической помощи позволит повысить ее клиническую эффективность на базе государственных и частных учреждений здравоохранения; интегрировать мероприятия вторичной профилактики хронических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста в учреждениях различных форм собственности; повысить качество жизни пожилых и старых больных, связанное со здоровьем.

### Список литературы

1. Артемин В.А., Жулина Н.Н. Гериатрическая помощь населению Нижегородской области: информационно-методические материалы. – Н. Новгород, 2010. – 59 с.
2. Васильчиков В.М. Правовые и методические основы организации деятельности геронтологических центров // Геронтология и гериатрия: альманах. – М., 2005. – С. 14–19.
3. Величковский Б.Т. Реформы и демографический кризис: Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 3. – С. 41–46.
4. Гриненко А.Я. Использование социологических опросов населения для принятия управленческих решений в здравоохранении // Проблемы управления здравоохранением. – 2003. – № 3. – С. 38–41.
5. Ларионов Ю.К. Организация финансирования гериатрической помощи в Самарской области // Клиническая геронтология. – 2001. – № 8. – 91 с.
6. Пушкова Э.С. В помощь организатору гериатрического учреждения. – СПб., 2007. – 44 с.
7. Филина Г.В. и др. Сестринский процесс в деятельности медицинской сестры стационара гериатрического профиля // Клиническая геронтология. – 2002 – № 5. – С. 51–52.
8. Шабалин В.Н. Медико-социальные проблемы населения России в возрастном аспекте // Геронтология и гериатрия: альманах. – М., 2001. – С. 302–307.
9. Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации // Успехи геронтологии. – 2009. – № 1. – С. 185–195.

### References

1. Artemin V.A., Zhulina N.N. Geriatricheskaja pomoshh' naseleniju Nizhegorodskoj oblasti: informacionno-metodicheskie materialy. N. Novgorod, 2010;(4). 59 p.
2. Vasil'chikov V.M. *Gerontologija i geriatrija: al'manah, Moskva*, 2005, pp. 14–19.
3. Velichkovskij B.T. Reformy i demograficheskij krizis: Problemy social'noj gigieny, zdavoohranenija i istorii mediciny, 2002, pp. 41–46.
4. Grinenko A.Ja. Problemy upravlenija zdavoohranenijem, 2003, no. 3, pp. 38–41.
5. Larionov Ju.K. *Organizacija finansirovanija geriatricheskoj pomoshhi v Samarskoj oblasti. Klinicheskaja gerontologija*, 2001, 91 p.
6. Pushkova Je.S. *V pomoshh' organizatoru geriatricheskoj uchrezhdenija*, Sankt-Peterburg, 2007, 44 p.
7. Filina G.V. i dr. *Klinicheskaja gerontologija*, 2002; no. 5, pp. 51–52.
8. Shabalin V.N. *Gerontologija i geriatrija: al'manah. Moskva*, 2001, no. 1, pp. 302–307.
9. Shabalin V.N. *Uspehi gerontologii*. 2009; no. 1, pp. 185–195.

### Рецензенты:

Лукьянов А.А., д.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, УО «Полочкий государственный университет», г. Новополоцк;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного клинического медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 614.255.4

## УРОВЕНЬ ИНФОРМИРОВАННОСТИ ВРАЧЕЙ ПО ПРОБЛЕМЕ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

<sup>1,2</sup>Вирясов А.В., <sup>3</sup>Новикова А.С., <sup>1</sup>Шагинян Г.Г., <sup>3</sup>Щербакова С.А., <sup>3</sup>Гурко Г.И.

<sup>1</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,  
Москва, e-mail: info@gerontology.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург

С целью определения настороженности и информированности врачей различных специальностей в отношении недержания мочи проведено анкетирование 118 врачей различных специальностей. Опрос показал, что большинство врачей-терапевтов, неврологов и хирургов считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин пожилого возраста, большинство гинекологов, что – у 20–30%, и только урологи уверены, что более 30% пожилых женщин страдают недержанием мочи. Что касается женщин молодого и среднего возраста, то большинство терапевтов, неврологов, урологов и хирургов отметили, что недержание мочи встречается менее чем у 10%. Наиболее эффективным методом лечения терапевты отмечают хирургическое, неврологи – физиотерапевтические методы, урологи и гинекологи – психологические методы воздействия, хирурги – хирургические. Большинство врачей положительно относятся к роли психолога в ведении женщин с недержанием мочи.

**Ключевые слова:** недержание мочи, информированность, настороженность, методы лечения

## DOCTORS' AWARENESS LEVEL OF THE PROBLEM OF URINE INCONTINENCE

<sup>1,2</sup>Viryasov A.V., <sup>3</sup>Novikova A.S., <sup>1</sup>Shaginyan G.G., <sup>3</sup>Shcherbakova S.A., <sup>3</sup>Gurko G.I.

<sup>1</sup>ANO «Research Medical Center, «Gerontology», Moscow, e-mail: info@gerontology.ru;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow;

<sup>3</sup>Institute of bioregulation and gerontology Russian Academy of Medical Sciences, St.Petersburg

The article performs the results 118 doctors of various specialities questioning conducted in order to determine the level of watchfulness and awareness of doctors regarding urine incontinence. The survey has revealed that most of the physicians, neurologists and surgeons consider that under 10% of aged women suffer from urine incontinence, most of the gynecologists think that – 20–30% and only urologists are sure that over 30% of aged women suffer from urine incontinence. As for young and middle aged women, most of the physicians, neurologists, urologists and surgeons register that urine incontinence is found in 10%. Physicians note surgical methods as the most effective methods of treatment, neurologists – physiotherapeutic methods, urologists and gynecologists – psychological therapy, surgeons – surgical methods. Most of the doctors look positive at the psychologist's role when treating women with urine incontinence.

**Keywords:** urine incontinence, awareness, watchfulness, methods of treatment

Одна из причин низкой обращаемости пациентов по поводу недержания к врачам заключается в том, что и врачи, особенно первичного – догоспитального этапа, недостаточно осведомлены о современных подходах к диагностике разных форм недержания мочи и, соответственно, не способны обеспечить квалифицированное лечение этой патологии. Это свидетельствует о низком уровне знаний врачей о проблемах климактерия и крайне сниженном внимании медицины к гериатрическим пациентам [Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К., 2006]. Для установления истинного характера и типа недержания мочи и, следовательно, выбора оптимального вида лечения необходимы подготовленный персонал и специальные методы исследования, которыми пока не располагает поликлиническое звено лечебных учреждений. Следует отметить, что даже из того небольшого числа женщин, которые на приеме у врача целе-

направленно обращали его внимание на наличие симптомов недержания мочи, только 2% получают квалифицированную медицинскую помощь [Лопаткин Н.А., 2001].

**Цель исследования** – дать анализ информированности врачей различного профиля по проблеме недержания мочи у женщин старших возрастных групп.

### Материалы и методы исследования

С целью определения настороженности и информированности врачей различных специальностей в отношении недержания мочи проведено анкетирование 118 врачей различных специальностей при помощи разработанного нами опросника. Из них терапевтов – 46, неврологов – 18, урологов – 14, гинекологов – 23, хирургов – 17.

### Результаты исследования и их обсуждение

При опросе врачей-терапевтов получены следующие данные. 65,2% (30 врачей) считали, что недержание мочи у пожилых

встречается довольно редко (менее чем у 10%), по 17,4% (8) – считают, что недержанием мочи страдает 10–30% и более пожилых женщин. Большинство врачей-терапевтов – 95,7% (44) считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин среднего и молодого возраста. Только 4,3% (2) отметили, что недержание мочи имеет место у 10–30% женщин среднего и молодого возраста. В отношении наиболее эффективных методов лечения от-

мечено следующее. Самым эффективным методом лечения 78,3% (36) врачей-терапевтов считают хирургическое, следующими по эффективности являются психотерапевтические методы – отметили 43,5% (20) врачей, медикаментозное – 26,1% (12) и физиотерапевтическое – 4,3% (2). 52,1% (24) врачей-терапевтов нейтрально относятся к роли психолога в ведении больных с недержанием мочи, 45,7% (21) – положительно (табл. 1).

Таблица 1

Уровень информированности врачей-терапевтов в отношении недержания мочи

Вопросы	Варианты ответов	Ответы	
		Абс.	%
Как Вы считаете, как часто встречается НМ у пожилых женщин?	У менее чем 10% женщин	30	65,2
	У 10–30%	8	17,4
	Свыше 30%	8	17,4
Как Вы считаете, как часто встречается НМ в среднем и молодом возрасте?	У менее чем 10% женщин	44	95,7
	У 10–30%	2	4,3
	Свыше 30%	-	-
Какие методы лечения НМ Вы считаете наиболее эффективными? (можно указать несколько методов)	Психотерапевтические	20	43,5
	Физиотерапевтические	2	4,3
	Медикаментозные	12	26,1
	Хирургические	36	78,3
Как Вы относитесь к роли психолога в ведении пожилых женщин с НМ?	Положительно	21	45,7
	Отрицательно	1	2,2
	Нейтрально	24	52,1

55,6% (10) врачей-неврологов отметили, что недержание мочи у пожилых встречается довольно редко (менее чем у 10%), 27,8% (5) – считают, что недержанием мочи страдает 10–30% и 16,6% (3) – более 30% пожилых женщин. Большинство врачей-неврологов – 77,8% (14) считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин среднего и молодого возраста; 16,7% (3) отметили, что недержание мочи имеет место у 10–30% женщин среднего и молодого возраста и только 5,5% (1) считают, что недержанием мочи страдают более 30% женщин молодого и среднего возраста. В отношении наиболее эффективных методов лечения отмечено следующее. Самым эффективным методами лечения 83,3% (15) врачей-неврологов считают физиотерапевтические; следующими по эффективности являются психотерапевтические методы – отметили 61,1% (11) врачей, 50,0% (9) – хирургическое, и только 11,1% (2) считают эффективным медикаментозное лечение. 94,4% (17) врачей-неврологов положительно относятся к роли психолога в ведении больных с недержанием мочи 5,6% (1) – нейтрально (табл. 2).

Среди врачей-урологов 64,3% (9) отметили, что недержание мочи встречается более чем у 30% пожилых женщин, 28,6% (4) считают, что недержанием мочи страдает 10–30% женщин пожилого возраста и только 7,1% (1) – уверены, что недержание мочи имеется менее чем у 10%. Большинство врачей-урологов – 85,7% (12) считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин среднего и молодого возраста; 14,3% (2) отметили, что недержание мочи имеет место у 10–30% женщин среднего и молодого возраста. Самыми эффективными методами лечения, по мнению врачей-урологов, являются: психотерапевтические – 78,6% (11) и медикаментозные – 64,3% (9). Эффективным хирургическое лечение считают 35,7% (5) врачей-урологов, физиотерапевтические методы – 21,4% (3). Все врачи-урологи положительно относятся к роли психолога в ведении больных с недержанием мочи (табл. 3).

60,9% (14) врачей-гинекологов считают, что недержанием мочи страдает 10–30% женщин пожилого возраста, 34,8% (8) – что недержание мочи имеется менее чем у 10%

пожилых женщин и 4,3% (1) – более чем у 30% пожилых женщин. Большинство врачей-гинекологов – 52,2% (12) считают, что недержание мочи встречается у 10–30% женщин среднего и молодого возраста, 43,5% (10) отметили, что недержание мочи имеет место менее чем у 10% женщин среднего и молодого возраста и 4,3% (1) – свыше 30%. Самыми эффективными методами

лечения, по мнению врачей-гинекологов, являются: психотерапевтические – 86,9% (20) и медикаментозные – 56,5% (13). Эффективными физиотерапевтические методы считают 17,4% (4), хирургическое лечение – 3,1% (7). 91,3% (21) врачей-гинекологов положительно относятся к роли психолога в ведении больных с недержанием мочи, 8,7% (2) – нейтрально (табл. 4).

**Таблица 2**

Уровень информированности врачей-неврологов в отношении недержания мочи

Вопросы	Варианты ответов	Ответы	
		Абс.	%
Как Вы считаете, как часто встречается НМ у пожилых женщин?	У менее чем 10% женщин	10	55,6
	У 10–30%	5	27,8
	Свыше 30%	3	16,6
Как Вы считаете, как часто встречается НМ в среднем и молодом возрасте?	У менее чем 10% женщин	14	77,8
	У 10–30%	3	16,7
	Свыше 30%	1	5,5
Какие методы лечения НМ Вы считаете наиболее эффективными? (можно указать несколько методов)	Психотерапевтические	11	61,1
	Физиотерапевтические	15	83,3
	Медикаментозные	2	11,1
	Хирургические	9	50,0
Как Вы относитесь к роли психолога в ведении пожилых женщин с НМ?	Положительно	17	94,4
	Отрицательно	–	–
	Нейтрально	1	5,6

**Таблица 3**

Уровень информированности врачей-урологов в отношении недержания мочи

Вопросы	Варианты ответов	Ответы	
		Абс.	%
Как Вы считаете, как часто встречается НМ у пожилых женщин?	У менее чем 10% женщин	1	7,1
	У 10–30%	4	28,6
	Свыше 30%	9	64,3
Как Вы считаете, как часто встречается НМ в среднем и молодом возрасте?	У менее чем 10% женщин	12	85,7
	У 10–30%	2	14,3
	Свыше 30%	–	–
Какие методы лечения НМ Вы считаете наиболее эффективными? (можно указать несколько методов)	Психотерапевтические	11	78,6
	Физиотерапевтические	3	21,4
	Медикаментозные	9	64,3
	Хирургические	5	35,7
Как Вы относитесь к роли психолога в ведении пожилых женщин с НМ?	Положительно	14	100
	Отрицательно	–	–
	Нейтрально	–	–

Таблица 4

Уровень информированности врачей-гинекологов в отношении недержания мочи

Вопросы	Варианты ответов	Ответы	
		Абс.	%
Как Вы считаете, как часто встречается НМ у пожилых женщин?	У менее чем 10% женщин	8	34,8
	У 10–30%	14	60,9
	Свыше 30%	1	4,3
Как Вы считаете, как часто встречается НМ в среднем и молодом возрасте?	У менее чем 10% женщин	10	43,5
	У 10–30%	12	52,2
	Свыше 30%	1	4,3
Какие методы лечения НМ Вы считаете наиболее эффективными? (можно указать несколько методов)	Психотерапевтические	20	86,9
	Физиотерапевтические	4	17,4
	Медикаментозные	13	56,5
	Хирургические	7	3,1
Как Вы относитесь к роли психолога в ведении пожилых женщин с НМ?	Положительно	21	91,3
	Отрицательно	–	–
	Нейтрально	2	8,7

76,5% (13) врачей-хирургов считают, что недержанием мочи страдает менее чем 10% пожилых женщин, 17,6% (5) – что недержание мочи имеется у 10–30% женщин пожилого возраста и 5,9% (1) – более чем у 30% пожилых женщин. Большинство врачей-хирургов – 88,2% (15) считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин среднего и молодого возраста, 11,8% (2) – у 10–30% женщин среднего и молодого

возраста. Самыми эффективными методами лечения, по мнению врачей-хирургов, являются: хирургическое – 88,2% (15), психотерапевтические – 47,1% (8). Медикаментозные методы лечения отметили 35,3% (6), физиотерапевтические – 17,6% (3). 76,5% (13) врачей-хирургов положительно относятся к роли психолога в ведении больных с недержанием мочи, 17,6% (3) – нейтрально и 5,9% (1) отрицательно (табл. 5).

Таблица 5

Уровень информированности врачей-хирургов в отношении недержания мочи

Вопросы	Варианты ответов	Ответы	
		Абс.	%
Как Вы считаете, как часто встречается НМ у пожилых женщин?	У менее чем 10% женщин	13	76,5
	У 10–30%	3	17,6
	Свыше 30%	1	5,9
Как Вы считаете, как часто встречается НМ в среднем и молодом возрасте?	У менее чем 10% женщин	15	88,2
	У 10–30%	2	11,8
	Свыше 30%	–	–
Какие методы лечения НМ Вы считаете наиболее эффективными? (можно указать несколько методов)	Психотерапевтические	8	47,1
	Физиотерапевтические	3	17,6
	Медикаментозные	6	35,3
	Хирургические	15	88,2
Как Вы относитесь к роли психолога в ведении пожилых женщин с НМ?	Положительно	13	76,5
	Отрицательно	1	5,9
	Нейтрально	3	17,6

Сравнительный анализ мнения разных специалистов о недержании мочи

у женщин разных возрастов представлен на рис. 1–4.

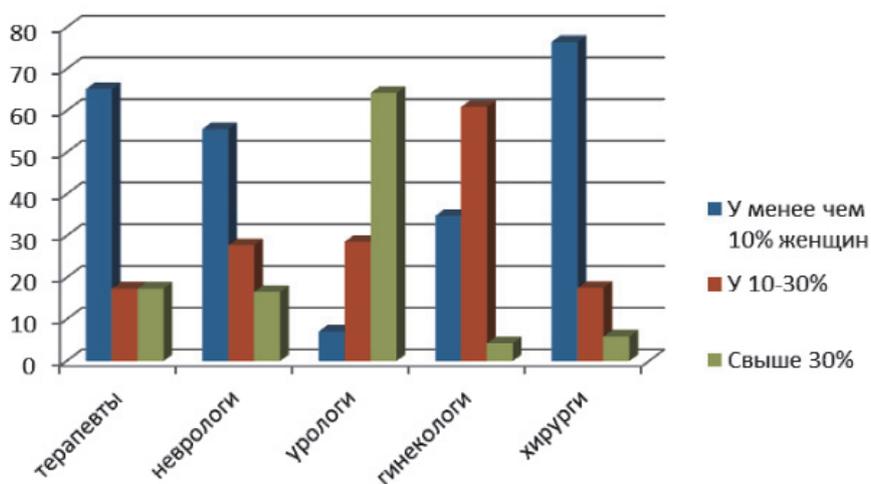


Рис. 1. Сравнительный анализ мнения врачей о встречаемости недержания мочи у пожилых женщин

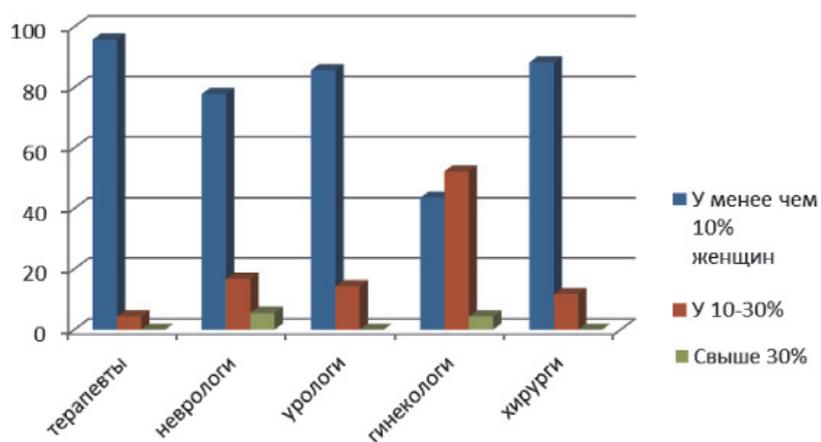


Рис. 2. Сравнительный анализ мнения врачей о встречаемости недержания мочи у женщин среднего и молодого возраста

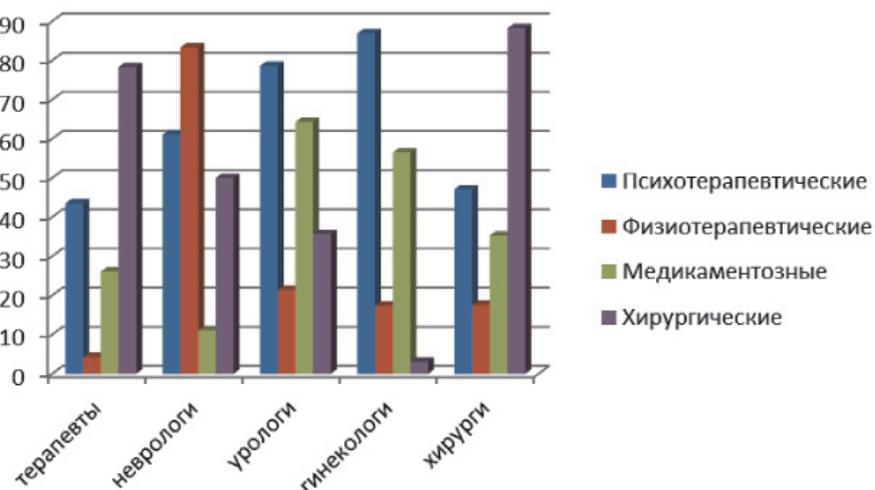


Рис. 3. Сравнительный анализ мнения врачей о наиболее эффективных методах лечения недержания мочи у женщин

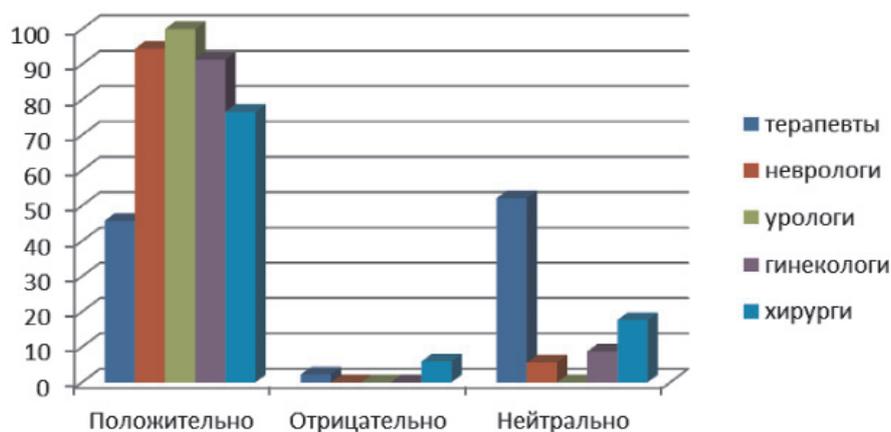


Рис. 4. Сравнительный анализ мнения врачей о роли психолога в ведении женщин с недержанием мочи

Таким образом, опрос показал, что большинство врачей-терапевтов, неврологов и хирургов считают, что недержание мочи встречается менее чем у 10% женщин пожилого возраста, большинство гинекологов, что – у 20–30%, и только урологи уверены, что более 30% пожилых женщин страдают недержанием мочи. Что касается женщин молодого и среднего возраста, то большинство терапевтов, неврологов, урологов и хирургов отметили, что недержание мочи встречается менее чем у 10%. Наиболее эффективным методом лечения терапевты называют хирургическое, неврологи – физиотерапевтические методы, урологи и гинекологи – психологические методы воздействия, хирурги – хирургические. Большинство врачей положительно относятся к роли психолога в ведении женщин с недержанием мочи.

#### Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Балан В.Е., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Особенности расстройств мочеиспускания у женщин в климактерии. – Смоленск, Маджента, 2007. – 192 с.
2. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройство мочеиспускания. – М.: Литтера, 2006.
3. Ильницкий А.Н., Прошаев К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.
4. Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи // Материалы пленума правления российского общества урологов. – Ярославль, 2001. – С. 5–18.

5. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.

#### References

1. Aljaev Ju.G., Balan V.E., Grigorjan V.A., Gadzhieva Z.K. Osobennosti rasstrojstv mocheispuskanija u zhenshhin v klimakterii. Smolensk, Madzhenta, 2007. 192 p.
2. Aljaev Ju.G., Grigorjan V.A., Gadzhieva Z.K. Rasstrojstva mocheispuskanija. Moskva: Littera, 2006.
3. Il'nickij A.N., Proshhaev K.I. Starcheskaja astenija (frailty) kak koncepcija sovremennoj gerontologii // Gerontologija. 2013. no. 1.
4. Lopatkin N.A., Tolstova S.S. Imperativnoe nederzhanie mochi // Materialy plenuma pravlenija rossijskogo obshhestva urologov. Jaroslavl. 2001. pp. 5–18.
5. Proshhaev K.I., Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivcu-nov A.N. Osobennosti klinicheskogo osmotra pacienta pozhi-logo i starcheskogo vozrasta // Uspehi gerontologii. 2013. no. 3. pp. 472–475.

#### Рецензенты:

Иванова М.И., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного медицинского центра «Ваша клиника», г. Москва;  
Сперанский С.Л., д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии НИУ «БелГУ», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 340.624.1:616-003.214-079.5

## О ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЦВЕТА КРОВОПОДТЕКА ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ДАВНОСТИ ЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

<sup>1</sup>Витер В.И., <sup>2</sup>Литвинов А.В., <sup>3</sup>Чирков С.В.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, e-mail: viki@udmnet.ru;

<sup>2</sup>ГКУ «Курганское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Курган, e-mail: a.litkur@mail.ru;

<sup>3</sup>ГКУЗ ХМАО-Югры «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Ханты-Мансийск, e-mail: sudmedm@yandex.ru

Представлены результаты авторских исследований по цифровой формализации цвета кровоподтека. Исследования выполнены на трупном материале. Изучены 2670 трупов мужчин и женщин европейского типа внешности в возрасте от 18 до 84 лет. Исследовательская база составляла 2783 изображения кровоподтека. Исследования выполнялись путем цифрового фотографирования повреждений и их последующей обработкой специализированными компьютерными программами. Изучались RGB-коды периферической и центральной частей кровоподтеков. Результаты статистического анализа показали, что цифровые характеристики кровоподтека (цвет, яркость, насыщенность) зависят от давности его образования, пола и возраста пострадавшего человека, локализации повреждения. Разработан ряд математических выражений, объективизирующих процедуру диагностики давности механической травмы. Создана компьютерная программа расчета давности травмы.

**Ключевые слова:** кровоподтек, давность, цвет, цифровая формализация

## ABOUT POSSIBILITY OF THE QUANTITATIVE CHARACTERISTIC OF COLOURS OF THE BRUISE AT PRESCRIPTION DEFINITION OF ITS FORMATIONS

<sup>1</sup>Viter V.I., <sup>2</sup>Litvinov A.V., <sup>3</sup>Chirkov S.V.

<sup>1</sup>The Izhevsk state medical academy of Ministry of Health of Russia, Izhevsk, e-mail: viki@udmnet.ru;

<sup>2</sup>The Kurgan regional bureau of a forensic medical examination, Kurgan, e-mail: a.litkur@mail.ru;

<sup>3</sup>The forensic medical examination Bureau», Khanty-Mansiysk, e-mail: sudmedm@yandex.ru

The results of author's researches on digital formalization of color of a bruise presented. Researches executed on a cadaveric material. 2670 corpses of men and women of the European type of appearance at the age at 18 to 84 years are studied. The research base made 2783 images of a bruise. Digital photographing of damages and their subsequent processing by specialized computer programs carried out researches. RGB-codes of peripheral and central parts of bruises studied. Results of the statistical analysis have shown that digital characteristics of a bruise (color, brightness, a saturation) depend on prescription of its formation, a floor and age of the suffered person, damage localization. A number of mathematical expressions, describes procedure of diagnostics of prescription of a mechanical trauma is developed. The computer program of calculation of prescription of a trauma created.

**Keywords:** a bruise, prescription, color, digital formalization

Особая значимость проблемы установления давности механических повреждений, в частности кровоподтеков, как на трупе, так и на живом лице, обусловлена тем, что успешное и точное определение сроков их формирования со стороны судебно-медицинских работников создает предпосылки для более быстрого и объективного расследования уголовного дела работниками следствия и суда, соответствующего наказания виновного в преступлении, либо оправдания непричастного к нему.

В этих условиях важную роль приобретает разработка методов объективной оценки цвета повреждения с возможностью их применения для фиксации внешнего вида повреждений мягких тканей пострадавшего человека и использования количественных

характеристик цвета кровоподтека для подтверждения экспертного заключения о давности внешнего травматического воздействия.

Методы объективной оценки цвета предмета основаны на количественной (численной) регистрации его цветовых характеристик [1–5]. При этом цвет чаще всего обозначают совокупностью трёх чисел по системе RGB (red, green, blue), установленной для колориметрических измерений Международной комиссией по освещению в 1931 г.

Соответственно, разработка методов инструментальной оценки и количественной характеристики цвета кровоподтека является существенным основанием объективизации судебно-медицинского исследования повреждений и суждения о давности их формирования.

**Цель исследования** – повышение объективности и точности судебно-медицинской диагностики давности внешнего травматического воздействия на мягкие ткани человека применением инструментальной фотографической фиксации и компьютерной цифровой оценки цвета кровоподтеков.

### Материал и методы исследования

Объективная фиксация внешнего вида поврежденных мягких тканей фотографическим способом проведена на базе Курганского областного бюро судебно-медицинской экспертизы и Бюро судебно-медицинской экспертизы Удмуртской Республики. Исследование осуществлено на трупном материале – 2670 трупов мужчин и женщин европейского типа внешности в возрасте от 18 до 84 лет, проходивших судебно-медицинское исследование (экспертизу) в период 2010–2012 гг. Фотографированию подлежали трупы, имеющие на теле кровоподтеки различной локализации, давности и, соответственно, цвета по-

вреждений. После отбора наиболее качественных фотографий (с правильной цветопередачей, достаточно резких и малошумных) исследовательская база составила 2783 изображения кровоподтека.

Анализ полученных цифровых изображений кровоподтеков производился с помощью программ, свободно распространяемых для некоммерческого использования – просмотрщик изображений *IrfanView* и программа анализа цвета пикселя экрана *ColorPix*.

Цветное изображение тела пострадавшего человека открывалось в программе *IrfanView*, соответствующим образом, удобным для пользователя, кадрировалось, затем с помощью *ColorPix* последовательно анализировались эталон цвета на фотоизображении (для проверки правильности цветопередачи) и собственно цвет кровоподтека. На фотоизображении выбирался центральный участок кровоподтека и его периферическая зона, в пяти точках которых с помощью *ColorPix* оценивался цвет по шкале RGB (рис. 1). Значения RGB-кодов вносились в базу, составляемую в программе *Microsoft Excel*.

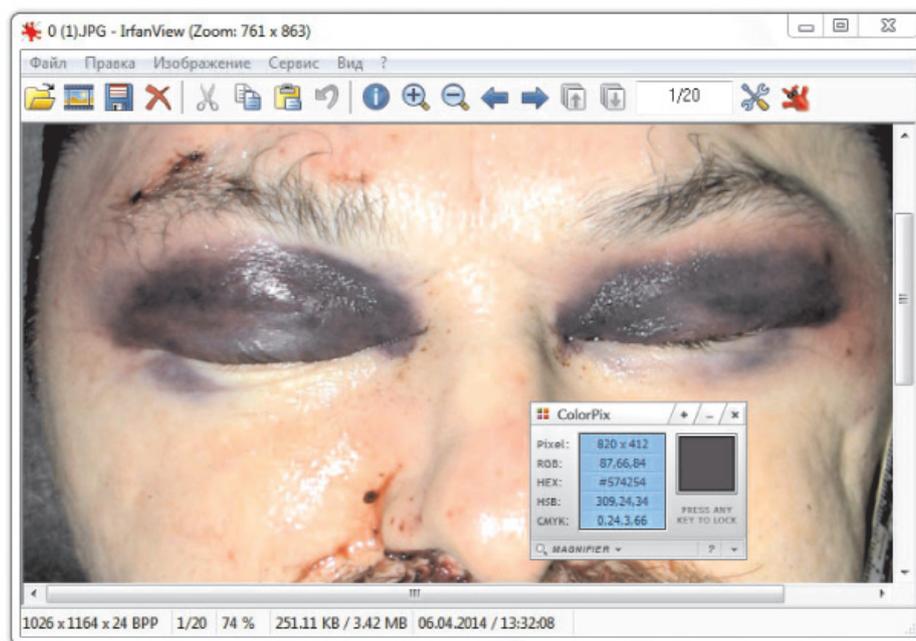


Рис. 1. Компьютерная оценка цвета кровоподтека (на фотографии в круге выбранный цвет участка кровоподтека)

Человеческий глаз, рассматривая изображение, кроме собственно цвета, оценивает такие его характеристики, как яркость и насыщенность [4]. Аналогичные параметры цвета, в частности, используются в телевизионных и других электронных системах кодирования неподвижного изображения или видеопоследовательности кадров. Переход от цветового координатного пространства RGB к пространству *YCrCb*, в цифровом виде характеризующему цвет изображения, его яркость и насыщенность, рекомендован Международным телекоммуникационным союзом [7, 8]. Соответственно, RGB-коды центрального и периферического отделов кровоподтеков на изученных фотоизображениях переводились в пространство цветовой модели *YCrCb* и, после соответствующей

группировки (в зависимости от учитываемого фактора), анализировались методами количественной статистики – сравнение средних величин с применением t-критерия (Стьюдента) и q-критерия (Ньюмена – Кейлса, в случае множественных межгрупповых сравнений), корреляционный и регрессионный анализы. Цифровые координаты *Y*, *Cb*, *Cr* объединялись в группы, формируемые по соответствующему критерию (пол, возраст, наличие этанола в крови человека, давность смерти) и соотносились с ошибкой средней арифметической, после чего выполнялись необходимые статистические исследования по влиянию учитываемых факторов на цифровые характеристики цвета периферической и центральной частей исследованных кровоподтеков.

**Результаты исследования  
и их обсуждение**

Установлено [6], что все изучаемые цифровые характеристики цвета кровоподтека (собственно цвет, его яркость и насыщенность) зависят от пола травмированного лица, области поврежденного участка тела, факта наличия этанола в крови пострадавшего и значения времени, прошедшего с момента смерти человека до момента фотофиксации повреждений на его теле. Паспортный возраст пострадавшего продемонстрировал слабое корреляционное воздействие на значения  $Y$ ,  $Cb$ ,  $Cr$ , что, по нашему мнению, может быть обусловлено существованием расхождения паспортного и биологического возраста пострадавшего, что также не дает возможности полностью исключить этот фактор из учета.

Таким образом, на текущий момент времени создание цифровой фотографической методики объективизации цвета кровоподтека и количественной его оценки с возможностью последующего расчета давности механической травмы в общем ее виде вполне возможно.

Как следствие из данного положения, последний этап работы заключался в про-

ведении исследования с применением специализированной компьютерной программы «PolyAnalyst», использующей алгоритмы, т.н., «интеллектуального анализа данных». Безусловным достоинством этого анализа являлась его абсолютная объективность, т.к. программа «PolyAnalyst» работает полностью самостоятельно, не допуская вмешательства пользователя в процесс или в направление производимых ею вычислений.

По результатам проведенного анализа программа «PolyAnalyst» сформировала три математических выражения, использующих цифровые значения цвета, его яркости и насыщенности для расчета давности образования кровоподтека [6]. Адекватность этих выражений и их точность изучены нами с помощью методов регрессионного анализа и построения диаграмм рассеяния, иллюстрирующих точность метода. Построение линий линейной регрессии для заданной точности метода равной 95% позволило определить границы доверительного интервала математического способа установления давности механической травмы путем цифровой оценки цвета кровоподтека (рис. 2).

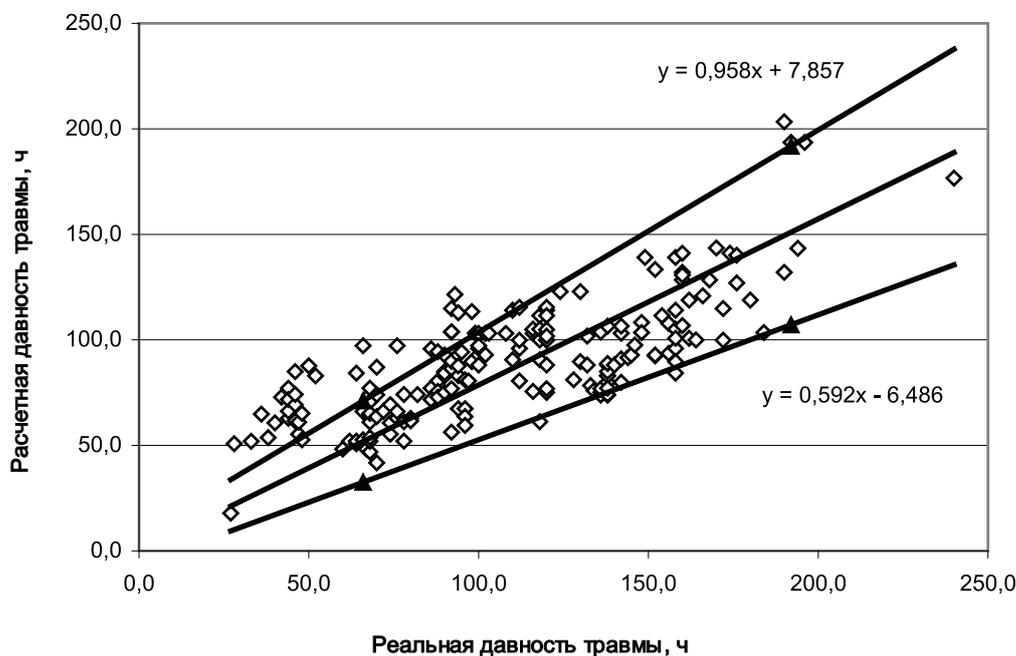


Рис. 2. Границы доверительного интервала метода установления давности механической травмы путем цифровой оценки цвета кровоподтека

Для облегчения внедрения разработанного способа в экспертную практику создана компьютерная программа, осуществляющая расчет давности

внешнего травматического воздействия на мягкие ткани пострадавшего, сопровождавшегося формированием в них кровоподтека.

### Выводы

1. Создана методика фотофиксации и компьютерной оценки цвета кровоподтека, что позволяет количественно характеризовать его особенности на основе цветовой модели  $YCrCb$ , что объективизирует экспертное описание и оценку повреждения [9].

2. Количественные характеристики цвета периферического и центрального отделов кровоподтека, его яркость и насыщенность с высокой степенью достоверности ( $P \geq 95\%$ ) зависят от локализации повреждения, пола и возраста пострадавшего, наличия этанола в крови его трупа, а также продолжительности времени с момента смерти человека до момента фотофиксации повреждений, что позволяет формировать экспертное суждение в форме указания интервала давности внешнего травматического воздействия.

3. Алгоритм цифровой фотофиксации, формализация цвета кровоподтека и его количественная характеристика на основе цветовой модели  $YCrCb$  повышают точность диагностики давности механической травмы с объективным определением границ интервала, в котором с вероятностью более 95% находится искомое время травмы.

### Список литературы

1. Абрамов С.С., Ерофеев С.В., Шишкин Ю.Ю. Цифровая фотография как объект судебно-медицинского исследования // Судебно-медицинская экспертиза. – М., 2005. – № 1. – С. 33–36.
2. Автандилов Г.Г. Краткая шкала цветов. Практическое пособие для судебно-медицинских экспертов и патологоанатомов. – М., 1962. – 23 с.
3. Акопов В.И. Судебная медицина. Практическое пособие для юристов и врачей. – 2-е изд. – М., 2003. – 448 с.
4. Артюшин Л.Ф. Основы воспроизведения цвета в фотографии, кино и полиграфии. – М., 1970.
5. Бондарцев А.С. Шкала цветов (пособие для биологов при научных и научно-прикладных исследованиях). – М.-Л., 1954. – 27 с.

6. Витер В.И., Литвинов А.В. Судебно-медицинская диагностика давности происхождения кровоподтеков: монография. – Ижевск-Курган, 2014. – 220 с.

7. Джадд Д., Вышецки Г. Цвет в науке и технике. – М.: Мир. – 1978. – 592 с.

8. Кустарев А.К. Колориметрия цветного телевидения. – М.: Связь, 1967. – С. 336.

9. Литвинов А.В., Витер В.И., Вавилов А.Ю. О формализации наименования цвета в судебно-медицинской диагностике давности образования кровоподтеков // Проблемы экспертизы в медицине. – Ижевск, 2014. – № 2–3. – С. 13–16.

### References

1. Abramov S.S., Erofeev S.V., Shishkin Y.Y. The digital photo as object of medicolegal research // Forensic medical examination. M, 2005. no. 1. P. 33–36.
2. Avtandilov G.G. The short scale of colors. The practical grant for medicolegal experts and pathologists. M., 1962. 23 p.
3. Akopov V.I. Forensic medicine. The practical grant for lawyers and doctors. M., 2003. 448 p.
4. Artjushin L.F. Bases of reproduction of color in photos, cinema and polygraphies. M., 1970.
5. Bondartsev A.S. A scale of colors (the grant for biologists at scientific and scientifically applied researches). M.-S.-Pb., 1954. 27 p.
6. Viter V.I., Litvinov A.V. Medicolegal diagnostics of prescription of an origin of bruises (Monography). Izhevsk-Kurgan, 2014. 220 p.
7. Judd D., Vishedsky G. Color in a science and the technician. M.: World. 1978. 592 p.
8. Kustarev A.K. Color measurement of color TV. M: Communication, 1967. P. 336.
9. Litvinov A.V., Viter V.I., Vavilov A.Yu. About formalization of the name of color in medicolegal diagnostics of prescription of formation of bruises // Medical examination problems. Izhevsk, 2014. no. 2–3. pp. 13–16.

### Рецензенты:

Вавилов А.Ю., д.м.н., доцент, профессор кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск;

Поздеев А.Р., д.м.н., доцент кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 611.814.53

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПИНЕАЛОЦИТОВ  
С ПРИЗНАКАМИ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ  
У КРЫС И ПОЛЁВОК ПРИ СТРЕССЕ**

**<sup>1</sup>Герасимов А.В., <sup>1</sup>Костюченко В.П., <sup>2</sup>Кравченко Л.Б., <sup>1</sup>Логвинов С.В.,  
<sup>1</sup>Потапов А.В., <sup>1</sup>Варакута Е.Ю., <sup>1</sup>Аникина Е.Ю.**

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Томск, e-mail: a\_gerasimov@sibmail.com;*

*<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск*

С помощью методов электронной микроскопии проведён анализ пинеалоцитов с признаками секреторной активности в шишковидной железе крыс и полёвок, подвергнутых стрессу. Крыс длительно освещали ярким светом. Полёвок содержали совместно, моделируя высокую численную плотность популяции. Через 24 часа после прекращения воздействия у гипериллюминированных крыс и у совместно содержавшихся в течение двух месяцев полёвок проявлялись характерные для гиперфункции шишковидной железы ультраструктурные изменения пинеалоцитов. Сделано предположение, что удалённые от ядра стопки Гольджи, цистерны и осмиофильные тельца с зёрнами электронно-плотного материала, гигантские извитые и ковшеобразные митохондрии, синаптические ленты и сферы, секреторные везикулы, компоненты цитоскелета задействованы в секреторном процессе и являются морфологическими маркерами сдвига функционального состояния пинеалоцитов в сторону активизации.

**Ключевые слова:** пинеалоциты, ультраструктура, крысы, полёвки, стресс

**ULTRASTRUCTURAL SPECIAL FEATURES OF PINEALOCYTES WITH THE SIGNS  
OF SECRETORY ACTIVITY IN RATS AND FIELD VOLES WITH THE STRESS**

**<sup>1</sup>Gerasimov A.V., <sup>1</sup>Kostyuchenko V.P., <sup>2</sup>Kravchenko L.B., <sup>1</sup>Logvinov S.V.,  
<sup>1</sup>Potapov A.V., <sup>1</sup>Varakuta E.Y., <sup>1</sup>Anikina E.Y.**

*<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: a\_gerasimov@sibmail.com;*

*<sup>2</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk*

With the aid of the methods of electron microscopy is carried out the analysis of pinealocytes with the signs of secretory activity in the pineal gland of rats and field voles, subjected to stress. They prolongedly illuminated rats by bright light. They contained field voles together, simulating the high numerical density of population. 24 hours after the curtailment of action in the hyper-illuminated rats and in the field voles together contained in the course of two months were manifested ultrastructural changes in pinealocytes characteristic for the hyperfunction of pineal gland. Is made the assumption that the Golgi stacks, remote from the nucleus, cisterns and osmiophilic bodies with the grains of electron-dense material, gigantic convoluted and ladle-shaped mitochondria, synaptic ribbons and spheres, secretory vesicles, components of cytoskeleton are begun to operate in the secretory process and are the morphological markers of the shift of the functional state of pinealocytes to the side of making more active.

**Keywords:** pinealocytes, ultrastructure, rats, field voles, stress

Шишковидная железа принимает участие в адаптации организма к различным видам стресса [9]. Морфологическими маркерами сдвигов её функционального состояния рассматриваются изменения ядер и органелл в цитоплазме пинеалоцитов с секреторными везикулами и синаптическими лентами и сферами в цитоплазме, ранее называемых светлыми [10, 11, 12]. Светлые пинеалоциты секретируют хронобиотик гормон мелатонин преимущественно в тёмное время суток под контролем циркадианного пейсмекера – супрахиазматических ядер гипоталамуса. Ранее нами было выявлено, что у крыс при нарушении суточного фотопериодизма через 24 ч после окончания воздействия светом супрахиазматические ядра гипоталамуса и шишковидная железа

реагируют на стресс [2, 9]. В шишковидной железе гипериллюминированных крыс в светлое время суток выявлялся мелатонин [1]. В пинеалоцитах увеличивались размеры ядрышек, ядра, складчатость его оболочки [7]. В цитоплазме клеток возрастал удельный объём митохондрий, комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети. Комплекс Гольджи смещался от ядра на периферию перикарионов. Удлинились синаптические ленты [8]. На 45-е и 90-е сутки освещения крыс диктиосомы в пинеалоцитах располагались вблизи ядра. Удельный объём комплекса Гольджи, митохондрий и размер ядер уменьшались [3]. При постоянной 12-часовой суточной фотофазе у крыс кариометрические параметры супрахиазматических нейронов

и пинеалоцитов проявляли инфрадианный ритм изменений в течение месяца [6]. При естественном укорочении суточной фотофазы у полёвок отмечались морфологические признаки активизации деятельности шишковидной железы [4]. Предполагается, что в секреторном процессе шишковидной железы у грызунов, наряду с митохондриями, комплексом Гольджи, цитоскелетом, синаптическими лентами и сферами, принимают участие осмиофильные тельца и везикулы с конкрециями [5]. Поскольку механизм секреции пинеалоцитов до настоящего времени остаётся невыясненным, интерес представляет исследование всего комплекса ультраструктур цитоплазмы, проявляющего себя при активизации их деятельности у различных видов грызунов в условиях стресса.

**Цель настоящего исследования** – изучение особенностей ультраструктуры пинеалоцитов с признаками функциональной активности в шишковидной железе крыс и полёвок в условиях стресса.

#### Материал и методы исследования

Исследование выполнено на самцах 4-месячных беспородных белых крыс ( $n = 12$ ) и 2-месячных красно-серых полёвок ( $n = 11$ ). Крыс содержали в условиях 12-часовой суточной фотофазы (свет с 8 до 20 ч, освещённость животных 200 лк). Группу опытных животных на 48 ч помещали в гипериллюминированные клетки (освещённость 3500 лк) и выводили

из эксперимента через 24 ч после окончания воздействия совместно с контролем. Полёвок, рождённых в июле от изъятых из природной среды самок, содержали в естественных условиях освещения изолированно в выводке с матерями (контрольная группа) и совместно (опытная группа). Шишковидную железу извлекали в 10–11 ч после декапитации животных, фиксировали в 4% параформальдегиде и 2,5% глутаральдегиде на 0,1 М какодилатном буфере (pH 7,4), постфиксировали в 1% растворе тетраоксида осмия, обезвоживали в этаноле и заключали в смесь смол эпон-аралдит. Срезы готовили на ультратоме «LKB-III» (Швеция) и «Leica EM UC 7» (Австрия), контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе JEM-100 CX II («JEOL», Япония). При конечном увеличении 25000, используя программное обеспечение «Axio Vision 4.8.2» («Carl Zeiss», Германия), в пинеалоцитах измеряли площадь среза митохондрий. Данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows v 6.0». О значимости различий судили по величине U-критерия Манна – Уитни. Данные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ( $Q_1$ – $Q_2$ ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

В светлых пинеалоцитах шишковидной железы у крыс и полёвок, подвергнутых различным видам стресса, обнаруживаются извитые и ковшеобразные митохондрии, площадь продольного среза которых в 1,3 раза превосходит величину показателя в контроле (таблица).

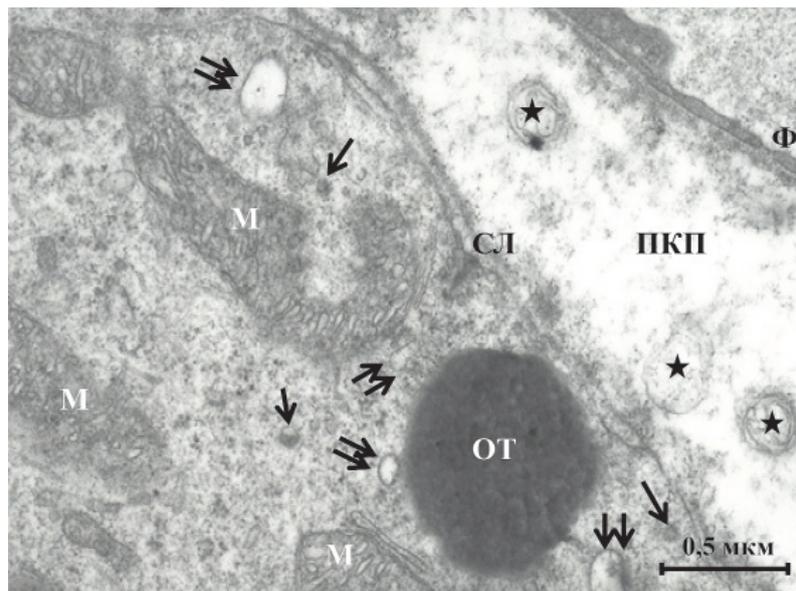
Площадь продольного среза митохондрий в пинеалоцитах у грызунов (Me ( $Q_1$ – $Q_2$ ), мкм<sup>2</sup>)

Крысы		Полёвки	
гипериллюминированные	контроль	совместное содержание	контроль
0,452* (0,429–0,465)	0,354 (0,337–0,378)	0,263* (0,253–0,274)	0,205 (0,196–0,214)

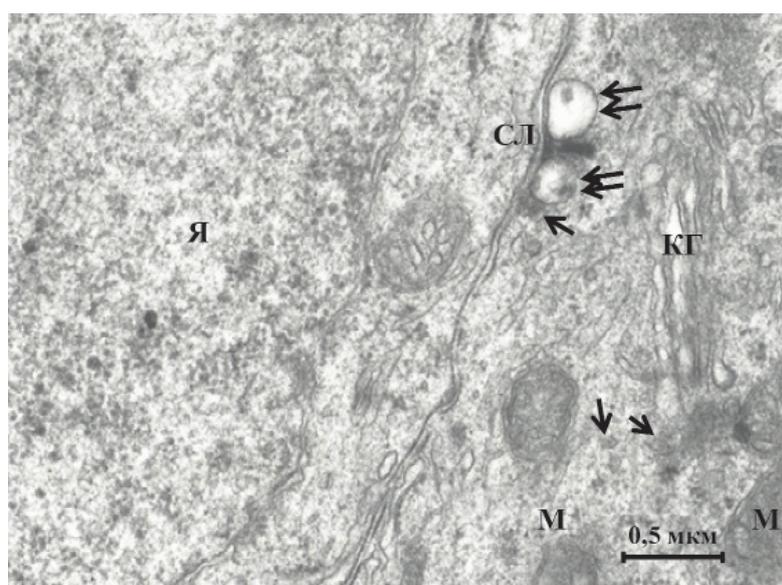
Примечание. \* – значимые различия с контролем ( $p \leq 0,05$ ).

У крыс между завитками митохондрий располагаются микротрубочки и микрофиламенты, ориентированные веерообразно, секреторные везикулы с электронно-плотной сердцевиной, окружённой светлым ободком, цистерны и осмиофильные тельца с электронно-плотными гранулами, синаптические ленты. От поверхности пинеалоцитов в перикапиллярное пространство вблизи фенестрированных участков эндотелия отпочковываются мембранные структуры, опустошённые или ещё содержащие электронно-плотную гранулу в светлом матриксе (рис. 1). Подобные комплексы формируются также в местах контакта светлых пинеалоцитов друг с другом. Синаптические ленты, митохон-

дрии, секреторные везикулы и цистерны гладкой эндоплазматической сети сближаются в контактирующих клетках с диктосомами (рис. 2). У полёвок совместного проживания ковшеобразные митохондрии извитой «ручкой» и расширенной частью «зачерпывают» участки цитоплазмы с гранулярными секреторными везикулами, контактируют с цистернами гладкого эндоплазматического ретикулума. Веерообразно ориентированные микротрубочки и микрофиламенты объединяют митохондрии в единый комплекс с синаптическими сферами, секреторными везикулами, производными комплекса Гольджи и фрагментами цистерн гранулярной эндоплазматической сети, теряющими рибосомы (рис. 3).



*Рис. 1. Комплекс ультраструктур в цитоплазме светлого пинеалоцита гипериллюминированной крысы: М – митохондрии извитой формы, СЛ – синаптическая лента, ОТ – осмиофильное тельце. Секреторные везикулы обозначены стрелками, цистерны – двойными стрелками, мембранные структуры перикапиллярного пространства (ПКП) – звёздочками, Ф – фенестра*



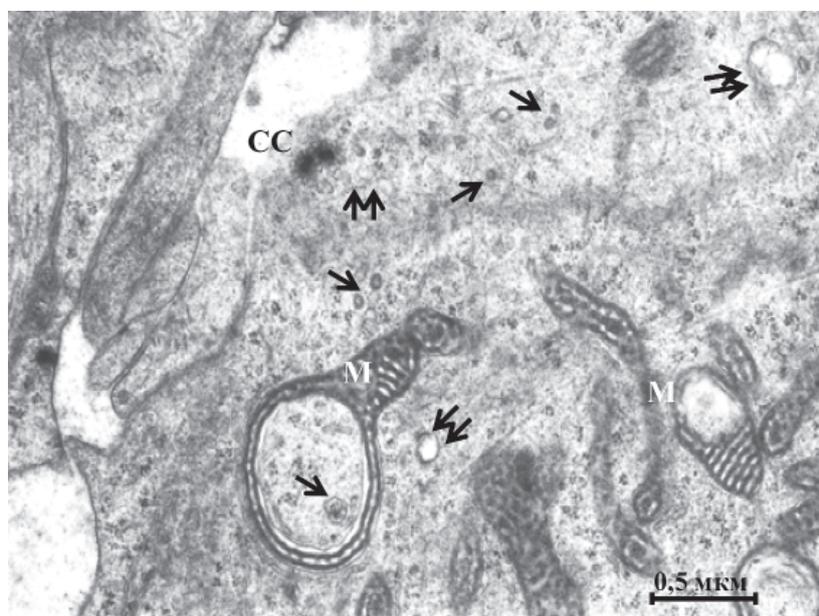
*Рис. 2. Митохондрии, синаптическая лента, цистерны и секреторные везикулы в пинеалоците гипериллюминированной крысы: КГ – комплекс Гольджи, Я – ядро соседнего пинеалоцита, другие обозначения те же*

Крупные размеры, извитая и выпукловогнутая форма, по-видимому, делает более эффективным взаимодействие митохондрий с окружающими структурами цитоплазмы пинеалоцитов при стрессе. Известно, что митохондрии не только обеспечивают энергией процессы синтеза веществ, двигательную активность компонентов цитоскелета, но и участвуют в обмене кальция, возможно,

в наполнении цистерн гладкой эндоплазматической сети и осмиофильных телец кальцием с отложением конкреций. Везикулы с электронно-плотной гранулой, производные комплекса Гольджи, и осмиофильные тельца с вкраплениями электронно-плотных конкреций, производные комплекса Гольджи, лизосом и эндоплазматического ретикулума, в свою очередь, возможно,

благодаря смещению песчинок, оказывают влияние на цитоскелет, опосредованный клеточными мембранами транспорт веществ, формирование синаптических лент и сфер. Увеличение числа синаптических лент и сфер в месте контакта пинеалоцитов с капиллярами и друг с другом при активизации деятельности шишковидной железы делает обоснованным предположение об их участии в механизме секреции и синхронизации функциональной активности клеток [12]. По данным литературы [10], митохондрии, кроме того, могут быть задействованы в обмене индоламинами. Индоламин мелатонин способен проникать через клеточные мембраны, связываться с белком-носителем в секреторных везикулах, производных комплекса Гольджи.

Секреция сопровождается вытеснением кальцием мелатонина из комплекса с белком-носителем, отложением мозгового песка в перикапиллярном пространстве и включением мелатонина в кровотоки. Не исключено, что структуры с конкрециями – везикулы и осмиофильные тельца также задействованы в транспорте и секреции мелатонина, отложении мозгового песка. Мерокринная нейросекреция, высвобождение через поры в плазмолемме содержимого секреторных везикул с электронно-плотной сердцевиной, окружённой светлым ободком, производных комплекса Гольджи, не является единственным механизмом, проявляющимся в шишковидной железе у грызунов при различных видах стресса.



*Рис. 3. Ковшеобразные митохондрии, секреторные везикулы и цистерны в пинеалоците у полёвки совместного содержания: CC – синаптические сферы, другие обозначения те же*

Наличие мембранных структур с электронно-плотным материалом в перикапиллярном пространстве и теряющих рибосомы фрагментов цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в перикарионах пинеалоцитов свидетельствует об апокринной эпэндимоподобном характере секреции, при которой также, как и при механизме, подобном нейросекреции, организуются характерные комплексы митохондрий, синаптических лент и сфер, везикул, цистерн и осмиофильных телец с конкрециями.

### Заключение

Проведённое морфологическое исследование даёт основание рассматривать комплексы, состоящие из удалённых от ядра стопок Гольджи, цистерн и осмиофильных телец с зёрнами электронно-плотного материала, гигантских извитых и ковшеобразных митохондрий, синаптических лент и сфер, гранулярных секреторных везикул и компонентов цитоскелета морфологическими маркерами секреторной активности пинеалоцитов у грызунов при различных видах стресса.

## Список литературы

1. Герасимов А.В., Радченко Д.В. Способ гистохимического выявления мелатонина // Патент России № 2099706.1997. Бюл. № 35.
2. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 4. – С. 389–395.
3. Герасимов А.В., Логвинов С.В., Костюченко В.П. Морфологические изменения в эпифизе у крыс при длительном освещении ярким светом // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 7. – С. 97–99.
4. Герасимов А.В. Морфология шишковидной железы мышей с задержкой полового созревания / А.В. Герасимов, С.В. Логвинов, В.П. Костюченко, Л.Б. Кравченко // Бюл. сибирской медицины. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 22–25.
5. Герасимов А.В. Ультраструктурные особенности пинеалоцитов шишковидной железы грызунов в возрастном аспекте / А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, С.В. Логвинов, А.В. Потапов, Е.Ю. Варакута // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12, ч. 3. – С. 449–452.
6. Герасимов А.В. Морфологические маркеры лунных изменений органов у крыс / А.В. Герасимов, В.П. Костюченко, Д.К. Гармаева Д.К., С.А. Фёдорова // Якутский мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 13–16.
7. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Морфология эпифиза при воздействии света и радиации в эксперименте // Бюл. сибирской медицины. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 36–41.
8. Логвинов С.В., Герасимов А.В., Костюченко В.П. Ультраструктура пинеалоцитов у крыс при воздействии света и радиации // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 1. м. С. 71–75.
9. Логвинов С.В., Герасимов А.В. Циркадианная система и адаптация. Морфофункциональные и радиобиологические аспекты. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2007. – 200 с.
10. Karasek M., Reiter R.J. Morphofunctional aspects of the mammalian pineal gland // *Microsc. Res. Tech.* – 1992. – Vol. 21. – P. 136–157.
11. Karasek M. Effects of superior cervical gangliectomy on the ultrastructure of pinealocytes in the Djungarian hamster (*Phodopus sungorus*): quantitative study / M. Karasek, A. Zielinska, K. Marek, J. Swietoslowski // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, № 5–6. – P. 443–446.
12. Vollrath L. Functional anatomy of the human pineal gland // *The Pineal Research* / ed. R.J. Reiter. – N.Y.: Raven Press, 1984. – P. 285–322.

## References

1. Gerasimov A.V., Radchenko D.V. *Method of the histochemical development of melatonin – Patent Rus.*, no. 2099706., 1997, Bul. no. 35.
2. Gerasimov A.V. *Functional morphology of the neurons of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus of rats after*

*the combined action of X-irradiation and light exposure – Rad. Biol. Radioecol.*, 2003, Vol. 43, no. 4, pp. 389–395.

3. Gerasimov A.V., Logvinov S.V., Kostyuchenko V.P. *Morphological changes in the epiphysis in rats with the prolonged illumination by the bright light – Bul. Exp. Biol. Med.*, 2010, vol. 150, no. 7, pp. 97–99.

4. Gerasimov A.V., Logvinov S.V., Kostyuchenko V.P., and Kravchenko L.B. *Morphology of the pineal gland of forest mice with the delay of sexual ripening – Bul. Siberian Med.*, 2012, Vol. 10, no. 4, pp. 22–25.

5. Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Logvinov S.V., Potapov A.V., Varakuta E.Yu. *Ultrastructural special features of pinealocytes of the pineal gland of rodents in the aspect dependent on age – Fundamental Res.*, 2013, no. 12, 3, pp. 449–452.

6. Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P., Garmaeva D.K., Fedorova S.A. *Morphological markers of lunaphasing changes in the organs in rats – Yakut Med. J.*, 2014, no. 1, pp. 13–16.

7. Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P. *Epiphysis morphology under light and radiation exposure in experiment – Bul. Siberian Med.*, 2003, Vol. 2, no. 3, pp. 36–41.

8. Logvinov S.V., Gerasimov A.V., Kostyuchenko V.P. *Ultrastructure of pinealocytes in rats under the influence of light and radiation – Morphology*, 2004, Vol. 125, no. 1, pp. 71–75.

9. Logvinov S.V., Gerasimov A.V. *Tsyrkadiannaya sistema i adaptatsiya. Morfofunktsionalnye i radiobiologicheskie aspekty* [Circadian system and adaptation. Morphofunctional and radiobiological aspects]. Tomsk: «Pechatnaya manufaktura», 2007, 200 p.

10. Karasek M., Reiter R.J. *Morphofunctional aspects of the mammalian pineal gland – Microsc. Res. Tech.*, 1992, Vol. 21, pp. 136–157.

11. Karasek M., Zielinska A., Marek K., Swietoslowski J. *Effects of superior cervical gangliectomy on the ultrastructure of pinealocytes in the Djungarian hamster (Phodopus sungorus): quantitative study – Neuro Endocrinol. Lett.*, 2002, Vol. 23, no. 5–6, pp. 443–446.

12. Vollrath L. *Functional anatomy of the human pineal gland – Pineal Res.*, ed. R.J. Reiter, N.Y.: Raven Press, 1984, pp. 285–322.

## Рецензенты:

Солонский А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» СО РАМН, г. Томск;

Муштафина Л.Р., д.м.н., заведующая лабораторией кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 616.839-036.22-02:611.9 + 616-056.7

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОДОСЛОВНЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ВЕГЕТАТИВНОЙ КОНСТИТУЦИИ

Исмагилов М.Ф., Галиуллин А.Н., Исмагилов Ш.М.,  
Гилялов М.Н., Хабибуллина Р.Х.

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: rector@kgmu.ksn.ru

Проведен анализ распространенности типов вегетативной конституции у молодых здоровых индивидуумов обоого пола с уточнением заболеваний в их родословных методом поколенной росписи. Вегетативная конституция оценивалась с учетом данных функционально-динамического состояния вегетативной нервной системы. У 436 обследованных лиц выявлены в 40% нормотонический, в 21,2% симпатикотонический, в 15,1% ваготонический и 23,7% дистонический типы вегетативной конституции. Достоверно установлено, что у лиц с ваготоническим и дистоническим типами вегетативной конституции чаще встречаются заболевания ЛОР-органов, нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, а в группе с симпатикотонией и дистонией – заболевания сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты могут быть использованы при составлении алгоритмов эффективного лечения многих заболеваний и разработки адекватных мер их профилактики на ранних этапах развития. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии корреляции типов вегетативной конституции с группами вагозависимых и симпатикозависимых заболеваний.

**Ключевые слова:** распространенность заболеваний, родословная, типы вегетативной конституции

## OCCURRENCE OF DISEASES AMONG PARENTAGE OF HEALTHY PEOPLE IN DIFFERENT TYPES OF VEGETATIVE STATE

Ismagilov M.F., Galiullin A.N., Ismagilov S.M., Gilyalov M.N., Khabibullina R.K.

The State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation», Kazan, e-mail: rector@kgmu.ksn.ru

Occurrence of types of vegetative state among young healthy individuals both male and female was analyzed; diseases in parentage of these individuals were studied by method of generation catalog. Vegetative state was estimated considering information of functional dynamic state of vegetative nervous system. There were 40% normotonic, 21,2% sympatheticotonic, 15,1% vagotonic, 23,7% dystonic types of vegetative state among 436 individuals. It was credibly established that people with dystonic and vagotonic types of vegetative state more often have ENT, lower respiratory and gastro-intestinal disorders, and for group with sympatheticotonic and normotonic types of vegetative state disorders of heart and blood vessel system are more common. These results can be useful while assembling algorithms of effective treatment of many diseases and working out preventive measures on early stages of diseases. Investigations demonstrate that there is a correlation of vegetative state types with groups of disorders that are depend on vagotonic and sympatheticotonic types of vegetative nervous system.

**Keywords:** occurrence of diseases, parentage, types of vegetative state

Изучение конституциональных особенностей организма в различных группах населения, страдающего теми или иными патологическими состояниями, остается актуальным, что связано с реализацией принципа индивидуального подхода и усилением профилактической направленности отечественной медицины.

Тем не менее, анализу родословной пациента при различных заболеваниях в зависимости от его конституциональных особенностей уделяется недостаточное внимание. Принадлежность индивидуальных особенностей функции вегетативной нервной системы (ВНС) к кругу конституциональных признаков в обоснованиях не нуждается [5]. С учетом разделения ВНС на симпатический и парасимпатический отделы, при преобладании с рождения функции одного из них, появились понятия вагото-

нии и симпатикотонии. В действительности чаще приходится иметь дело со смешанными (симпатическими и парасимпатическими) проявлениями, характеризующими явления вегетативной дисфункции. При идеально уравновешенном состоянии обоих отделов ВНС речь идет о вегетативной эйтонии (нормотонии).

В доступной нам литературе практически отсутствуют сведения о распространенности типов вегетативной конституции (ВК). Следует заметить, что в начатом нами эпидемиологическом исследовании [2] среди молодых лиц в значительном количестве случаев зафиксированы ваготонические или дистонические явления (51%), реже симпатикотонические (41%) и нормотонические (8%). Лица с крайними симпатикотоническими или ваготоническими типами ВК встречаются довольно редко.

Симптомы ваготонии, симпатикотонии и вегетативной дистонии часто остаются субклиническими, не являясь оформленным патологическим синдромом, и скорее отражают конституциональные особенности организма и реагирования ВНС. Человек всю жизнь остается вегетативно стигматизированным в условиях постоянного взаимодействия организма с факторами внешней среды.

Вариант обобщенного врожденного синдрома вегетативной дисрегуляции в процессе жизнедеятельности организма достаточно полно отражает наличие разнообразных вегетативно-висцеральных симптомов [1].

Чрезвычайно важным в понимании обсуждаемой проблемы является не только оценка объективного статуса, но и детальный анализ родословной пациента по выявлению различных заболеваний, который позволит легче разобраться в этиопатогенезе его страдания, наметить эффективные пути терапии и адекватные профилактические мероприятия.

**Цель исследования** – анализ представленности различных заболеваний в родословных молодых лиц с определенными вариантами вегетативной конституции.

#### Материалы и методы исследования

Объектом нашего исследования явились 436 молодых лиц в возрасте 16–22 лет, субъективно считавших себя здоровыми. Все обследованные лица подверглись анкетированию с учетом данных функционально-динамического состояния ВНС [1] с составлением родословных методом поколенной росписи [3]. В этих целях у каждого индивидуума уточнялись жалобы и сведения из анамнеза: особенности перинатального периода, развития в детском и подростковом возрастах, непереносимость жары, изменения погоды, духоты, холода, езды в транспорте, показатели артериального давления, наличие обморочных состояний, употребление алкоголя, интоксикации, перенесенные заболевания, болезни родителей и близких родственников не менее чем в трех поколениях. Цифровой материал подвергался статистической обработке методом вариационной статистики и программных средств Microsoft Excel-2010, Statistica-6.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Среди обследованных лиц женский пол составил 68,4% (298 чел.), мужской – 31,6% (138 чел.). Симпатикотонический тип ВК выявлен у 21,2% обследованных (92 чел.), из которых женщин (71,7%) было в два с лишним раза больше мужчин (28,3%). Ваготонический тип ВК был определен у 15,1% обследованных (66 чел.), из них мужчины (33,3%) встречались в два раза реже в сравнении с женщинами (66,7%). Дистонический тип ВК был обнаружен

в группе из 104 человек (23,7%), среди которых лица женского пола (86,5%) преобладали над мужчинами (13,5%). Эйтонический (нормотонический) тип ВК оказался у 40% обследованных (174 чел.), где несущественно ( $p > 0,05$ ) превалировала доля женщин (56,3%) над мужским полом (43,7%).

Следовательно, в изучаемой популяции чаще встречались лица с нормотоническим типом ВК (40,0%), в сравнении с дистоническим (23,7%), симпатикотоническим (21,2%) и ваготоническим (15,1%) типами.

При сравнении всех вариантов ВК в группе лиц, имеющих в родословных болезни, преобладали женщины (68,3%), из них с ваготоническим типом – 66,7% (44 из 66 чел.), симпатикотоническим – 71,7% (66 из 92 чел.), дистоническим – 86,5% (90 из 104 чел.), и нормотоническим типом ВК – 56,3% (98 из 174 чел.).

Сводные данные частоты различных заболеваний в родословных обследованных лиц представлены в таблице (таблица).

Из представленной таблицы видно, что в родословных лиц, имеющих заболевания, наиболее представлены болезни ЛОР-органов и нижних дыхательных путей – 35,3% (364 болезней из 1032), среди которых доля патологии ЛОР-органов составляет 55,2% (201 болезней из 364). На втором месте – болезни сердечно-сосудистой системы в 33,6% и на третьем месте – болезни желудочно-кишечного тракта в 25,5% случаев (347 и 263 болезни из 1032 соответственно). Аллергия (22 чел.), энурез (17 чел.) и черепно-мозговые травмы (19 чел.) составили лишь 5,6% (58 болезней из 1032).

Болезни ЛОР-органов и нижних дыхательных путей чаще всего зафиксированы в родословных лиц с ваготоническим и дистоническим типами ВК – 70,6% (257 болезней из 364), затем в родословных лиц с нормотоническим – 15,1% (55 болезней из 364) и симпатикотоническим типом – 14,3% (52 болезней из 364). Заболевания ЛОР-органов и нижних дыхательных путей в представленной выборке в шесть с лишним раз чаще встречаются в родословных женщин (86,4%) в сравнении с мужчинами (13,6%).

Подавляющее большинство болезней сердечно-сосудистой системы (61,4%) зафиксировано в анамнезе объединенной группы с симпатикотоническим и дистоническим типами ВК (110 и 103 случаев из 347 соответственно).

Болезни ЖКТ зафиксированы преимущественно в объединенной группе лиц с ваготонией и дистонией (70,7%), в 15,6% случаев – среди лиц с симпатико-

тонией и в группе лиц с нормотонической (22 случая) и энурез (17 случаев) имеют связь лишь с ваготоническим типом вегетативного реагирования. Аллергические реакции (17 случаев) имеют связь лишь с ваготоническим типом вегетативного реагирования.

### Распространенность заболеваний в родословных лиц с различными типами вегетативной конституции

Заболевания	Тип вегетативной конституции									
	симпатикотония (n = 92)		ваготония (n = 66) / дистония (n = 104) (n = 170)				эйтония (n = 174)		все типы ВК (n = 436)	
	мужчины (n = 26)	женщины (n = 66)	мужчины (n = 36)		женщины (n = 134)		мужчины (n = 76)	женщины (n = 98)	мужчины (n = 138)	женщины (n = 298)
			ваготония (n = 22)	дистония (n = 14)	ваготония (n = 44)	дистония (n = 90)				
1. Болезни ЛОР-органов и нижних дыхательных путей:	15	37	21	14	128	84	15	40	65	289
– риносинусит	3	11	3	2	28	22	6	18	14	79
– тонзиллит	3	12	6	3	27	23	2	12	14	74
– отит	–	2	–	–	3	2	3	–	3	7
– бронхит	9	6	3	2	29	24	–	2	14	61
– бронхиальная астма	–	4	3	3	15	3	4	4	10	26
– пневмония	–	2	6	4	26	10	–	4	10	42
2. Болезни желудочно-кишечного тракта:	13	28	15	10	88	73	14	22	52	211
– гастрит	6	12	9	7	40	32	8	10	30	94
– язвенная болезнь желудка	4	6	3	1	26	20	4	10	12	62
– холецистит	3	8	3	2	22	21	2	2	10	53
– колит	–	2	–	–	–	–	–	–	–	2
3. Болезни сердечно-сосудистой системы	15	70	15	12	119	96	16	14	58	299
– гипертоническая болезнь	9	32	6	5	40	23	10	8	30	103
– мозговой инсульт	1	10	6	4	15	13	–	–	11	38
– стенокардия	3	8	3	3	18	16	–	2	9	44
– инфаркт миокарда	–	10	–	–	19	18	6	2	6	49
– мигрень	2	10	–	–	27	26	–	2	2	65
4. Энурез	–	–	9	–	8	–	–	–	9	8
5. Аллергические реакции	–	–	2	–	20	–	–	–	2	20
6. Черепно-мозговые травмы	–	2	3	–	12	–	2	–	5	14
Всего	43	137	65	36	375	253	47	76	191	841
Итого	205	704	123	1032						

### Заключение

Итогом проведенного исследования является следующее:

- в обследованной популяции молодых здоровых людей зафиксированы нормотонический (40,0%), симпатикотонический (21,2%), ваготонический (15,1%) и дистонический (23,7%) типы ВК;

- выявлены половые различия в частоте представленности типов ВК: ваготонический (66,7%), симпатикотонический (71,7%) и дистонический (86,5%) типы достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) представлены у женщин по сравнению с мужчинами (33,3 и 13,5% соот-

ветственно) при практически одинаковой частоте встречаемости нормотонического типа ВК в популяции лиц женского и мужского полов (56,3 и 43,7%;  $p > 0,05$ );

- в родословных лиц женского пола более чем в четыре раза чаще встречаются болезни (81,5%), в сравнении с таковыми у мужчин – 18,5% (841 и 191 случаев из 1032 соответственно,  $p < 0,001$ );

- различные заболевания наиболее часто (68,2%) фигурируют в родословных здоровых лиц с ваготоническим и дистоническим типами ВК (704 болезней из 1032,  $p < 0,05$ );

● по интенсивности распространенности болезней на одного обследованного первое место занимает вегетативная дистония ( $2,6 \pm 0,002$ ), второе – ваготония ( $2,42 \pm 0,002$ ), третье – симпатикотония ( $2,0 \pm 0,001$ ), на четвертом месте – эйтония ( $0,07 \pm 0,005$ ).

● достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в родословных лиц с ваготоническим и дистоническим типами ВК в 62,9% случаев (443 болезни из 704) приходится на заболевания ЛОР-органов и нижних дыхательных путей (риносинусит, тонзиллит, отит, бронхит, бронхиальная астма (БА), пневмония) и на заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка, холецистит, колит);

● болезни сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, мозговой инсульт, инфаркт миокарда) в своем большинстве (61,4%) зафиксированы в группе лиц с симпатикотоническим и дистоническим типами ВК (213 болезней из 347) ( $p < 0,05$ ).

Последние два вывода свидетельствуют о наличии корреляции типов вегетативной конституции с группами вагозависимых и симпатикозависимых заболеваний [3].

Полученные результаты данного исследования могут быть использованы при составлении алгоритмов эффективного лечения многих заболеваний и разработке адекватных мер их профилактики на ранних этапах развития.

#### Список литературы

1. Заболевания вегетативной нервной системы / под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.

2. Исмагилов Ш.М., Гилялов М.Н. Распространенность типов вегетативного реагирования в казанской популяции // Рос. ринол. – 2014. – № 3. – С. 15.

3. Пчелов Е. В. Теоретические понятия генеалогии // Гербовед. – 2000. – № 7. – С. 54–61.

4. Тополянский В. Д., Струковская М. В. Психосоматические расстройства. – М.: Медицина, 1980. – 384 с.

5. Энциклопедический словарь медицинских терминов / Гл. ред. Б.В. Петровский – М.: Советская энциклопедия, 1983. – Т.2. – 448 с.

#### References

1. Zabolevaniya vegetativnoy nervnoy sistemy [Diseases of vegetative nervous system] pod red. A.M. Veina. M.: Medicina, 1991. pp. 624.

2. Ismagilov Sh.M., Giljalov M.N. Rasprostranennost' tipov vegetativnogo reagirovaniya v kazanskoj populjácii [Occurance of types of vegetative reactivity in Kazan population] Ros. rinol. 2014. no. 3. pp. 15.

3. Pchelov E.V. Teoreticheskie ponjatija genealogii [Theoretical of genealogy] Gerboved. 2000. Vol. 7. pp. 54–61.

4. Topoljanskij V.D., Strukovskaja M.V. Psihosomaticheskie rasstrojstva. [Psychosomatic disorders] M.: Medicina, 1980. 384 p.

5. Jenciklopedicheskij slovar' medicinskih terminov [Encyclopaedic dictionary of medical terms] Gl. red. B.V. Petrovskij. M.: Sovetskaja jenciklopedija, 1983. Vol. 2. 448 p.

#### Рецензенты:

Хузиханов Ф.В., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом медицинской информатики, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань;

Залялова З.А., д.м.н., профессор кафедры неврологии и реабилитации, ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 27.10.2014.

УДК 614.446.9

## ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОКОНТАКТНЫХ ГЕПАТИТОВ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

<sup>1,2</sup>Калинина З.П., <sup>1,2</sup>Мовчан К.Н., <sup>1,2</sup>Дарьина М.Г., <sup>1,2</sup>Техова И.Г.,

<sup>1</sup>Захватова А.С., <sup>2</sup>Мамичева О.Ю., <sup>2</sup>Русакевич К.И.

<sup>1</sup>СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»,

Санкт-Петербург, e-mail: KalininaZ@miac.zdrav.spb.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Высокая частота случаев заноса вирусных гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) в медицинские организации обуславливает потенциальную угрозу инфицирования данными видами инфекционных заболеваний медицинских работников (МР) в процессе осуществления ими профессиональной деятельности. Представлены сведения о распространенности ВГВ и ВГС среди сотрудников медицинских организаций (МО) Санкт-Петербурга с учетом возможности контаминаций в чрезвычайных ситуациях, возникающих на рабочих местах МР больниц. Отдельно рассмотрены данные о полноте охвата МР вакцинацией против ВГВ с анализом данных о параметрах напряженности поствакцинального иммунитета против данного заболевания. Показано, что профилактика заболеваемости МР стационаров ВГВ и ВГС должна основываться на выявлении факторов риска развития данных инфекций в конкретном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ).

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты В и С, маркеры вирусных гепатитов В и С, медицинские работники, иммунизация, профилактика, травма

## TO THE PREVENTION OF BLOOD-BORNE HEPATITIS IN HEALTH WORKERS IN HOSPITALS OF ST.PETERSBURG

<sup>1,2</sup>Kalinina Z.P., <sup>1,2</sup>Movchan K.N., <sup>1,2</sup>Darina M.G., <sup>1,2</sup>Tekhova I.G.,

<sup>1</sup>Zakhvatova A.S., <sup>2</sup>Mamicheva O.Y., <sup>2</sup>Rusakevich K.I.

<sup>1</sup>St. Petersburg Medical informational-analytical Center, Saint-Petersburg,

e-mail: KalininaZ@miac.zdrav.spb.ru;

<sup>2</sup>North-Western State medical University named after I.I. Mechnikov,

Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg

The high incidence of patients with viral hepatitis B and C in health care explains the potential risk of these infections among health care workers in the exercise of their professional activity. Presents information on the prevalence of viral hepatitis B and C among employees of medical institutions in Saint Petersburg with the possibility of contamination in emergency situations in the workplace health workers hospitals. Analyzed the data on vaccination against hepatitis B of health care workers and data about the intensity of post-vaccination immunity against this disease. It is shown that prevention of viral hepatitis among health workers in the hospitals should be based on identifying risk factors for these infections in a specific health care setting.

**Keywords:** Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV), viral markers of hepatitis B and C, health-care workers, immunization, prevention, traumatism

Среди инфекционных заболеваний, обусловленных профессиональной деятельностью медицинских работников (МР), особое эпидемиологическое значение принадлежит ВГВ и ВГС, что подтверждается численностью контингента людей, заболевших этой патологией, из числа врачей и медицинского персонала МО, а также тяжестью клинических проявлений этих заболеваний у МР. В Санкт-Петербурге показатели заболеваемости населения хроническими ВГВ и ВГС сохраняются на относительно высоком уровне [2]. Целенаправленная иммунизация населения города против ВГВ способствовала снижению активности эпидемического процесса в отношении острого ВГВ среди жителей мегаполиса: параметры заболеваемости острым ВГВ снизились в 2,8 раза, с 5,10 на 100 тыс.

населения в 2009 г. до 1,80 на 100 тыс. населения в 2013 г., показатели носительства HBs-антигена уменьшились в 2 раза, с 24,50 на 100 тыс. населения в 2009 г. до 11,30 на 100 тыс. населения в 2013 г. Показатель заболеваемости острым ВГС в 2013 г. составил 1,42 на 100 тыс. населения. Интенсивность эпидемического процесса хронических вирусных гепатитов (ХВГ) сохраняется на стабильно высоком уровне. В 2013 г. показатели заболеваемости населения Санкт-Петербурга вирусным гепатитом В (ХВГВ) составили 61,42 на 100 тыс. населения, вирусным гепатитом С (ХВГС) – 118,30 на 100 тыс. населения. Высокий уровень распространенности ХВГВ (более 900,0 на 100 тыс.) среди населения Санкт-Петербурга повышает риск заноса этих инфекций в ЛПУ города [2].

Риск профессионального инфицирования вирусными гепатитами (ВГ) специалистов МО достигает 3–30% [4], что подтверждается высоким показателем распространенности ХВГ как среди МР, так и среди пациентов многопрофильных стационаров города, а также высокой частотой случайных контактов МР с кровью больных ВГ (уколы, порезы и др.). К группам повышенного риска инфицирования ВГ можно отнести МР отделений гемодиализа и хирургического профиля, среди которых показатель распространенности ВГС составил 27,50 и 15,10 на 1 000 сотрудников соответственно [2]. Тенденция роста частоты выявления маркеров ВГВ и ВГС среди МР констатируется и в других регионах России [5].

В эпидемиологическом исследовании Выгоняйлова А.В. и Калининой З.П. [1] показано, что условия труда и состояние здоровья МР стационаров Санкт-Петербурга по мнению большинства (79,3–87,8%) респондентов сопряжены с высокой вероятностью заражения сотрудников МО внутрибольничными инфекциями. К ситуациям, способствующим инфицированию МР, отнесены в частности: разрывы и проколы перчаток во время работы с острым инструментарием и порезы стеклом при проведении лабораторных исследований биологических жидкостей и сред. Показано также, что общее количество и частота контактов МР с кровью, так же, как и количество их случайных микротравм, независимо друг от друга коррелируют с риском инфицирования вирусом гепатита В [4].

Вакцинация – наиболее эффективное средство профилактики ВГВ. Отмечена достоверная устойчивая обратная связь ( $r = -0,94$ ,  $p < 0,05$ ) между охватом МР вакцинацией против ВГВ и заболеваемостью острым ВГВ. Увеличение показателя охвата МР прививками против ВГВ на 10% в год приводит к снижению заболеваемости острым ВГВ МР группы риска на 88,9% [3].

В связи с вышеизложенным изучение данных о случаях гемоконтактных гепатитов у медицинских работников стационаров имеет важное значение для медицинской науки и практики в плане выработки мероприятий по их профилактике.

Цель исследования – изучить данные о распространенности гемоконтактных ВГВ и ВГС у МР стационаров Санкт-Петербурга и уровне охвата их сотрудников вакцинацией против ВГВ.

#### Материалы и методы исследования

Осуществлен ретроспективный эпидемиологический анализ показателей заболеваемости и распространенности ВГВ и ВГС у МР 62 государственных

учреждений здравоохранения стационарного типа, подведомственных Комитету по здравоохранению Санкт-Петербурга (30 многопрофильных стационаров, 10 стационаров для детей, 8 учреждений родовспоможения, 7 психиатрических стационаров, 4 противотуберкулезных стационара, инфекционная больница, наркологическая больница, кожно-венерологический диспансер). Данные анализировались за период 2009–2013 гг. Численность ежегодной выборки МР составила 35 129,2 человек. Сведения об охвате иммунизацией МР ЛПУ и данные о случаях травматических повреждений собирались и анализировались совместно с госпитальными эпидемиологами стационаров на основании документов регистрации профилактических прививок и травм. Исследования напряженности иммунитета у МР проводились с использованием диагностических тест-систем качественного и количественного определения антител к HBsAg (ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg).

Для обработки материала использована программа «STATISTICA».

#### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что при обследовании у пациентов стационаров Санкт-Петербурга, в каждом пятом случае из 1 000 верифицируются маркеры ВГВ или ВГС, антитела к ВГС (anti-HCV), клинические проявления хронических форм этих заболеваний (рис. 1).

Высокая частота инфицированности пациентов стационаров Санкт-Петербурга ВГВ и ВГС является одним из ключевых факторов риска профессионального заражения МР. Заболеваемость острыми формами парентеральных ВГВ и ВГС МР относительно всего населения невысока (таблица).

Отсутствие острых форм ВГВ в 2011–2013 гг., очевидно, свидетельствует об эффективной иммунопрофилактике заболевания. Ежегодная регистрация случаев острого ВГС может, вероятно, быть связана с внутрибольничным инфицированием МР. В 2013 году зарегистрирован 1 случай заболевания ОВГС у медицинской сестры противотуберкулезного стационара, показатель на 1 000 МР среднего звена составил 0,025.

Уровень распространенности ХВГВ и ХВГС у МР стационаров в 2009–2013 гг. остается на стабильно высоком уровне: 7,44–7,52 (в 2009 г.) на 1 000 персонала и 8,93–8,80 (в 2013 г.) на 1 000 персонала соответственно.

Отмечается не только высокий уровень распространенности среди медработников хронических форм ВГВ и ВГС, но и увеличение частоты выявления маркеров этих инфекционных заболеваний. С учетом маркеров – HBsAg и anti-HCV – уровень распространенности хронических форм ВГВ и ВГС у МР стационаров возрос с 11,30–12,9 на 1 000 в 2009 г. до 14,91–14,15 на 1000 персонала в 2013 г. соответственно.

В конце 2013 года из каждой 1 000 МР больниц Санкт-Петербурга у 15 человек верифицирован ХВГВ (и/или HBs-антигемия), у 7 человек диагностирован ХВГС и у 6 человек были обнаружены антитела к ВГС (рис. 2).

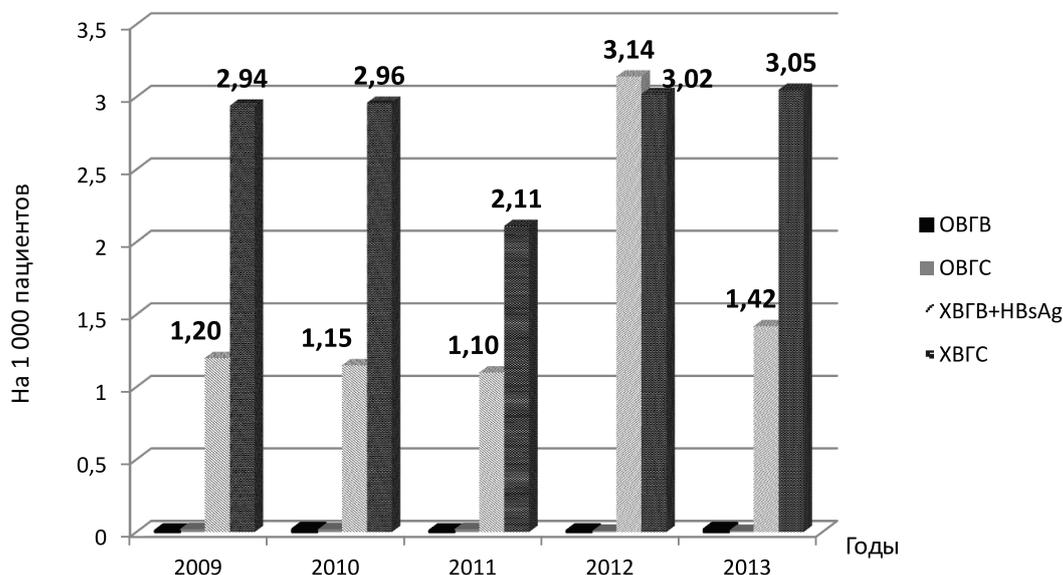


Рис. 1. Показатели частоты заносов ВГВ и ВГС в стационары для взрослых в 2009–2013 гг.

Показатели заболеваемости острыми формами ВГВ и ВГС у МР стационаров и населения Санкт-Петербурга в 2010–2013 гг. (на 1000 человек)

Годы наблюдения	Число случаев острых			
	ВГВ среди		ВГС среди	
	МР	всего населения	МР	всего населения
2009	–	237 (5,20)	1 (0,03)	190 (4,20)
2010	2 (0,06)	209 (4,56)	4 (0,10)	168 (3,67)
2011	–	118 (2,57)	1 (0,02)	96 (2,09)
2012	–	108 (2,20)	–	105 (2,14)
2013	–	91 (1,80)	1 (0,02)	85 (1,70)

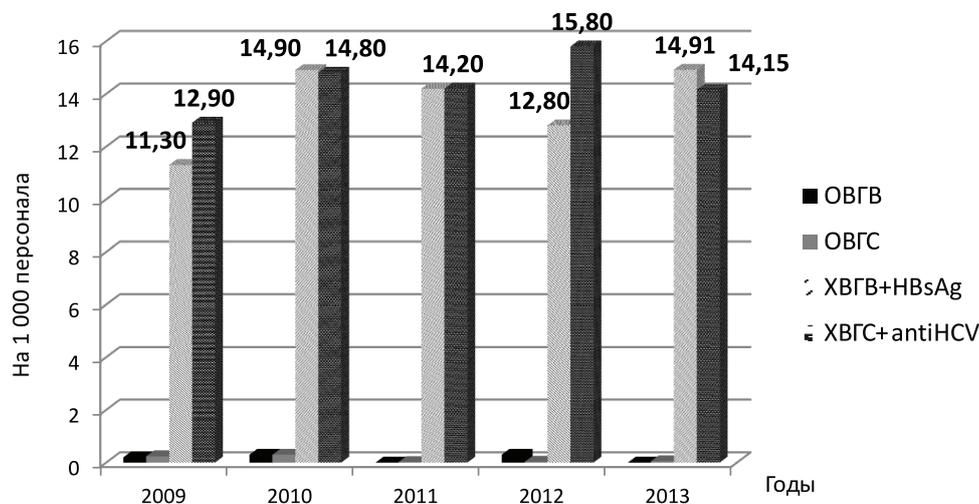


Рис. 2. Показатели заболеваемости ОБГ и распространенности хронических ВГВ и ВГС среди МР в 2009–2013 гг.

При анализе распространенности среди МР хронических форм ВГВ (ХВГВ + HBsAg) и ВГС (ХВГС + anti-HCV) по состоянию на 2013 г. установлено, что наиболее высокие показатели регистрируются среди младшего медицинского и прочего персонала, составляя 19,82 на 1 000 персонала при хроническом ВГВ и 21,51 на 1 000 персонала при хроническом ВГС соответственно. Среди указанных контингентов преобладают случаи хронических форм ВГВ и ВГС, установленные, в основном при поступлении на работу в стационары. Показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС у МР среднего звена составляют 16,15 и 14,60 на 1 000 сотрудников ЛПУ среднего звена соответственно. Наименьшие показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС констатируются среди врачей, показатель распространенности хронических форм ВГВ составил 11,82 на 1 000 врачей, показатель распространенности хронических форм ВГС – 10,94 на 1 000 врачей ( $p_0 < 0,05$ ).

Анализируя показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС среди сотрудников больниц, можно сделать вывод об отсутствии разницы в показателях инфицированности ВГВ и ВГС в каждой из категорий МР – врачей, сотрудников среднего звена и прочего персонала ЛПУ.

При анализе распространенности хронических форм ВГВ и ВГС с учетом профилей стационаров установлено, что наиболее высокие показатели распространенности этих видов гепатитов констатируются в стационарах для лечения пациентов с заболеваниями инфекционного, наркологического и противотуберкулезного профилей.

В частности, в инфекционном стационаре показатель распространенности хронических форм ВГВ (ХВГВ + HBsAg) в 2013 г. по сравнению с 2009 г. увеличился в 2 раза и составил 138,10 на 1 000 медработников. Показатель распространенности хронических форм ВГС (ХВГС + anti-HCV) в 2013 г. вырос, по сравнению с 2009 г., на 38,74% и составил 34,70 на 1 000 медработников.

В больнице для лечения больных от наркологической зависимости показатель распространенности хронических форм ВГВ в 2013 г. (по сравнению с 2009 г.) возрос в 1,4 раза и составил 20,79 на 1 000 МР. Показатель распространенности хронических форм ВГС в 2013 г. (по сравнению с 2009 г.) возрос в 7,7 раза и составил 58,21 на 1 000 МР. В противотуберкулезных стационарах показатель распространенности хронических форм ВГВ в 2013 г. (по сравнению с 2009 г.) возрос на 24,39% и составил

23,78 на 1 000 медработников, а цифровые значения распространенности хронических форм ВГС за период с 2009 по 2013 г. не изменились, составив 27,44 на 1 000 МР.

Показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС среди МР других стационаров значительно ниже. В частности, в многопрофильных стационарах показатель распространенности хронических форм ВГВ (ХВГВ + HBsAg) в 2013 г. (по сравнению с 2009 г.) возрос на 10,44% и составил 11,50 на 1 000 медработников. Показатель распространенности хронических форм ВГС (ХВГС + anti-HCV) за период с 2009 по 2013 г. не изменился и составил 13,64 на 1 000 МР.

В родильных домах и стационарах для детей показатель распространенности значительно ниже, чем в стационарах для лечения взрослых пациентов. В частности, в МО родовспоможения показатель распространенности хронического ВГВ за период с 2009 по 2013 г. сократился на 22,52% и составил 11,71 на 1000 медработников, а цифровые значения распространенности ХВГС за этот же период не изменились, составив 10,73 на 1 000 сотрудников. В детских больницах показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС за период с 2009 по 2013 г. практически оставались стабильными, составив 7,57 и 11,01 на 1 000 МР соответственно. Низкие показатели распространенности хронических форм ВГВ и ВГС – 8,00 на 1 000 медработников (2013 г.) – регистрируются и в стационаре для лечения пациентов с кожно-венерологическими болезнями.

Риск инфицирования медработников ВГВ и ВГС существенно увеличивается в случаях экстремальных ситуаций на местах работы врачей и МР среднего и младшего звеньев. Частота травм и микротравм сотрудников на рабочем месте в стационарах Санкт-Петербурга в 2010–2013 гг. практически не менялась. Среднегодовой показатель частоты травм МР в стационарах Санкт-Петербурга за указанный период составил 13,49 повреждений на 1 000 человек. Чаще, чем в других стационарах, травмы МР регистрируются в родильных домах – 33,47 повреждений на 1000 персонала (2012, 2013 гг.).

Преобладающий механизм травм на протяжении 2009–2013 гг. – уколы кистей инъекционными иглами через перчатки. Частота регистрации микротравм МР инструментарием, содержащим биологические материалы больных ВГВ и ВГС (т.е. травм, наиболее опасных в плане инфицирования) с 2009 по 2013 г. увеличилась на 11,4%, составив 5,77 на 1 000 персонала (рис. 3).

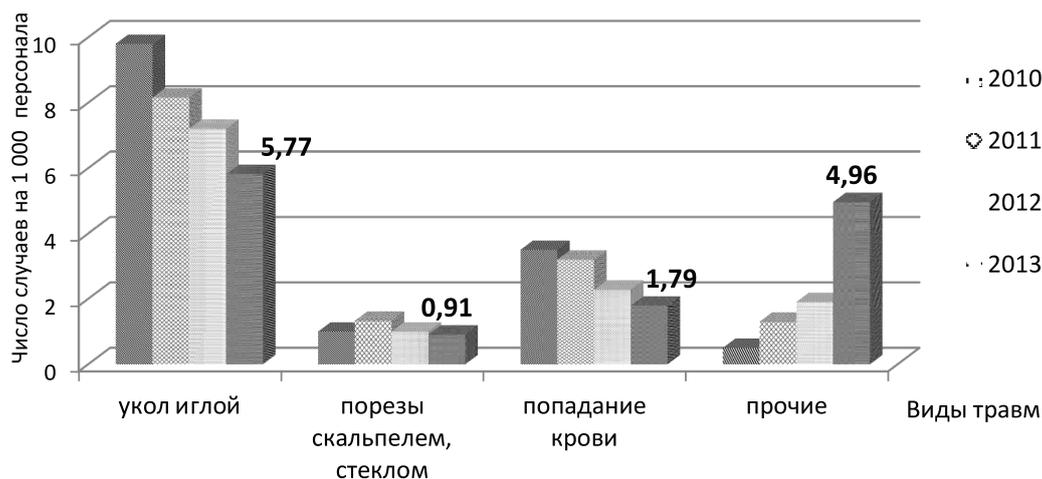


Рис. 3. Частота травматизации МР стационаров Санкт-Петербурга по виду повреждений в 2010–2013 гг. (на 1000 персонала)

Микротравмы также нередко происходят при обращении сотрудников больниц с отходами медицинской деятельности. В частности, в 2013 г. в многопрофильных стационарах такой вид констатирован в 5,6% случаев травматизации сотрудников МО.

В 2013 г. у медработников больниц Санкт-Петербурга стали чаще регистрироваться прочие травмы, полученные при снятии капельниц, вскрытии ампул и др., что, вероятно, связано с одной стороны – с большой нагрузкой и торопливостью при выполнении МР манипуляций, с другой – нарушением техники безопасности и алгоритмов проведения процедур. Частота этого вида травм в 2013 г. составила 4,96 на 1 000 сотрудников.

За период 2010–2013 гг. частота травматизации разных категорий медработников в стационарах изменилась: в 2013 г. в 2,8 раза увеличилось число травм, младшего медицинского и прочего персонала (санитарки, уборщицы и др.), составив 3,59 на 1 000 человек. Возросло и число случаев травм врачей и среднего медицинского персонала. Среднегодовой показатель частоты травм за 2009–2013 гг. составил соответственно 17,95 и 17,72 на 1000 человек, что может быть связано с улучшением регистрации травм.

Таким образом, одной из важных задач профилактики в системе инфекционного контроля является выявление конкретных для медицинского учреждения факторов риска в отношении его сотрудников. Другой, не менее важной задачей оказывается подготовка для МР ЛПУ информации о выявленных факторах риска. Важна также разработка мероприятий по предупреждению профессиональной заболеваемости.

Главным мероприятием в предупреждении заболеваемости ВГВ служит специфическая профилактика. В стационарах города продолжается проведение активной иммунизации МР против ВГВ. Показатели охвата сотрудников больниц профилактическими прививками против ВГВ в 2013 г. увеличились по сравнению с 2009 г. с 87 до 90%.

Результаты проведенного нами в 2009–2013 гг. исследования напряженности иммунитета у вакцинированных МР позволяют считать, что защитный титр антител  $\geq 10$  мМЕ/мл констатирован в 80,5% случаев при вакцинации МР ( $n = 211$ ). Антитела не были обнаружены в 15,1% наблюдений вакцинированных медработников, у 3,3% вакцинированных титры антител были ниже защитного уровня. Из числа лиц, с низкими титрами антител ( $< 10$  мМЕ/мл) и отсутствием антител в сыворотке крови, в 87,2% случаев вакцинация осуществлялась 5 лет назад и более, на основании чего можно полагать о снижении напряженности поствакцинального иммунитета. Кроме того, на длительность напряженного иммунитета, возможно, оказывает влияние и возраст МР при начале иммунизации. Так, в 38,4% случаев медработников с низким титром антител или отсутствием антител, иммунизация была проведена в возрасте 40 лет и старше, в настоящее время 41% из них составляют лица старше 50 лет.

Вакцинация МР наиболее эффективное мероприятие в профилактике ВГВ [2, 3, 4]. Регистрация случаев хронических форм ВГВ, «носительства» HBsAg у непривитых людей, ежегодная постэкспозиционная вакцинация против ВГВ 9–13% медработников из числа всех сотрудников, получивших травму в стационарах, могут свидетель-

ствовать о том, что в ЛПУ используются не все возможности по целенаправленной вакцинации специалистов и прочего персонала.

### Заключение

Представленные данные позволяют считать, что наиболее высокие показатели распространенности хронических форм вирусного гепатита В и С регистрируются среди медицинских работников специализированных стационаров (инфекционным, наркологическом и противотуберкулезном), что, вероятно, связано вообще с более высоким уровнем распространенности этой патологии у пациентов данных стационаров. Высокая частота контактов медработников с кровью пациентов посредством случайных уколов и порезов увеличивают риск инфицирования сотрудников больниц вирусными гепатитами В и С. Вакцинацию медицинских работников против вирусного гепатита В при поступлении их на работу в ЛПУ необходимо начинать безотлагательно. Ревакцинацию проводить в соответствии с МУ 3.1.2792-10 «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В». Мониторинг за конкретными факторами риска инфицирования медработников вирусными гепатитами В и С и выявление случаев этих заболеваний в каждом лечебно-профилактическом учреждении, а также проведение мероприятий по коллективной и индивидуальной профилактике заболеваний сотрудников стационаров при осуществлении профессиональной деятельности, в том числе вакцинопрофилактике вирусного гепатита В, должны быть постоянной заботой госпитальных эпидемиологов медицинских организаций.

### Список литературы

1. Выгоняйлов А.В., Калинина З.П. Оценка влияния биологического фактора на заболеваемость медицинских работников // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям. – М.: Изд-во «Династия», 2011. – С. 18.
2. Зуева Л.П. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах Санкт-Петербурга / Л.П. Зуева, А.Г. Рахманова, Е.Н. Колосовская, З.П. Калинина, М.И. Дмитриева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – М.: Медицина, 2012. – № 2. – С. 41–45.

3. Исаева Н.В. Нозокомиальная передача вирусов гепатитов В и С, микст-гепатитов в учреждениях Перми / Н.В. Исаева, К.А. Павроз, В.В. Семериков и др. // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям – М.: Изд-во «Династия», 2011. – С. 47–48.

4. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: доказательные данные: перевод шведского руководства «Att forebygga vardrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag». – СПб.: ООО «Типография «Береста», 2010. – С. 258–274.

5. Храпунова И.А. О состоянии заболеваемости медицинских работников, связанной с воздействием биологических факторов производственной среды // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям. – М.: Изд-во «Династия», 2011. – С. 116–117.

### References

1. Vigonyailov A.V., Kalinina Z.P. *Materialy II Mezhdunarodnogo Kongressa po vntribolnichnym infektsiyam* (International Congress on prevention of health care associated infections). Moscow: Dinastiya, 2011. pp. 18.
2. Zueva L.P., Rakhmanova A.G., Kolosovskaya E.N., Kalinina Z.P., Dmitrieva M.I. *Jepidemiologiya i infektsionnye bolezni* (Epidemiology and Infectious diseases). Moscow: Medicina, 2012, no. 2, pp. 41–45.
3. Isaeva N.V., Pavroz K.A., Semerikov V.V., et al. *Materialy II Mezhdunarodnogo Kongressa po vntribolnichnym infektsiyam* (International Congress on prevention of health care associated infections). Moscow: Dinastiya, 2011, pp. 47–48.
4. *Profilaktika infekciy, svjazannykh s okazaniem medicinskoj pomoschi: dokazatelnye dannye. Perevod shvedskogo rukovodstva «Att forebygga vardrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag»* (Prevention of health care associated infections – The evidence base. Perevod shvedskogo rukovodstva «Att forebygga vardrelaterade infektioner – Ett kunskapsunderlag»). St. Petersburg: ООО «Tipografiya «Beresta», 2010, pp. 258–274.
5. Khrapunova I.A. *Materialy II Mezhdunarodnogo Kongressa po vntribolnichnym infektsiyam*. (International Congress on prevention of health care associated infections). Moscow: Dinastiya, 2011, pp. 116–117.

### Рецензенты:

Огарков П.И., д.м.н., профессор, начальник кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, главный эпидемиолог Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург;

Карпищенко А.И., д.м.н., профессор, руководитель сектора лабораторной диагностики организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности, СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 613.632:616.8

## ДИНАМИКА ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ

<sup>1</sup>Катаманова Е.В., <sup>1</sup>Шевченко О.И., <sup>1,2</sup>Лакхман О.Л., <sup>3</sup>Ещина И.М.

<sup>1</sup>ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН,  
Ангарск, e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия  
последипломного образования» Минздрава России, Иркутск;

<sup>3</sup>Санаторий-профилакторий «Родник» НК «Роснефть», Ангарск

В статье представлены результаты динамического клинического наблюдения за стажированными рабочими, контактировавшими с ртутью, винилхлоридом, пациентами в отдаленном периоде интоксикаций ртутью и комплексом токсических веществ. В работе использован комплекс клинических, нейрофизиологических, психологических, статистических методов. Динамическое наблюдение за пациентами, контактировавшими на производстве с винилхлоридом и ртутью, выявило нарастание органического расстройства личности и когнитивных нарушений. Кроме того, отмечалось прогрессирование токсической энцефалопатии у пациентов с отдаленными последствиями интоксикации ртутью и комплексом токсических веществ с формированием органического расстройства личности. Ведущими среди интеркуррентных заболеваний у пациентов с хронической ртутной интоксикацией являются болезни органов чувств, системы кровообращения, которые служат одним из факторов прогрессирования нейроинтоксикации.

**Ключевые слова:** профессиональные нейроинтоксикации, клиническая симптоматика, ртутная интоксикация, винилхлорид, комплекс токсических веществ, токсическая энцефалопатия

## DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OCCUPATIONAL NEUROINTOXICATIONS

<sup>1</sup>Katamanova E.V., <sup>1</sup>Shevchenko O.I., <sup>1,2</sup>Lakhman O.L., <sup>3</sup>Eschina I.M.

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution East-Siberian Scientific Centre of Human Ecology, Siberian  
Department of Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk, e-mail: aniimt\_clinic@mail.ru;

<sup>2</sup>State budget educational institution of additional professional education «Irkutsk State Medical Academy  
of Postgraduate Education», the Ministry of Health of Russia, Irkutsk;

<sup>3</sup>Sanatorium «Rodnik» NK «Rosneft», Angarsk

The article presents the results of dynamic clinical observation Trained workers exposed to mercury, vinyl chloride, patients in the late period of mercury intoxication and complex toxic substances. In this paper we used a set of clinical, neurophysiological, psychological, statistical methods. Dynamic monitoring of patients exposed to the production of vinyl chloride and mercury showed organic growth of personality disorders and cognitive impairment. In addition, progressed toxic encephalopathy in patients with long-term effects of mercury intoxication and complex toxic substances with the formation of an organic personality disorder. Top of intercurrent disease in patients with chronic mercury intoxication are diseases of the sense organs, the circulatory system, which serve as a factor in the progression of neurointoxication.

**Keywords:** neurointoxication professional, clinical symptoms, mercury intoxication, vinyl chloride, complex toxic substances, toxic encephalopathy

Ранее выполненными исследованиями в ходе динамического наблюдения за больными хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) и ликвидаторами пожаров с последствиями острого воздействия комплекса токсических веществ (ИКТВ) установлено, что после прекращения производственного контакта с ртутью и спустя несколько лет после отравления нередко наблюдается нарастание церебрально-органической симптоматики с формированием синдрома энцефалопатии [5]. В дальнейшем, при прогрессировании токсического поражения мозга снижение познавательных функций ограничивает трудовую деятельность и затрудняет социальную адаптацию больных. Медленное прогрессирование патологии

нервной системы у больных в постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации свидетельствовало, что профессиональное заболевание является отправной точкой прогрессивного дегенеративного процесса в ЦНС, токсической энцефалопатии. Клинические проявления поражения ЦНС долгое время могут сглаживаться компенсаторными механизмами, однако дальнейшее присоединение артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета и психотравмирующих ситуаций вызывает срыв компенсации, что ведет к прогрессированию токсической энцефалопатии [3].

**Целью настоящего исследования** явилось выявление особенностей клинических проявлений в динамике формирования

и прогрессирования профессиональных нейротоксикаций, вызванных воздействием ртути, винилхлорида и комплекса токсических веществ.

### Материалы и методы исследования

Обследованы 156 пациентов, из них 32 стажированных работника, подвергавшихся воздействию ртути (I группа); 47 стажированных работников, занятых в производстве винилхлорида (ВХ) (II группа); 11 человек с диагнозом последствий ИКТВ на пожаре высокой степени сложности (III группа), 36 пациентов в отдаленном периоде ХРИ – IV группа. Все пациенты были сопоставимы по возрасту ( $45,4 \pm 3,8$ ;  $46,9 \pm 4,7$ ;  $46,5 \pm 4,4$  и  $50,7 \pm 4,5$  лет,  $p > 0,05$ ). В связанной выборке, для оценки динамики клинических и нейрофизиологических параметров, обследовано 89 пациентов I–IV групп – 23; 19; 11 и 36 человек соответственно. Динамическое обследование в I и II группах проводилось в двух точках (2007 и 2010 г.), а в III и IV – в трех точках (2001, 2007 и 2010 г.).

Клиническое обследование пациентов проводилось согласно Федеральным стандартам оказания медицинской помощи, при постановке диагнозов основывались на классификационных критериях болезней и состояний по МКБ X пересмотра. В работе использован комплекс клинических, нейрофизиологических (компьютерная ЭЭГ с определением, слуховых зрительных, когнитивных вызванных потенциалов (СВП, ЗВП, КВП) на базе компьютерного многофункционального комплекса «Нейрон-Спектр-4» и ультразвуковая доплерография сосудов головы с проведением гипервентиляционной, гиперканнической и антиортостатической проб, на анализаторе ультразвуковых доплеровских сигналов кровотока «Сономед-300»); психологических (определение уровня депрессии по шкале В. Зунга, личностной и реактивной тревожности по методике Спилбергер-Ханина, состояния зрительной образной, оперативной памяти, объема вербальной кратковременной и долговременной памяти) методов исследования.

Для математико-статистической обработки данных использовали Statistica for Windows v. 8 Ru [1].

В соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике, утвержденными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), обследование проведено с письменного информированного согласия пациентов, соответственно приказу Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003 г.), работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина патологии нервной системы группы стажированных работников, контактирующих с ртутью, в основном была представлена астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством (69,5%) с синдромом вегетативной дисфункции с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях, кардиоваскулярными нарушениями (56,5%). Когнитивные нарушения, выявляемые при психологическом тестировании, носили легкий характер и встречались у 21,7%. У лиц с диагнозом энцефалопатии сочетанного сосудистого

и токсического генеза (8,5%) регистрировался вестибуло-координаторный синдром и органическое расстройство в 2,7% случаев. Гиперкинетический синдром наблюдался у 15,3% пациентов, и у 6,4% обследованных неврологической патологии не выявлялось.

Клиническая картина патологии нервной системы стажированных рабочих, контактирующих с винилхлоридом, также была представлена астеническим (эмоционально-лабильным) расстройством (52,6%) и вегетативной дисфункцией с периферическими вегетативными нарушениями в конечностях, кардиоваскулярными нарушениями (47,3%). Когнитивные расстройства носили легкий характер, встречались у 16,2%. При энцефалопатии сосудистого и токсического генеза (8,1%) регистрировалось органическое расстройство в 2,7% случаев и при профессиональном заболевании – у 2,7% обследованных. Гиперкинетический синдром наблюдался у 5,4% пациентов. У 10,5% данной группы неврологической патологии не наблюдалось. Сопутствующая патология характеризовалась наличием хронических форм заболеваний желудочно-кишечного тракта в виде гастритов и гастродуоденитов 50,0%, что согласуется с литературными данными [4], нейросенсорной тугоухости 36,8%, что связано с вредным производственным фактором – шумом. Частота распространенности других соматических заболеваний не превышала популяционных показателей.

В группе пациентов в отдаленном периоде ИКТВ токсическая энцефалопатия наблюдалась у 84,6%, астеническое расстройство составляло 23,1% случаев, органическое расстройство личности – 69,2% случаев с когнитивными нарушениями. Вегетативная дисфункция регистрировалась в 46,2%, полиневропатия конечностей в 91,6%, вестибуло-координаторные нарушения в 30,8% случаев. Особенности соматической патологии являлось наличие патологии желудочно-кишечного тракта (76,9%), проявляющейся хроническими гастритами, персистирующими гепатитами, что, вероятно, связано с гепатотропностью некоторых компонентов токсических веществ, выделявшихся на пожаре (таблица).

В группе пациентов в отдаленном периоде профессиональной ХРИ – I стадия заболевания регистрировалась в 8,4% случаев, II стадия – в 89,3% и III стадия в 2,3% случаев. Частота токсической энцефалопатии составила 91,6%, органического расстройства личности и когнитивных нарушений – 80,5%. Астеническое расстройство было выявлено в 29,4% случаев, вегетативная дисфункция в 55,6% случаев,

гиперкинетический синдром у 22,2%, полиневропатия конечностей у 5,6%, вестибуло-координаторные нарушения у 33,4%, пирамидный синдром у 5,6% пациентов. Среди сопутствующей патологии выявлялась артериальная гипертония у 76,7% и ИБС у 54,7% обследованных, превышающая общепопуляционные значения [2]. Регистрировались также – атрофия зрительных нервов – 8,3%, парадонтоз – 13,8%, патология эндокринной системы (сахар-

ный диабет – 12,3%, поражение щитовидной железы – 8,3%), что согласуется с литературными данными о распространенности заболеваний щитовидной железы, расстройства питания и нарушения обмена веществ у пациентов, подверженных хроническому воздействию ртути [7], и псориаз, имеющий аутоиммунный механизм развития, (5,8%), превысивший общепопуляционный показатель распространенности в 5 раз [6].

Распространенность сопутствующей патологии в группах, на 100 обследованных

Нозологическая форма или система	I группа стаж. ВХ	II группа стаж. ртуть	III группа ИКТВ	IV группа ХРИ отд.
АГ	23,6 ± 4,8*	36,1 ± 6,0 *	46,1 ± 6,7 *	<b>76,7 ± 7,4</b>
ИБС	0	8,3 ± 2,8 *	30,7 ± 5,2 *	<b>54,7 ± 7,9</b>
ЖКТ	<b>50 ± 7,1</b>	11,1 ± 3,3	<b>76,9 ± 8,7</b>	11,6 ± 2,7
НСТ	<b>36,8 ± 6,0</b>	16,6 ± 4,0	7,7 ± 2,7	17,4 ± 3,8
Органы зрения	23,6 ± 4,8	36,1 ± 6,0	38,4 ± 5,5	33,7 ± 6,3
Мочеполовая	0	2,7 ± 1,6 *	23 ± 4,8	22,7 ± 4,2
Костно-мышечная	23,6 ± 4,8 *	27,7 ± 5,2 *	<b>53,8 ± 7,3</b>	<b>66,6 ± 7,9</b>
Органы дыхания	21 ± 4,5 *	19,4 ± 4,4 *	15,3 ± 3,9 *	<b>62,5 ± 7,4</b>
Эндокринная	10,4 ± 3,1	11,1 ± 3,3	15,3 ± 3,9	22,8 ± 4,2
Заболевания кожи	5,2 ± 2,3 *	0	7,7 ± 2,7 *	12,3 ± 3,2

Примечание. \* – различия статистически значимы при  $p < 0,05$ , по сравнению с IV группой; АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, НСТ – нейросенсорная тугоухость.

В ходе динамического наблюдения за стажированными рабочими, контактирующими с ртутью, произошло ухудшение клинической симптоматики с нарастанием эмоционально-личностных нарушений, вестибуло-координаторных расстройств, усугублением нарушений когнитивного потенциала (рис. 1). Органическая природа нарастания неврологического дефицита подтверждалась ухудшением параметров ЗВП (в виде достоверного,  $p < 0,05$ , изменения показателей амплитуды P1 с  $2,2 \pm 0,3$  до  $1,6 \pm 0,3$  мкВ и латентности P3 с  $380,7 \pm 27,6$  до  $430,2 \pm 25,7$  мс), СВП (статистически значимое,  $p < 0,05$ , изменение показателя амплитуды N1-P2 с  $3,3 \pm 0,6$  до  $2,3 \pm 0,5$  мкВ и латентности P2 с  $198,1 \pm 21,6$  до  $304,2 \pm 20,7$  мс) и КВП (статистически значимое,  $p < 0,05$ , изменение показателя амплитуды P300 с  $2,2 \pm 0,5$  до  $1,7 \pm 0,4$  мкВ).

Наблюдения за пациентами, контактирующими на производстве с ВХ, выявили отрицательную динамику в клинической симптоматике. Отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) нарастание органического расстройства личности с 5,4 до 15,7% и когнитивных нарушений с 16,2 до 42,1% (рис. 1). У 1 пациента данной группы про-

грессирование клинической симптоматики и ее специфика позволили установить профессиональную интоксикацию винилхлоридом. Подтверждающим фактом влияния винилхлорида на нервную систему и прогрессирующее течение патологии нервной системы являлось изменение показателей ЗВП (увеличение латентности P1 с 128,5 (122–134) до 162,0 (157–169) мс) и статистически значимое уменьшение амплитуды P200 в динамике обследования с  $2,7$  (2,5–3) до  $1,9$  (1,4–2) мкВ. Отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня депрессии с 38 (32–41) до 45 (42–49) баллов, изменение когнитивных функций со снижением концентрации внимания с 570,8 (379–650) до 367,5 (213–512) баллов и кратковременной памяти с 8,3 (7–8,5) до 7,6 (7–8) баллов. Динамическое наблюдение за сопутствующей патологией не выявило статистически значимого прогрессирования заболеваний.

Динамическое наблюдение за клинической картиной последствий ИКТВ на пожаре обнаружило отрицательную динамику в виде достоверного нарастания органического расстройства с 36,3 до 90,9%, когнитивных с 18,2 до 81,8% и эмоционально-волевых нарушений с 27,2 до 63,6%

и вестибуло-координаторных расстройств с 9,1 до 54,5% (рис. 2). Наблюдалась отрицательная динамика со стороны показателей реактивности сосудов, со снижением эластико-тонических свойств артерий, индекс реактивности церебральных сосудов при проведении антиортогостатической

пробы статистически значимо ухудшился с 1,0 (0,8–1,2) до 1,2 (1–1,2). При анализе динамики сопутствующей патологии было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение числа лиц с артериальной гипертонией (с 36,3 до 90,9%), и ИБС с 18,2 до 45,4%.

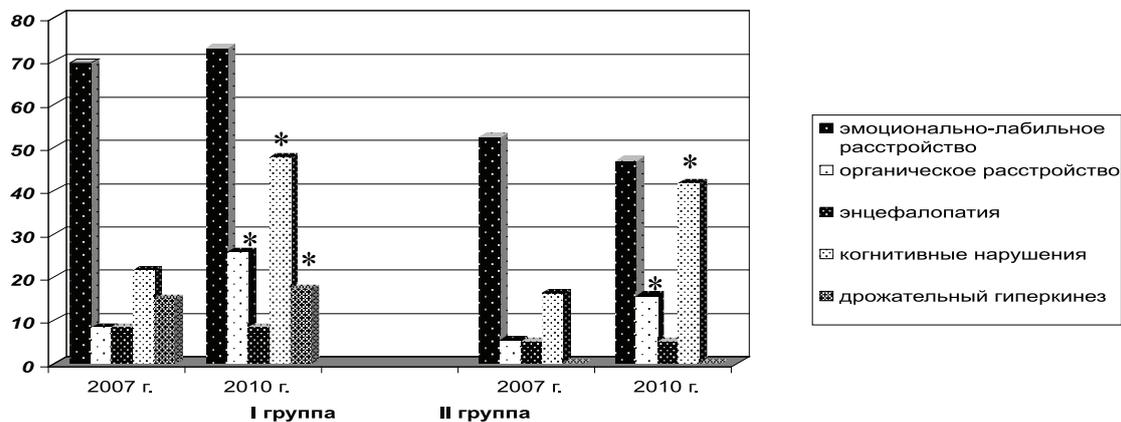


Рис. 1. Динамика неврологической симптоматики у стажированных пациентов, контактировавших с ртутью и винилхлоридом. Примечание. \* – различия статистически значимы, при  $p < 0,05$  по сравнению с 2007 г.

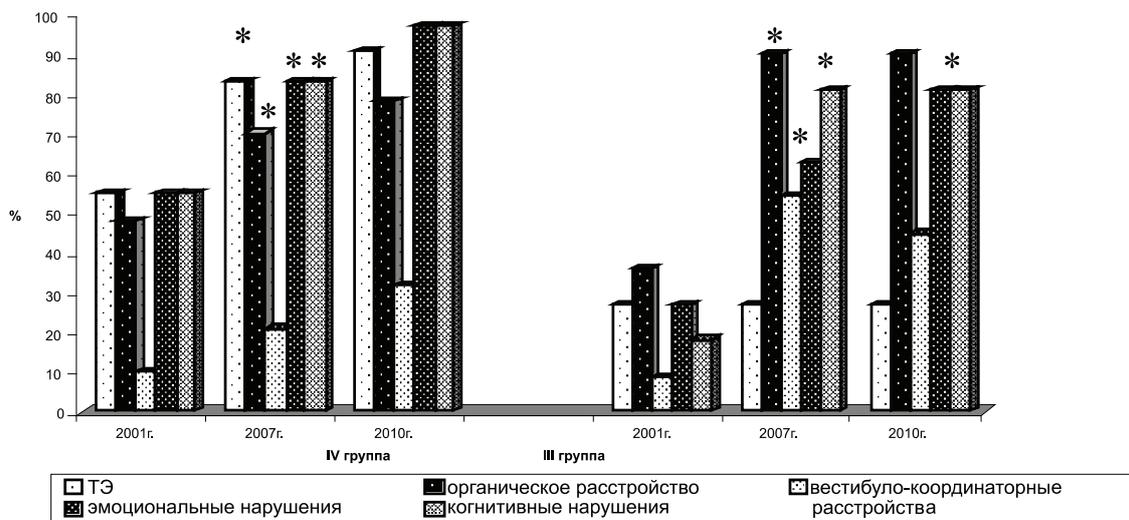


Рис. 2. Динамика неврологической симптоматики у пациентов с ХРИ в отдаленном периоде и пациентов с ИКТВ. Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с предыдущим периодом, при  $p < 0,05$

В ходе динамического наблюдения за пациентами с ХРИ в отдаленном периоде установлено утяжеление стадии заболевания с I до II и III стадии у 36,0% пациентов. Достоверно увеличилось число лиц с токсической энцефалопатией с 55,7 до 91,8%, основными проявлениями которой являлись органическое расстройство личности (с 48,6 до 78,5%) с когнитивны-

ми (с 55,7 до 97,3%) и эмоционально-волевыми нарушениями (с 55,7 до 97,3%), кроме того, было отмечено увеличение пациентов с вестибуло-координаторными расстройствами с 10,8 до 32,4%, атаксическим и мозжечковым синдромом с 10,8 до 32,4% (рис. 2). Клиническое ухудшение симптоматики ртутной интоксикации было подтверждено психологическим тестированием,

в динамике отмечено достоверное уменьшение показателей, характеризующих продуктивность, с 88,0 (72–91) до 65,0 (51–72) баллов, работоспособность с 1,8 (1–2,5) до 0,9 (0,5–1,3) баллов и концентрацию внимания с 162,3 (135–188) до 85,4 (78–96) баллов. Кроме того, отмечен достоверный рост ( $p < 0,05$ ) уровней тревожности с 55,0 (49–57) до 60,0 (55–70) баллов и астенического состояния с 80,0 (72–84) до 88,0 (80–92) баллов. К 2010 г. произошло уменьшение амплитудных значений P300 КВП с  $2,5 \pm 0,3$  до  $1,4 \pm 0,2$  мкВ. Заболеваемость артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца у пациентов с ХРИ выросла в 1,5 раза, отмечено отчетливое прогрессирование патологии эндокринной системы. У 9 человек (25%) присоединился сахарный диабет 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе и у 2 человек – патология щитовидной железы (эндемический зоб с явлениями субклинического гипотериоза), достоверно увеличилось число случаев с псориазом ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

В ходе динамического наблюдения за стажированными рабочими, контактирующими с ртутью и винилхлоридом, установлено ухудшение клинической симптоматики с нарастанием эмоционально-личностных и когнитивных нарушений.

Наиболее частой сопутствующей патологией для ртутной интоксикации являются: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет; поражения щитовидной железы, атрофия зрительных нервов, псориаз, превышающие общепопуляционные значения распространенности и усугубляющие течение нейроинтоксикации.

### Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1995.
2. Дряпкина О.М. ИБС: Основные направления терапевтического воздействия. Справочник поликлинического врача. – 2005. – № 03(1). – С. 8–11.
3. Дьякович М.П., Катаманова Е.В., Казакова П.В. Количественная оценка динамики фактического здоровья лиц, подвергавшихся воздействию паров ртути на производстве:

отдаленный период интоксикации // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 12–18.

4. Каляганов П. И. Клиническая характеристика начальных проявлений хронического воздействия винилхлорида // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 4. – С. 29–32.

5. Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л. Нарушения высших психических функций при энцефалопатии различного генеза / Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 1(83) – С. 26–31.

6. Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М. Псориаз и современные методы его лечения. Дерматовенерология. – 2004. – № 5. – С. 38–43.

7. Шилов В.В., Чашин В.П., Великова В.Д. и др. Острые и хронические отравления ртутью. – СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2006. – 265 с.

### References

1. Glantz S. Biomedical Statistics. M.: Practice, 1995.
2. Drapkina O.M. IBS: Trends therapeutic intervention. Directory of outpatient physician, 2005, no 03 (1), pp. 8–11.
3. Dyakovich M.P., Katamanova E.V., Kazakova P.V. Quantitative assessment of the dynamics of the actual health of persons exposed to mercury vapor in the production: a remote period of intoxication // Journal of Medical Sciences, 2013, no 2, pp. 12–18.
4. Kalyaganov P.I. Clinical characteristics of the initial manifestations of chronic exposure to vinyl chloride // Occupational Medicine and Industrial Ecology, 2002, no 4, pp. 29–32.
5. Katamanova E.V., Shevchenko O.I., Lachman O.L. Violations of higher mental functions in encephalopathy of different genesis / Bull. ESSC SB RAMS, 2012, no 1 (83), pp. 26–31.
6. Perlamutrov Y.N., Solovyov A.M. Psoriasis and modern methods of treatment. Dermatovenereology, 2004, no 5, pp. 38–43.
7. Shilov V.V. Chashchin V.P., Velikov V.D. and others. Acute and chronic mercury poisoning. – St. Petersburg. : Inostr. House MAPS, 2006. 265 p.

### Рецензенты:

Соседова Л.М., д.м.н., профессор кафедры «Экология и безопасность деятельности человека» факультета управления и бизнеса, ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная технологическая академия», г. Ангарск;

Семенухин В.А., д.м.н., профессор, руководитель центра профпатологии, ФГБЛПУ «НКЦОЗШ», главный специалист по профпатологии в Кемеровской области, зав. кафедрой профпатологии, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Кемерово.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 616.24-073.756.8:004.9

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

**Кизименко Н.Н., Болотова Е.В., Литвиненко Е.А.**

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Краснодар, e-mail: bolotowa\_e@mail.ru*

Цель – изучение сравнительной эффективности лучевых методов диагностики в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких. Проведен сравнительный анализ эффективности 4 методов лучевой диагностики: стандартной рентгенографии, стандартной компьютерной томографии (КТ), компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и разработанного нами метода компьютерно-томографической «гистологии» (КТГ). Суть метода КТГ заключается в сканировании ограниченного участка легочной ткани и получении изображения с увеличением в 20–25 раз. Обследован 401 пациент с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), в том числе мужчин 283 (70,4%), женщин 118 (29,6%). Чувствительность метода рентгенографии в дифференциальной диагностике ИЗЛ составила 20%, стандартной КТ – 53%, КТВР – 78%, КТГ – 90%. Специфичность вышеуказанных методов составила 15, 52, 71 и 84% соответственно. Таким образом, в сравнении со стандартной рентгенографией, стандартной компьютерной томографией и компьютерной томографией высокого разрешения метод КТ-гистологии повышает диагностические возможности лучевых методов в дифференцировании интерстициальных заболеваний легких.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, лучевая диагностика

## COMPARATIVE EFFICACY OF RADIOLOGICAL METHODS USED FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE

**Kizimenko N.N., Bolotova E.V., Litvinenko E.A.**

*Kuban State Medical University under The Ministry of Health of the Russian Federation,  
Krasnodar, e-mail: bolotowa\_e@mail.ru*

The aim of the study is to assess a comparative efficacy of radiological methods used in the differential diagnostics of interstitial lung disease (ILD). There has been performed a comparative assessment of 4 radiological methods such as standard radiography, standard computed tomography (CT), high resolution computed tomography (HRCT) and «CT-histology» (CTH). CTH was developed in our clinic. The essence of this method is in scanning of the limited site of the lung tissue and in obtaining of the image with 20–25 times enhancement. We studied 401 patients with interstitial lung disease. There were 283 (70,4%) males and 118 (29,6%) females. The sensitivity of radiography in the differential diagnostics of ILD was 20%, CT – 53%, HRCT – 78% and CTH – 90%. The specificity of the above mentioned methods was 15, 52, 71, and 84%, respectively. So, in comparison with standard radiology, standard CT, standard HRCT, CT-histology increases the diagnostic potential of radiological methods used for differential diagnostics of ILD.

**Keywords:** interstitial pulmonary diseases, X-ray

Дифференциальная диагностика диффузных интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) является одной из наиболее сложных задач для лучевой диагностики. По мнению большинства исследователей, дифференциальная диагностика ИЗЛ базируется на мультидисциплинарном подходе [1, 2]. В последние годы компьютерная томография заняла ведущее место среди методов медицинской визуализации в дифференциальной диагностике диффузных ИЗЛ. Особое место занимает компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), которая позволяет с высокой степенью достоверности выявлять различные рентгеноморфологические изменения легочной ткани [3, 4]. Тем не менее, несмотря на широкое применение метода КТВР, в выявлении и дифференциальной диагностике ИЗЛ все еще остаются трудности и диагностические ошибки. В настоящее время отсутствуют итоговые работы

по определению сравнительной эффективности лучевых методов диагностики, позволяющих максимально приблизиться к гистологическому исследованию.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение сравнительной эффективности лучевых методов диагностики в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких.

### Материалы и методы исследования

Нами обследован 401 пациент с ИЗЛ, в том числе мужчин 283 (70,4%), женщин 118 (29,6%). Возраст больных колебался от 15 до 82 лет. Распределение больных основной группы в зависимости от возраста и пола представлено в табл. 1.

Расчет чувствительности, специфичности и достоверности результатов проводился методами вариационной статистики с использованием критерия достоверности различий Стьюдента. Среднестатистические данные представлены в виде  $M \pm m$ .

Таблица 1

Гендерно-возрастная характеристика пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Возраст (лет)	Пол				Всего	
	Мужчины		Женщины			
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
До 20	1	0,2	1	0,2	2	0,4
21–30	7	1,7	3	0,7	10	2,5
31–40	51	12,7	21	5,3	72	18,0
41–50	134	33,4	55	13,8	189	47,1
51–60	59	14,7	25	6,2	84	21,0
Старше 60	31	7,7	13	3,2	44	11,0
Итого	283	70,4	118	29,6	401	100

Проведен сравнительный анализ эффективности 4 методов лучевой диагностики: обзорной рентгенографии в 2-х проекциях, стандартной компьютерной томографии (КТ), КТВР и разработанного нами метода компьютерно-томографической «гистологии» (КТГ). Суть предложенного нами метода КТГ заключается в следующем: по одному или нескольким аксиальным КТ-срезам из всего объекта исследования выбирали зону интереса, в которой предполагаемые изменения были наиболее выражены. Данную зону отмечали на томограмме и выполняли сканирование только этой зоны. Ширина поля сканирования не превышала 20 мм, а толщина томографического среза составляла 03–05 мм, что позволяло увеличить зону интереса в 20–25 раз. Полученное при этом изображение при сканировании ограниченного участка легочной ткани с указанными параметрами и формированием изображения на всю матрицу приобретало вид гистологического среза, на котором, подобно последнему, дифференцируются микроскопические структуры легочной ткани. В зависимости от задачи исследования и предполагаемой нозологической формы ИЗЛ можно выбрать различные степени увеличения зоны сканирования. При использовании этого метода так же, как и при гистологическом исследовании, существует выраженная закономерность – чем меньше поле сканирования, тем больше увеличение и более дифференцированным становится изображение структурных элементов легочной ткани, формирующееся на полноформатной матрице. Пиксели, несущие информацию в виде интенсивности свечения, остаются неизменными, а пространственное разрешение вдоль осей сканирования увеличивается и распределяется на всю матрицу, что позволяет более детально изучать структурные изменения ограниченного участка легочной ткани при различных ИЗЛ.

Распределение больных по нозологическим формам явилось таковым: экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) – 33 (8,2%), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – 103 (25,6%), гематогенные метастазы – 71 (17,7%), лимфогенный канцероматоз 32 (8,0%), милиарный и диссеминированный туберкулез легких – 73 человек (18,3%), саркоидоз легких – 28 (7,0%), пневмоконииозы 19 (4,8%), гистиоцитоз Х – 15 (3,7%). У 27 больных (6,7%) окончательный диагноз не был установлен.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее распространенным методом диагностики для выявления патологии лег-

ких является рентгенография. Несмотря на всеобщую доступность и распространенность метода, точное определение нозологической формы ИЗЛ оказалось возможным только у 116 пациентов из 401, что составило всего лишь 28,9%. У остальных пациентов потребовалось проведение дополнительных методов исследования.

Процент достоверных диагнозов при выполнении стандартной малодозной компьютерной томографии грудной клетки (толщина среза 10 мм) был в 2 раза выше, чем при обзорной рентгенографии. Морфологически верифицированный диагноз был правильно установлен в наших исследованиях у 226 пациентов, что составило 56,4%.

Доля достоверных диагнозов при компьютерной томографии высокого разрешения, подтвержденных клинически и морфологически, значительно повышается (исследование выполняется толщиной аксиального среза 1–2 мм). Благодаря использованию этого метода у 314 пациентов был выставлен правильный диагноз, что составило 78,1%.

При использовании оригинальной методики КТГ появилась возможность еще больше повысить диагностические возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике ИЗЛ. Диагностическая ценность метода КТГ приближается почти к 90%. С применением данной методики точный диагноз выставлен у 174 из 199 пациентов, что составило 87,4%. В сравнении с предыдущими методами исследования, как показано в табл. 2, отмечается значительное повышение диагностической ценности метода по результативности, максимально приближенной к гистологическому исследованию. В то же время остается небольшой процент, больных у которых даже при использовании данного метода не удается определить нозологическую форму процесса в легких. Это вполне допустимо, учитывая многообразие нозологических форм, включенных в понятие интерстициальные заболевания легких, не вошедших в наше исследование.

**Таблица 2**

Диагностические возможности лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких

Методы	Количество обследованных больных	Количество диагнозов, подтвержденных клинически и морфологически		Чувствительность %	Специфичность %
		абс.	%		
Рентгенологический	401	116	28,9 ± 0,11	20	15
Стандартная КТ	401	226	56,4 ± 0,07	53	52
КТ высокого разрешения	401	313	78,1 ± 0,03	78	71
КТГ	199	174	87,4 ± 0,14	90	84

При анализе возможностей лучевых методов в дифференциальной диагностике изучаемых нозологических форм диссеминированных

процессов легких в наших исследованиях наименее информативным оказалась обзорная рентгенография грудной клетки (табл. 3).

**Таблица 3**

Диагностические возможности лучевых методов исследования в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких

Методы исследования	Количество подтвержденных диагнозов в %		
	Фиброзирующий альвеолит	Диссеминированный туберкулез легких	Лимфогенный канцероматоз
Стандартная рентгенография	18,4 ± 0,13	24,7 ± 0,12	21,8 ± 0,12
Стандартная КТ	56,3 ± 0,07	45,2 ± 0,05	40,6 ± 0,05
КТВР	75,7 ± 0,04	72,6 ± 0,04	59,3 ± 0,05
КТГ	89,3 ± 0,11	86,4 ± 0,1	73,3 ± 0,15

При идиопатическом легочном фиброзе верифицированный морфологически диагноз был выставлен только у 18,4% пациентов. Следовательно, для дифференциальной диагностики стандартная рентгенография легких является малоинформативной. Несколько выше в сравнении с диагностикой идиопатического легочного фиброза оказалась информативность обзорной рентгенографии при лимфогенном канцероматозе легких, составившая 21,8%. Наибольшее количество правильных диагнозов при использовании стандартной рентгенографии легких отмечено у больных с диссеминированным туберкулезом легких – 24,7%.

Стандартная малодозная КТ примерно в два раза увеличивает процент достоверных диагнозов и составляет 56,3% для идиопатического легочного фиброза, 45,2% – при диссеминированном туберкулезе легких и 40,6% – в случае лимфогенного канцероматоза легких. Применение КТ высокого разрешения в среднем по всем нозологическим формам еще на 20% увеличивает информативность и составляет для идиопатического легочного фиброза 75,7%, диссеминированного туберкулеза легких – 72,6% и для лимфогенного канцероматоза легких – 59,3%.

Вместе с тем использование разработанного нами метода КТГ в среднем на

15% увеличивает процент подтвержденных морфологически диагнозов в сравнении КТ высокого разрешения. Максимальное разрешение метода отмечено при идиопатическом легочном фиброзе и составило в наших исследованиях 89,3%. При диссеминированном туберкулезе легких этот показатель был равен 86,4% и при лимфогенном канцероматозе легких – 73,3%. В то же время при идиопатическом легочном фиброзе диагностическая ценность обзорной рентгенографии легких крайне мала – менее 20% достоверных результатов. Использование стандартной КТ в 3 раза повышает диагностическую ценность метода, процент правильно установленных диагнозов по его результатам составил 56,3%. Применение КТВР и КТГ еще на 19% (до 75,7%) и на 14% (до 89,3%) соответственно увеличивают количество диагнозов, подтвержденных и клинически, и морфологически.

При определении нозологической формы туберкулеза легких самые низкие диагностические возможности (менее 50% достоверных диагнозов) показали обзорная рентгенография и стандартная малодозная компьютерная томография – 24,7 и 45,2% соответственно. Только использование КТ высокого разрешения и КТГ позволило более чем в 70% случаев выставить точный диагноз – в 72,6 и 86,4% случаев соответственно.

Наибольшие сложности в диагностике изучаемых нами заболеваний представляет лимфогенный канцероматоз легких. Использование всего арсенала рентгенологических методов почти в 30% не позволяет поставить точный диагноз. Наименее точными в плане диагностики оказались стандартная рентгенография легких и стандартная КТ – 21,8% и 40,6% правильных диагнозов. Использованная КТ высокого разрешения и КТГ улучшают диагностику данного заболевания, но при этом процент диагнозов, подтвержденных клинически и морфологически, остается самым низким из изученных нами заболеваний – 59,3% для КТ высокого разрешения и 73,3% для КТ-гистологии.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что рентгенологические изменения при ИЗЛ обычно неспецифичны, и правильный диагноз на основании рентгенологической картины можно поставить не более, чем у половины больных [5, 6]. Вместе с тем использование КТВР позволяет значительно повысить качество диагностики ИЗЛ за счет детального изучения структурной перестройки легочной ткани на разных стадиях развития патологического процесса [7, 8]. Интерпретация результатов КТВР является задачей специалиста и требует понимания клинических и патоморфологических аспектов ИЗЛ. Использование современных лучевых методов для диагностики диссеминированных процессов, таких как КТ высокого разрешения и КТГ, значительно увеличивают диагностическую ценность лучевых методов, что позволяет назначить адекватное лечение на более ранних стадиях заболевания, не дожидаясь получения данных морфологических методов диагностики, и в большинстве случаев можно ограничиться лишь данными современных методов лучевой диагностики [2]. Полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что методика компьютерно-томографической «гистологии» значительно расширяет возможности метода компьютерной томографии в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких.

### Выводы

Таким образом, в сравнении со стандартной рентгенографией, стандартной компьютерной томографией и компьютерной томографией высокого разрешения метод КТ-гистологии повышает диагностические возможности лучевых методов в дифференцировании интерстициальных заболеваний легких.

### Список литературы

1. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur Respir J.* – 2008. – № 31(3). – P. 585–91.

2. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system // *AJR Am J Roentgenol.* – 2013. – № 200. – W458.

3. Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival // *Radiology.* – 2007. – № 244. – P. 591.

4. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – № 177. – P. 433.

5. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // *Thorax.* – 2008. – № 63 Suppl 5:v1.

6. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – № 188(6). – P. 733–48.

7. Hodnett P.A., Naidich D.P. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – № 188. – P. 141.

8. Tsushima K., Sone S., Yoshikawa S. et al. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up // *Respir Med.* – 2010. – № 104. – P. 1712.

### References

1. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2008; 31(3): 585–91.

2. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000-2009: HRCT patterns and proposed classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200: W458.

3. Sahin H., Brown K.K., Curran-Everett D. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: CT features comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. *Radiology* 2007; 244: 591.

4. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 433.

5. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J. et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63 Suppl 5:v1.

6. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 733–48.

7. Hodnett P.A., Naidich D.P. Fibrosing interstitial lung disease. A practical high-resolution computed tomography-based approach to diagnosis and management and a review of the literature. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 141.

8. Tsushima K., Sone S., Yoshikawa S. et al. The radiological patterns of interstitial change at an early phase: over a 4-year follow-up. *Respir Med* 2010; 104: 1712.

### Рецензенты:

Поморцев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Елисеева Л.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 616.366:615.825.1-244

## РОЛЬ КИНЕЗИ- И ФИТОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РАССТРОЙСТВОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

<sup>1</sup>Кильдебекова Р.Н., <sup>2</sup>Исангулова Э.А., <sup>1</sup>Кудашкина Н.В., <sup>1</sup>Хасанова С.Р.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, Уфа, e-mail: Kildebekova49@mail.ru;

<sup>2</sup>МБУЗ «Поликлиника № 49», Уфа

В настоящее время отмечается повышенное внимание к функциональным расстройствам билиарного тракта в связи с их высокой распространенностью. Результаты исследования 122 лиц молодого возраста с функциональным расстройством желчного пузыря показали клиническую эффективность применения индивидуально подобранной кинези- и фитотерапии. Анализ вариабельности сердечного ритма на фоне применения лечебных комплексов показал позитивную динамику, при гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии Амо увеличилась на 21,9%, ИН на 76,4%, показатель Мо уменьшился на 15,8% и ВР на 18,2%. При гипотонически-гипокинетическом типе дискинезии Мо и ВР увеличились на 12,7 и 58,3%, Амо и ИН уменьшились на 8,4 и 48,7%. Также на фоне лечения у лиц с функциональным расстройством желчного пузыря наблюдалось улучшение психологического здоровья, уровень Самочувствия увеличился на 22,4%, Активность – на 19,6% и Настроение – на 24,4%. Результаты исследования свидетельствуют о возможности применения предложенных инновационных технологий для оптимизации поликлинического этапа реабилитации.

**Ключевые слова:** функциональное расстройство желчного пузыря, кинезитерапия, фитотерапия, лица молодого возраста, вегетативная регуляция

## THE ROLE OF KINESI- AND PHYTOTHERAPY IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH GALLBLADDER DYSKINESIA

<sup>1</sup>Kildebekova R.N., <sup>2</sup>Isangulova E.A., <sup>1</sup>Kudashkina N.V., <sup>1</sup>Khasanova S.R.

<sup>1</sup>Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: Kildebekova49@mail.ru;

<sup>2</sup>MBUZ Polyclinic № 49, Ufa

Summary: At present, an increased attention to functional disorders of biliary tract due to their high prevalence is obvious. Results of the study of 122 young subjects with biliary dyskinesia showed the clinical efficacy of the individualized approach to kinesi- and phytotherapy. With treatment trials conducted, heart rate variability analysis revealed that with hypertensive-hyperkinetic dyskinesia, Aмо increased by 21,9%, TI – by 76,4%, Mo index decreased by 15,8% and VR – by 18,2%. With hypotonic-hypokinetic dyskinesia, Mo and VR increased by 12,7 and 58,3%. Aмо and TI decreased by 8,4 and 48,7%, respectively. In individuals with dyskinesia, the treatment also resulted in psychological health improvement. Health status level increased by 22,4%, physical activity – by 19,6% and state of mind – by 24,4%. The results of the study conducted confirm that the use of innovative technologies is imperative for rehabilitation in polyclinic settings.

**Keywords:** biliary dyskinesia, kinesitherapy, phytotherapy, young individuals, vegetative regulation

При заболеваниях органов пищеварения функциональное расстройство желчного пузыря привлекает все большее внимания клиницистов [4, 5, 10]. Функциональные патофизиологические синдромы возникают в результате нарушений механизмов регуляции функций того или иного органа. В развитии моторно-тонических нарушений билиарного тракта большое значение имеют вегетативные расстройства, стрессы, нарушения режима питания, психоэмоциональные расстройства, пищевая аллергия, хронические заболевания пищеварительной системы, гиподинамия, курение, алкоголь и другие факторы [1, 2, 7]. Функциональное расстройство желчного пузыря в настоящее время рассматривается как преморбидное состояние, которое при длительном течении может привести к развитию хронических за-

болеваний билиарной системы такие как, холецистит, холецистохолангит, желчекаменная болезнь, сахарный диабет [6, 3, 9]. Все это свидетельствует о медико-социальном значении ранней диагностики заболеваний билиарного тракта на уровне функциональных нарушений, необходимости совершенствования диспансерного наблюдения за данным контингентом больных и активизации поиска рациональных подходов и методов лечения, включая немедикаментозную терапию. Использование методов физической реабилитации и лекарств растительного происхождения при билиарной патологии является малоизученным, представляется актуальным и нуждается в дальнейшем уточнении.

**Цель исследования** – оценить влияние кинези- и фитотерапии на состояние

вегетативного статуса у лиц молодого возраста с функциональным расстройством желчного пузыря.

### Материалы и методы исследования

Проведено клиническое обследование 122 пациентов молодого возраста с функциональным расстройством желчного пузыря, отобранных методом простой рандомизации, средний возраст которых составил  $25,1 \pm 3,2$  лет, из них мужчин 43 (35,2%), женщин 79 (64,8%). Было проведено комплексное обследование пациентов с использованием общеклинических и лабораторных данных. Диагноз «Функциональное расстройство желчного пузыря» верифицировался согласно Римскому консенсусу III (2006). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось на аппарате OLIMPUS (Япония) с оценкой формы, длины и толщины стенок желчного пузыря и определением моторной функции желчного пузыря. Моторику желчного пузыря оценивали по ответной реакции на желчегонный стимулятор – сорбит. Утром натощак перед исследованием пациент медленно выпивал 200 мл кипяченой теплой воды с 20 г сорбита, моторную функцию желчного пузыря изучали через 15, 30, 60 и 90 минут, а также определяли объем желчного пузыря, процент его опорожнения и объемный расход желчи.

Состояние вегетативной регуляции у обследуемых изучали на аппаратно-программном комплексе «Валента» (Россия) по данным моды (Mo), указывающей на доминирование синусового узла, амплитуды моды (AMo), отражающей меру мобилизирующего влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, вариационного размаха (BP) и индекса напряжения (ИН), указывающего на степень управления сердечным ритмом.

Характеристика психоэмоционального состояния проводилась по методике САН – Самочувствие, Активность и Настроение (Доскин В.А., 1973).

Пациентам с функциональным расстройством желчного пузыря в зависимости от типа дискинезии назначали фитотерапевтические средства: при гипертонически-гиперкинетическом типе сбор № 1, обладающий спазмолитическим действием, и при гипотонически-гипокинетическом типе сбор № 2, усиливающий тонус желчного пузыря. Настои из сбора лечебных трав готовились согласно Государственной Фармакопее XI издания, в соотношении 1:10. Для приготовления отвара, в соответствии с рецептурой, все компоненты фитосбора брали поровну, заливали 0,5 л воды и кипятили на медленном огне 5 минут. Принимали по 1/2 стакана 3 раза в день за 30 минут до еды, длительность лечения составила 3 недели.

Пациентам с функциональным расстройством желчного пузыря, исходя из характера функциональных нарушений, применялась индивидуально подобранная кинезитерапия. При гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии использовали физические упражнения по шадающей методике седативного действия, способствующие расслаблению мускулатуры сфинктеров и протоков и стимуляции желчеобразования. На первых занятиях применяли малую физическую нагрузку с последующим увеличением до средней интенсивности. Для пациентов с гипотонически-гипокинетическим типом дискинезии применяли лечебную физкультуру тонизирующего характера с большей нагрузкой и интенсивностью, с замедлением дыхательных движений, направлен-

ную на повышение тонуса мускулатуры желчевыводящих путей и усиление желчевыведения,

Для оценки эффективности проводимых нами лечебных комплексов пациенты с функциональным расстройством желчного пузыря с учетом типа дискинезий были рандомизированы на три группы: I – контрольная ( $n = 40$ ), обследуемые пациенты получали медикаментозное лечение согласно рекомендациям Римского консенсуса (III), II – группа сравнения ( $n = 40$ ), дополнительно применяли индивидуально подобранную кинезитерапию в зависимости от типа дискинезии, и III – основная группа ( $n = 42$ ), кинезитерапию сочетали с фитотерапией, а также обследовали 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическую обработку производили с помощью программы Statistica 6.0. Средние значения исследуемых показателей представлены с их стандартными ошибками ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних значений показателей в группах оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частоты факторов риска развития заболевания у лиц молодого возраста с функциональными расстройствами желчного пузыря выявил нарушение питания у 114 (93,4%), пищевую аллергию у 1 (0,8%), низкую физическую активность у 72 (59,1%), курение у 59 (47,2%), употребление алкоголя у 24 (19,6%), психоэмоциональные нарушения у 67 (54,9%) и вегетативные расстройства у 59 (48,4%) обследуемых. Негативные поведенческие факторы риска способствуют развитию или ухудшению моторно-тонических нарушений желчного пузыря.

По результатам ультразвукового исследования выявлены различные формы желчного пузыря: в виде перегиба у 57 (46,7%), S-образный желчный пузырь у 6 (4,9%) и овальной формы у 59 (48,4%) пациентов. По результатам ультразвукового исследования длина желчного пузыря при гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии составила  $58,3 \pm 0,1$  мм, толщина стенки  $2,4 \pm 0,2$  мм, при гипотонически-гипокинетическом типе  $78,5 \pm 0,2$  мм и  $1,7 \pm 0,2$  мм соответственно. У здоровых лиц желчный пузырь овальной формы был у 24 (96%) исследуемых, S-образный у 1 (4%) исследуемого, длина и размеры стенок желчного пузыря были в пределах рекомендованных нормативов [8].

По результатам динамического исследования моторной функции желчного пузыря выявили, что через 15 минут 60% опорожнения желчного пузыря было у 46 (37,7%) пациентов, объемный расход желчи составил  $0,31$  мл/мин, а объем выделенной желчи  $19 \pm 0,2$  мл, в течение 30 минут у 74 (60,7%)  $0,29$  мл/мин и  $18 \pm 0,2$  мл, через 45 ми-

нут у 79 (64,8%) лиц  $0,20 \pm 0,01$  мл/мин и  $10 \pm 0,1$  мл, через 60 мин у 83 (68,1%) –  $0,12$  мл/мин и  $4 \pm 0,1$  мл и в течение 90 минут у 120 (98,4%) –  $0,09$  мл/мин и  $3 \pm 0,2$  мл соответственно. Анализ данных моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря показал, что гипертонически-гиперкинетический тип дискинезии был у 74 (60,7%), а гипотонически-гипокинетический тип у 48 (39,3%) обследуемых. У здоровых лиц ( $n = 25$ ) определен нормотонический тип желчного пузыря.

При исследовании клинических данных у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря у 102 (83,6%) отмечались боли в правом подреберье различной интенсивности, у 105 (86,1%) нарушения психоэмоционального статуса, у 20 (16,4%) расстройства стула, из диспептических расстройств верхних отделов желудочно-кишечного тракта у 75 (61,5%)

отмечалась отрыжка, у 63 (51,6%) тошнота и у 54 (44,3%) горечь во рту.

Анализ вариабельности сердечного ритма, используемый для оценки состояния вегетативной нервной системы и общей адаптационной реакции организма больных с функциональным расстройством желчного пузыря, показал, что у 48 (39,3%) пациентов с гипотонически-гипокинетическим типом дискинезии преобладали признаки симпатикотонии, отмечалось снижение показателя Мо и ВР на 21,3 и 44,4%, увеличение АМо на 62,8% и ИН на 274,7% в сравнении со здоровыми лицами. У 74 (60,7%) лиц с гипертонически-гиперкинетическим типом наблюдалось увеличение показателя Мо на 50,7% и ВР на 116,7%, снижение АМо на 34,3% и ИН на 79,8% в сравнении со здоровыми, что свидетельствует о преобладании парасимпатикотонии (таблица).

Динамика вегетативного тонуса у лиц с функциональными расстройствами желчного пузыря на фоне кинези- и фитотерапии

Показатель вегетативной регуляции	Здоровые лица	I группа, контроль ( $n = 40$ )				II группа, сравнения ( $n = 40$ )				III группа, основная ( $n = 42$ )			
		Гипертонически-гиперкинетический ( $n = 24$ )		Гипотонически-гипокинетический ( $n = 16$ )		Гипертонически-гиперкинетический ( $n = 24$ )		Гипотонически-гипокинетический ( $n = 16$ )		Гипертонически-гиперкинетический ( $n = 26$ )		Гипотонически-гипокинетический ( $n = 16$ )	
		До	После	До	После	До	После	До	После	До	После	До	После
Мо	$0,75 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,05$	$1,01 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,03$	$1,12 \pm 0,05$	$0,85^* \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,03$	$0,71^* \pm 0,03$
АМо	$35,2 \pm 1,76$	$23,1 \pm 1,2$	$26,5 \pm 1,1$	$57,3 \pm 2,9$	$53,3 \pm 2,6$	$23,3 \pm 1,2$	$29,6 \pm 1,3$	$57,2 \pm 2,8$	$50,2 \pm 2,6$	$23,3 \pm 1,2$	$32,3^* \pm 1,2$	$57,1 \pm 2,8$	$48,8^* \pm 2,3$
ВР	$0,18 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,005$	$0,12 \pm 0,006$	$0,4 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,005$	$0,16 \pm 0,007$	$0,39 \pm 0,02$	$0,27^* \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,005$	$0,19^* \pm 0,01$
ИН усл. ед.	$129,6 \pm 6,5$	$26,2 \pm 0,1$	$39,8 \pm 1,9$	$485,6 \pm 24,2$	$352,5 \pm 17,2$	$25,7 \pm 1,3$	$53,6 \pm 2,6$	$484,7 \pm 25,5$	$241,3 \pm 11,8$	$26,6 \pm 1,3$	$70,2^* \pm 2,7$	$439,9 \pm 21,5$	$180,8 \pm 8,8$

Примечание. \* При  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

Изучение психологического здоровья лиц с функциональным расстройством желчного пузыря выявило ухудшение в сравнении со здоровыми. При гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии уровень Самочувствия составил  $4,6 \pm 0,2$  балла, Активности  $4,7 \pm 0,1$  балла и Настроения  $4,5 \pm 0,2$  балла, при гипотонически-гипокинетическом типе дискинезии  $4,9 \pm 0,2$ ;  $4,1 \pm 0,1$  и  $4,5 \pm 0,2$  балла и в группе здоровых лиц  $5,4 \pm 0,3$ ;  $5,6 \pm 0,2$  и  $5,4 \pm 0,2$  балла соответственно. Анализ показателей САН в зависимости от типа дискинезии желчного пузыря не выявил статистически значимых различий.

В результате проведенного комплексного лечения больных с функциональным расстройством желчного пузыря с применением кинези- и фитотерапии была выявлена позитивная динамика. По данным ультразвукового исследования длина желчного пузыря при гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии увеличилась на 17,4%, толщина стенки составила  $1,9 \pm 0,1$  мм, при гипотонически-гипокине-

тическом типе уменьшилась на 18,6% и толщина стенки составила  $2,1 \pm 0,1$  мм.

После проведенного курса лечения у больных с функциональными расстройствами желчного пузыря в основной группе при гипертонически-гиперкинетическом типе интенсивность болевого синдрома снизилась у 7 (18,9%) пациентов, против группы контроля 4 (10,8%), отрыжка у 22 (59,4%) и 16 (43,2%), тошнота у 9 (24,3%) и 6 (16,2%), расстройства стула у 21 (56,7%) и 15 (40,5%), психоэмоциональный статус улучшился у 29 (78,3%) и 27 (75,3%). Умеренные боли, рвота и горечь во рту после лечения не отмечались. При гипотонически-гипокинетическом типе дискинезии у больных основной группы интенсивность болей уменьшилась у 12 (25,1%) против группы контроля 8 (16,6%), отрыжка у 19 (39,5%) и 12 (24,9%), тошнота у 12 (24,9%) и 7 (14,6%), расстройства стула у 18 (37,4%) и 7 (14,6%), горечь во рту у 24 (49,8%) и 16 (33,3%), психоэмоциональный статус улучшился у 23 (47,8%)

и 16 (33,3%) соответственно. Как видно из представленных данных, у лиц с функциональным расстройством желчного пузыря в основной группе позитивная динамика клинических данных была более выраженной.

Анализ состояния вегетативного статуса в результате применения предложенных технологий у больных с функциональным расстройством желчного пузыря показал значимое улучшение, в основной группе при гипертонически-гиперкинетическом типе дискинезии показатели кардиоинтервалографии АМо увеличились на 21,9%, а в группе сравнения на 11,7%, ИН на 76,4, и 34,7%. Мо уменьшилась на 15,8 и 8,9%, и ВР на 18,2 и 9,1% соответственно. При гипотонически-гипокинетическом типе дискинезии желчного пузыря показатели Мо и ВР в основной группе увеличились на 12,7 и 58,3%, а в группе сравнения на 3,2 и 33,3%, АМо уменьшились на 8,4 и 5,8% и ИН на 48,7 и 31,5% соответственно. Лучшие результаты лечения наблюдались в основной группе исследуемых с дискинезией желчного пузыря при сочетанном воздействии кинези- и фитотерапии, где наблюдалось полное восстановление вегетативной регуляции.

Динамика психологического тестирования по данным САН показала значимое улучшение у лиц молодого возраста с функциональным нарушением желчного пузыря. В результате применения новых медицинских технологий у лиц с гипертонически-гиперкинетическим типом дискинезии в основной группе уровень «Самочувствие» увеличился на 22,4%, «Активность» на 19,6% и «Настроение» на 24,4%, а в группе сравнения на 8,1; 7,8 и 14,2%, при гипотонически-гипокинетическом типе дискинезии в основной группе на 15,3; 13,2 и 15,1% и в группе сравнения на 5,6; 9,4 и 9,4% соответственно. Как видно из представленных данных, позитивная динамика более выражена у пациентов с функциональным нарушением желчного пузыря, которым дополнительно проводилась кинези- и фитотерапия.

### Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что разработанные нами медицинские технологии в лечении функционального расстройства желчного пузыря с применением индивидуально подобранной кинези- и фитотерапии в зависимости от типа дискинезии, способствовали улучшению психоэмоционального состояния у лиц молодого возраста. Результаты трехнедельного курса лечения при сочетанном воздействии индивидуализированной кинези- и фитотерапии у лиц с функциональным расстройством желчного пузыря доказали свою эффективность, наблюдалось клиническое улучшение, восстановление гармо-

низирующей функции вегетативной нервной системы и нормализации психоэмоционального статуса. У лиц с заболеванием билиарного тракта немедикаментозные методы лечения необходимо более широко внедрять на поликлиническом этапе реабилитации.

### Список литературы

1. Александрова В.А., Рыкова С.В. Функциональные расстройства желчевыводящей системы у детей // *Лечащий врач.* – 2008. – № 7. – С. 58–62.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2005. – 452 с.
3. Григорян Э.Г., Арутюнян В.М., Манучарян Г.Г. и др. Вегетативно – сосудистые и психоэмоциональные нарушения при некоторых заболеваниях органов пищеварения и их коррекция физическими факторами // *Клиническая медицина.* – 2001. – № 10. – С. 35–38.
4. Дударь Л.В., Гончаренко Л.И., Назарко Н.М. Оценка моторно-эвакуационной функции желчного пузыря у лиц молодого возраста // *Трудный пациент.* – 2013. – № 2. – С. 48–50.
5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: ООО Изд-во «МИА», 2011. – 880 с.: ил.
6. Козловский А.А. Функциональные заболевания билиарного тракта у детей // *Медицинские новости.* – 2008. – № 2. – С. 34–38.
7. Маев И.В., Барденштейн Л.М., Антоненко О.М., Каплан Р.Г. Психосоматические аспекты заболеваний желудочно-кишечного тракта // *Клиническая медицина.* – 2002. – Т.80, № 11. – С. 8–13.
8. Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Издательский дом Видар-М, 2003. – 720 с.
9. Пархотик И.И., Сельтов Я.Н., Чорний В.В. Физические упражнения в программе восстановительного лечения больных с дисфункцией билиарного тракта // *Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта.* – 2011. – № 6. – С. 102–105.
10. Al-Homaidhi H.S. : Biliary dyskinesia in children // *Pediatr. Surg. Int.* – 2002. – Vol. 18. № 5–6. – P. 357–360.

### References

1. Aleksandrova V.A., Rykova S.V. *Lechashiy vrach*, 2008, no.7, pp. 58–62.
2. Ivashkin V.T. *Bolezni pecheni i zhelcheyvodjashnih pute* [Diseases of the liver and biliary tract]. Moscow, 2005, 452 p.
3. Grigorjan Je. G., Arutjunjan V. M., Manucharjan G.G., Kazarjan N. K., Sarkisjan R. A. *Klinicheskaja medicina*, 2001, no.10, pp. 35–38.
4. Dudar' L.V., Goncharenko L.I., Nazarko N.M. *Trudnyj pacient*, 2013, no.2, pp. 48–50.
5. Il'chenko A.A. *Bolezni zhelchnogo puzyrja i zhelchnyh putej* [Diseases of the gallbladder and biliary tract]. Moscow, 2003, 720 p.
6. Kozlovskij A.A. *Medicinskie novosti*, 2008, no.2, pp. 34–38.
7. Maev I.V., Bardenshtejn L.M., Antonenko O.M., Kaplan R.G. *Klinicheskaja medicina*, 2002, T. 80, no.11, pp. 8–13.
8. Mit'kov V.V. *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike*.
9. Parhotik I.I., Sel'tov Ja.N., Chornij V.V. *Pedagogika, psihologija i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitanija i sporta*, 2011, no.6, pp. 102–105.
10. Al-Homaidhi H.S. *Pediatr. Surg. Int.*, 2002, no. 5–6, pp. 357–360.

### Рецензенты:

Крюкова А.Я., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Биккинина Г.М., д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.

УДК 618

## СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ НЕЧЕТКИХ РЕШАЮЩИХ ПРАВИЛ ДЛЯ КЛАССИФИКАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ТЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА НА ОСНОВЕ МОДЕЛЕЙ СИСТЕМНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ

**Корневский Н.А., Лукашов М.И., Артеменко М.В., Агарков Н.М.**

*ФГБОУ ВПО «Юго-Западный государственный университет», Курск, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru*

Одной из распространённых вирусных инфекций человека является генитальный герпес, успех лечения которого во многом определяется точностью классификации вариантов его течения. С математической точки зрения эта классификационная задача является трудноформализуемой, поскольку не имеет четких границ между выделяемыми классами состояний. Для преодоления этой трудности в работе используется нечеткая модификация метода группового учета аргументов, позволяющего провести исследование системных взаимосвязей признакового пространства с построением нечетких правил принятия решений по таким классам состояний, как больные, у которых герпес клинически не обнаруживается; больные с обнаруженными следами герпеса; больные с обнаруженным герпесом; больные с клинически наблюдаемым герпесом. Проверка качества классификации полученных нечетких решающих правил на репрезентативной контрольной выборке показала, что их диагностическая эффективность не хуже 0,9. Такой результат позволяет использовать полученные решающие правила при решении задач оптимизации соответствующих лечебно-оздоровительных мероприятий.

**Ключевые слова:** генитальный герпес, гибридные нечеткие решающие правила, классификация, системные взаимосвязи

## SYNTHESIS OF HYBRID FUZZY DECISION RULES FOR CLASSIFICATION OF CLINICAL VARIANTS OF CURRENT GENITAL HERPES MODEL-BASED SYSTEM INTERCONNECTIONS

**Korenevskiy N.A., Lukashov M.I., Artemenko M.V., Agarkov N.M.**

*Southwest state university, Kursk, e-mail: kstu-bmi@yandex.ru*

One of most distributed viral infection of human is genital herpes which effectiveness of treatment related to accuracy of classification of this disease development. In point of view of mathematics this classification problem has difficult formal description because there are no clear boundaries between allocated classes of different conditions. To overcome this difficulty in current work we have used the fuzzy method modification of group account of arguments. This method allows to provide investigation of system relations in the feature space with creation of fuzzy decision rules for such classes of conditions as patients without clinical symptoms of herpes, patients with detected symptoms of herpes, patients with clinically detected symptoms of herpes.

**Keywords:** genital herpes, hybrid fuzzy decision rules, classification, system interconnections

Несмотря на значительные усилия, затрачиваемые на решение задач повышения качества медицинского обслуживания населения, проблема повышения уровня здоровья жителей России остается весьма далекой от своего решения. Это в значительной мере относится к герпесу, являющемуся одной из самых распространенных инфекций человека. По данным ВОЗ около 80% населения земного шара инфицировано вирусом герпеса, смертность от вирусных инфекций, обусловленная герпесом (15,8%), занимает второе место после гриппа. Инфицированность герпесом растет, по темпам опережая прирост населения планеты. Неконтролируемый повсеместный рост заболеваемости герпесом ставит проблему герпесвирусной инфекции в один ряд с самыми актуальными и социально значимыми проблемами здравоохранения.

Одним из способов повышения эффективности борьбы с герпесвирусной инфекцией является поиск рациональных схем

лечения, эффективность которых зависит от научно обоснованной классификации клинических вариантов течения исследуемого заболевания.

С учетом этого в работе рассматриваются возможности современных математических методов для автоматической классификации различных вариантов течения одной из опасных разновидностей герпеса – генитального герпеса, которая позволит оптимизировать процесс ведения пациентов с этой патологией.

Разведочный анализ данных, привлекаемых для решения искомых классификационных задач, показал, что собираемые в лабораториях данные характеризуются высокой сложностью формализации сильно пересекающихся структур исследуемых классов.

В подобных условиях рядом исследователей рекомендуется применять аппарат нечеткой логики принятия решений [1, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14].

Работами кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета (БМИ ЮЗГУ) показано, что выбор элементов нечетких решающих правил, их агрегацию с последующим объединением в нечеткие коллективы целесообразно осуществлять, опираясь на методологию разведочного анализа [1, 4, 7, 13].

Для решения задач синтеза нечетких решающих правил на кафедре БМИ ЮЗГУ разработан специализированный пакет прикладных программ разведочного анализа с рекомендацией выбора типов функций принадлежности и способов их агрегации в зависимости от структуры данных, характерной для определенных видов медицинских задач [5, 6, 12]. При этом было установлено, что для различных групп информативных признаков, участвующих в решении выбранной задачи наиболее подходящими (в смысле минимума ошибки классификации и профессионального понимания экспертами) являются различные типы нечетких решающих правил. Кроме того, в пространстве всех информативных признаков для различных его гиперобластей также может оказаться целесообразным использование различных типов классификационных правил.

В предлагаемой работе исследуются вопросы классификационных возможностей выбранных структур данных с синтезом нечетких решающих правил на основе моделей взаимосвязей между элементами структуры признакового пространства, полученных идентификационными алгоритмами метода группового учета аргументов (МГУА) [2, 3].

Как и в классической теории распознавания образов, на первом этапе синтеза решающих правил с участием высококвалифицированных экспертов формируется пространство информативных признаков  $x_1, \dots, x_n$ , которое определяется особенностями решаемой задачи, квалификацией и предпочтениями экспертов. Практика решения ряда сложных плохо формализуемых медицинских задач показала, что классификационные возможности решающих правил могут быть значительно увеличены, если использовать интегральные показатели  $Y_1, Y_2, \dots$ , определяемые по формуле [9]:

$$Y_{k,j} = \frac{\sum_{i=1}^{n1} \left( \alpha_{i,k} \cdot \left( \frac{x_{i,j} - \overline{X_{\omega_0,i}}}{\sqrt{D_{\omega_0,i}}} \right)^2 \right)}{\sum_{i=1}^n \alpha_{i,k}}, \quad (1)$$

где  $Y_{k,j}$  –  $j$ -е – значение  $k$ -го интегрального показателя;  $x_{i,j}$  –  $j$ -е значение  $i$ -го регистри-

руемого показателя у пациента  $j$ ,  $\overline{X_{\omega_0,i}}$  – среднее значение  $i$ -го частного показателя в базовом классе  $\omega_0$ ;  $D_{\omega_0,i}$  – дисперсия  $i$ -го регистрируемого показателя крови;  $\alpha_{i,k} \in [0, 1]$  – весовые коэффициенты, определяющие информационный вклад показателя  $x_i$  в формирование интегрального показателя  $Y_k$ .

Модели системных взаимодействий, синтезируемые алгоритмами МГУА, получают на обучающих выборках с последующей их проверкой на контрольных выборках. Причем в задачах медико-биологического профиля целесообразно объемы контрольных и обучающих выборок формировать по правилу «золотого сечения» [9].

На основании анализа различных подходов к процессам обучения классификации (распознавания образов) можно сделать вывод, что на будущее качество принятия решений влияют, с одной стороны, качественный и количественный составы обучающей выборки и, с другой стороны, качественный и количественный составы пространства информативных признаков. В свою очередь, обучающие выборки характеризуются такими показателями, как репрезентативность (принадлежность генеральной совокупности), объем и экспертное доверие. Признаковое пространство можно охарактеризовать статистическими показателями информативности, экспертным доверием к составу признаков и размерностью.

Качественные и количественные показатели, характеризующие обучающие выборки и пространство признаков, носят в основном эмпирический характер с явно выраженной нечеткостью определений. Исходя из этого, для описания используемых показателей с учетом сложившейся терминологии в области нечеткой логики принятия решений и теории уверенности для обозначения целостной характеристики обучающей выборки введем понятие меры доверия к обучающим способностям выборки (МДВ), а для обозначения классификационной возможности пространства признаков – меру доверия к признаковому пространству (МДП).

Для расчета этих показателей в работе предлагается использовать следующие две формулы:

$$\text{МДВ} = \frac{\alpha_1 \cdot \text{МДР} + \alpha_2 \cdot \text{МДО} + \alpha_3 \cdot \text{МДЭВ}}{\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3}; \quad (2)$$

$$\text{МДП} = \frac{\beta_1 \cdot \text{МДИ} + \beta_2 \cdot \text{МДЭП} + \beta_3 \cdot \text{МДК}}{\beta_1 + \beta_2 + \beta_3}; \quad (3)$$

где МДР – мера доверия к репрезентативности выборки; МДО – мера доверия к объему

выборки; МДЭВ – мера доверия экспертов к выборке; МДИ – мера доверия к информационной ценности признакового пространства; МДЭП – мера доверия экспертов к составу признаков; МДК – мера доверия к размерности (количеству) информативных признаков;  $\alpha_j, \beta_j$  – весовые коэффициенты, определяющие вклад указанных мер доверия в расчет МДВ и МДП соответственно.

Для определения перечисленных мер доверия могут использоваться экспертные оценки, статистические критерии Кульбака и Стьюдента, модифицированные формулы расчета объемов обучающей выборки (решение обратной задачи – по заданному объему выборки определить качество классификации как меру доверия к выборке) и т.д.

Учитывая, что составляющие МДВ и МДП дополняют друг друга в оценке классификационных возможностей медико-

биологических данных, общая мера классификационного доверия к данным МДД определяется выражением

$$\text{МДД} = \text{МДВ} + \text{МДП} - \text{МДП} \cdot \text{МДВ}. \quad (4)$$

Полученные значения мер МДД позволяют уточнять степень доверия к синтезируемым решающим правилам, поскольку учитывают не только работу самих классификационных правил, но и особенности тех данных, которые привлекаются для процессов обучения и контроля работы автоматизированной системы классификации.

В ходе реализации процессов обучения алгоритмы МГУА для каждого из исследуемых классов  $\omega_\ell$  состояний организма формируют системы математических моделей взаимосвязей между элементами признакового пространства и интегральных показателей вида

$$\begin{aligned} x_{\omega_\ell, i} &= F_{X\ell}(A_\ell; \{x_{\omega_\ell, j}\}, j=1, \dots, n1, j \neq i), \quad i=1, \dots, n1; \\ y_{\omega_\ell, k} &= F_{Y\ell}(B_\ell; \{y_{\omega_\ell, j}\}, j=1, \dots, n2, j \neq k), \quad k=1, \dots, n2; \\ y_{\omega_\ell, k} &= F_{XY\ell}(C_\ell; \{x_{\omega_\ell, j}\}, j=1, \dots, n1), \quad k=1, \dots, n2, \end{aligned} \quad (5)$$

где  $n_1, n_2$  – количество показателей во множествах  $X$  и  $Y$  соответственно;  $x_{\omega_\ell, i}, y_{\omega_\ell, k}$  – соответственно  $i$ -й показатель из множества  $X_{\omega_\ell}$  и  $k$ -й из множества  $Y_{\omega_\ell}$  по классам  $\omega_\ell$ ;  $A_\ell, B_\ell, C_\ell$  – вектора настраиваемых параметров по классам  $\omega_\ell$ , полученные в ходе синтеза моделей типа (5);  $F_{X\ell}, F_{Y\ell}, F_{XY\ell}$  – функционалы структурных моделей в классе.

Наличие систем моделей (5) позволяет строить диагностические простые нечеткие модели классификации путем расчета расстояний между измеренными и вычисленными значениями регистрируемых показателей. Схема принятия нечетких классификационных решений с использованием моделей (5) приведена на рисунке.

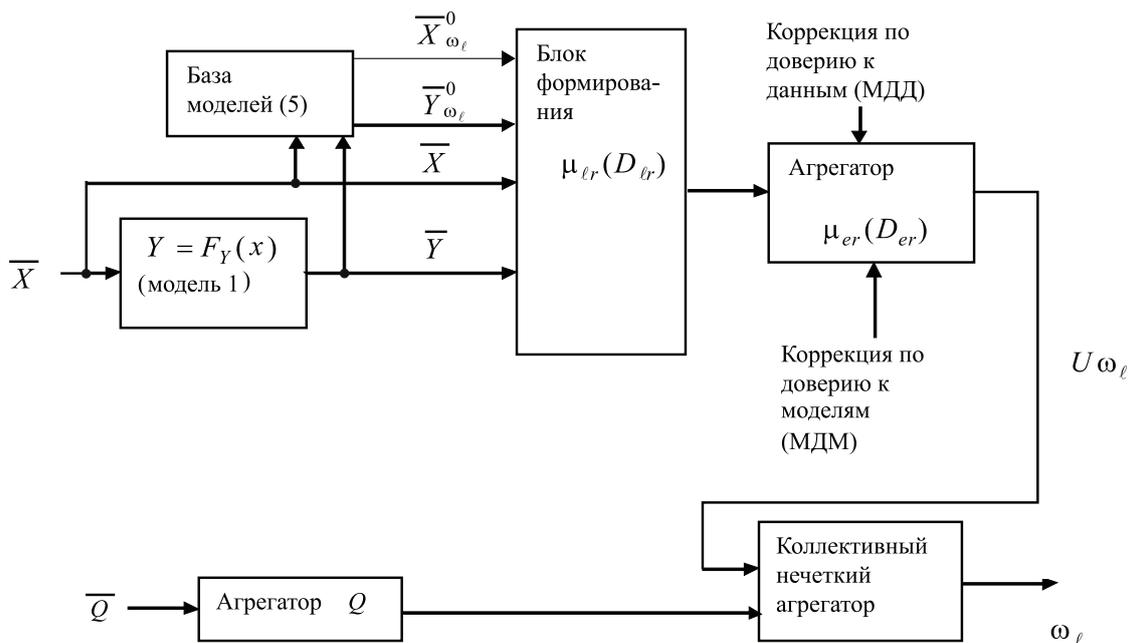


Схема алгоритма нечеткой классификации

В соответствии с этой моделью, используя расстояния между измеренными векторами  $\bar{X}, \bar{Y}$  и «модельными» в каждом из альтернативных классов  $\bar{X}_{\omega_i}^o, \bar{Y}_{\omega_i}^o$  значениями исследуемых параметров, как базовые переменные для функций принадлежности к классам состояний  $\omega_i - \mu_{lr}(D_{lr})$ , определяется набор  $r$  этих функций (блок формирования  $\mu_{lr}(D_{lr})$ ). Агрегация данных функций позволяет синтезировать решающие правила классификации по подпространствам признаков, информативность которых по классам  $\omega_i$  обеспечивается соответствующими моделями системных взаимосвязей.

В общем случае может существовать подпространство признаков, информативность которых не определяется соответствующими моделями взаимосвязей (подгруппа признаков  $Q = q_1, \dots, q_m$ ). Относительно данного признакового  $Q$  строятся свои коллективы нечетких моделей принятия решений (агрегатор  $Q$ ), которые являются составной частью финальных решающих правил (коллективный нечеткий агрегатор).

Математические модели типа (5) представляют собой приближительное описание исследуемых классов состояний  $\omega_i$ , и поэтому они характеризуются некоторой мерой доверия к ним, которые могут быть определены коэффициентом дискриминации  $R_{lr}^2$ . В соответствии с рекомендациями [2, 3] мера доверия к моделям каждого альтернативного класса в этом случае определяется выражением

$$\text{МДМ}_{lr} = R_{lr}^2.$$

Учитывая, что каждый из исследуемых классов представляется несколькими моделями, мера доверия к моделям для класса  $\omega_i$  определяется функцией

$$\text{МДМ}_i = 1 - \prod_{lr=1}^{Lr} (1 - \text{МДМ}_{lr}). \quad (6)$$

По всем исследуемым классам состояний мера доверия по всем моделям (5) определяется выражением

$$\text{МДМ} = \frac{\sum_{\ell=1}^L (\gamma_{\ell} \cdot \text{МДМ}_{\ell})}{\sum_{\ell=1}^L (\gamma_{\ell})}, \quad (7)$$

где  $Lr$  – количество уравнений (5) в классе  $\ell$ ;  $L$  – количество анализируемых классов состояний;  $\gamma_{\ell}$  – весовые коэффициенты, позволяющие учитывать «желаемые» доли для ошибок первого и второго рода по каждому из классов  $\omega_i$ .

При известных значениях  $\mu_{lr}(D_{lr})$ , полученных в ходе обучения уверенность в классификации  $\omega_i$  по всем функциям принадлежности этого класса может быть определена выражением

$$UM_{\omega_i} = \frac{1}{Lr} \sum_{lr=1}^{Lr} \mu_{lr}(D_{lr}), \quad (8)$$

С учетом (4) и (7) финальная уверенность в классификации  $U_{\omega_i}$  на выходе агрегатора  $\mu_{lr}(D_{lr})$  определяется выражением

$$U_{\omega_i} = \max(0, UM_{\omega_i} + \text{МДД} \cdot \text{МДМ} + \text{МДД} - 2). \quad (9)$$

Синтез моделей агрегатов  $Q$  и коллективного нечеткого агрегатора целесообразно выполнять, пользуясь рекомендациями [1, 4, 5, 10, 12, 13].

Экспертная оценка способов классификации вариантов протекания генитального герпеса позволила остановиться на следующей классификационной схеме:

$\omega_1$  – больные, у которых герпес клинически не обнаруживается (24 человека);

$\omega_2$  – больные с обнаруженными следами герпеса (35 человек);

$\omega_3$  – больные с обнаруженным герпесом (16 человек);

$\omega_4$  – больные с клинически наблюдаемым герпесом (49 человек);

$\omega_5$  – контрольная группа относительно здоровых людей без заболевания герпесом.

Характерной особенностью контрольной группы является то, что при отсутствии у них генитального герпеса они могут иметь заболевания со сходной симптоматикой, что может создавать картину «схожести» регистрируемых лабораторных показателей.

Разведочный анализ, проведенный в работе [9], позволил сформировать пространство информативных признаков в следующем составе:

X1 – Т-хелперы/индукторы CD3+4+ (процент);

X2 – Т-хелперы/индукторы CD3+4;

X3 – незрелые Т-лимфоциты CD3+4+8+;

X4 – подкласс цитолитических Т-лимфоцитов CD3+(16/56)+;

X5 – иммунорегуляторный коэффициент CD4+/CD8;

X6 – CD8+Т-лимфоциты (экспрессирующие рецепторы к IL2);

X7 – фенопик НК-клеток CD3-16+56- (низкая);

X8 – цитолитические CD8+ лимфоциты, содержащие перфорин;

X9 – иммуноглобулин M;

X10 – иммуноглобулин A;

X11 – осаждение в 3% ПЭГ;

X12 – лизис эритроцитов, покрытых антителами;

X13 – лизис интактных эритроцитов.

На репрезентативных обучающих выборках, используя алгоритмы МГУА для всех исследуемых классов состояний, были получены конкретные выражения типа (5), характеризующие внутрикласовые системные взаимосвязи:

Класс  $\omega_1$ :

$$X8 = 93,3 - 19,51X4;$$

$$X9 = 312,9 - 60,8X5.$$

Класс  $\omega_2$ :

$$X9 = 142,4 + 65,9X3.$$

Класс  $\omega_3$ :

$$X13 = 25,9 + 0,263X4.$$

Класс  $\omega_4$ :

$$X5 = 1,93 - 0,012X1;$$

$$X1 = 34,9 + 0,584(X13^2/X4^2).$$

Класс  $\omega_5$ :

$$X6 = 0,1X2 - 65;$$

$$X5 = 0,0455X4 + 2,35;$$

$$X5 = 0,0012X2 + 0,5;$$

$$X9 = -5 + 2X4^{1,5};$$

$$X1 = 0,083X6 + 35,4;$$

$$X8 = 12,6X4 + 64,7;$$

$$X3 = 0,003X2 - 1,53;$$

$$X2 = 813,5 + 0,142X1 \cdot X6;$$

$$X6 = 17,6 + 3,142 \cdot 10 - 5X2 \cdot X3 \cdot X9;$$

$$X1 = 49,25 - 556845 \cdot \left( \frac{\sqrt{X9}}{X2^2} \right);$$

$$X9 = 195,6 + 4643 \left( \frac{X3 \cdot \sqrt{X8}}{X1^2} \right);$$

$$X4 = 0,2 + 11 \cdot X8 \cdot \sqrt{\frac{X8}{X9 \cdot X1}}.$$

Анализ результатов идентификации математических моделей, отражающих взаимосвязи между анализируемыми информативными показателями в процессе развития заболевания, показывает, что [9]:

1. Для класса  $\omega_1$  специфичны линейные обратные зависимости между характеристиками X8 – X4 и X9 – X5. Т.е. в этом классе цитолитические CD8+ лимфоциты, содержащие перфорин и иммуноглобулин, снижаются по мере роста иммунорегуляторного коэффициента CD4+/CD8+. Это говорит о том, что первичная стадия заболевания характеризуется определенным уменьшением иммунного ответа организма на возможность развития заболевания в дальнейшем – соответствующей реакцией определенной физиологической системы, которая «готовится» для адекватного иммунного ответа.

2. Для класса  $\omega_2$  специфичны связи между характеристиками – эта связь прямо пропорциональна. Т.е. увеличение концентрации незрелых Т-лимфоцитов CD4+8 коррелирует с ростом иммуноглобулина M, что говорит о том, что начальная стадия развития заболевания герпесом отражается реакцией возбуждения формирования лимфоцитов на фоне адекватной реакции организма путем повышения иммунитета, отражаемого ростом концентрации иммуноглобулиновых показателей.

3. Для класса  $\omega_3$  специфичны связи между характеристиками X13 – X4 – связь – прямо пропорциональная: рост подкласса цитолитических Т-лимфоцитов CD3+(16/56)+ коррелирует с ростом лизиса интактных эритроцитов.

4. Класс  $\omega_4$  характеризуется ростом специфичных математических моделей (как линейного, так и нелинейного характеров). Т.е. наблюдается «смена» функционального состояния, характеризующаяся резким изменением «функциональных связей между элементами системы». Это позволяет, с точки зрения распознавания образов, выбрать данную группу в качестве «базовой» при дальнейшей классификации. Что касается описания полученных идентифицированных моделей, то здесь можно сделать следующие выводы:

– наблюдаются линейные регрессии – Т-хелперы/индукторы CD3+4+ (процент) и незрелые Т-лимфоциты CD3+4+8+ (отрицательная регрессия), – НК-клетки CD3-16+/56+ (положительная), иммунорегуляторный коэффициент CD4+/CD8+ (отрицательная). Это говорит о наличии стабилизирующей обратной отрицательной связи, вызывающей рост количества лимфоцитов в случае снижения иммунитета;

– наблюдается положительная линейная регрессия между подклассом цитолитических Т-лимфоцитов CD3+(16/56)+ и фенотипом NK-клеток CD3-16+56- (умеренная). Это говорит об одновременном росте количества указанных клеток в процессе иммунного ответа в рассматриваемом заболевании;

– наблюдается отрицательная линейная регрессия между иммунорегуляторным коэффициентом CD4+/CD8+ и цитолитическими CD8+ лимфоцитами, содержащий перфорин, а также с иммуноглобулином М. Это говорит о росте иммунной реакции в случае снижения концентрации лимфоцитов (их гибели, например) или уменьшении концентрации антител в процессе первичного иммунного ответа (возможно, данная «нетипичная» ситуация является особенностью заболевания – несмотря на рост количества лимфоцитов и иммуноглобулина М – самого крупного из антител – иммунитет не повышается);

– нелинейные (мультипликативные) регрессионные математические модели позволяют сделать следующий вывод: значение показателя Т-хелперы/индукторы CD3+4 (процент) прямо пропорционально частному отношению квадрата количества лизис интактных эритроцитов к кубу количества цитолитических Т-лимфоцитов CD3+(16/56)+. Идентифицированная зависимость может отражать некоторый физиологический закон или закономерность и являться полезной моделью при анализе заболевания.

Это говорит о том, что синтез Т-хелперов во многом определяется квадратом отношения эритроцитов (перенос кислорода и транспорт диоксида углерода) к лимфоцитам (гуморальный иммунитет). Указанный закон формулируется следующим образом: относительная концентрация Т-хелперов/индукторов, несущих CD3+4 при заболевании герпесом, прямо пропорциональна квадрату отношения количества красных кровяных тел к белым.

Наиболее специфичными для класса  $\omega_5$  являются корреляционные связи: X2 с X3, X5 и X6, а X4 с X5, X8 и X6.

Тем самым можно предположить, что показателями, характеризующими функционирование системообразующего фактора иммунной системы у людей, не болеющих герпесом (класс  $\omega_5$ ), являются X<sub>2</sub> – Т-хелперы/индукторы и X<sub>4</sub> – подкласс цитолитических Т-лимфоцитов. Первые коррелируют с концентрациями Т-лимфоцитов и величиной иммунорегуляторного коэффициента, Вторые – с концентрацией лимфоцитов, иммуноглобулина М и величиной иммунорегуляторного коэффициента. Таким образом, можно говорить о том, что у людей, не больных герпесом, наблюдается

взаимосвязь системообразующих показателей, отраженная значениями иммунорегуляторного коэффициента CD4+/CD8+ (X<sub>5</sub>).

Математические модели, полученные самоорганизационными алгоритмами структурно-параметрической идентификации, позволяют сделать следующие выводы для «здоровых» людей (класс  $\omega_5$ ):

1. Концентрация Т-хелперов/индукторов, несущих CD3+4, прямо пропорциональна произведению процентной доли данного показателя и концентрации CD+ Т-лимфоцитов (экспрессирующих рецепторы), которые, в отличие от В-лимфоцитов, характеризуют не столько процесс образования антител, сколько определяют эффективность врожденного иммунитета. Обращает на себя внимание фундаментальное изменение взаимосвязи «дирижера иммунитета» в классах «Здоровые» ( $\omega_5$ ) и «Больные герпесом» ( $\omega_4$ ): в первом случае – отражается эффективность врожденного иммунитета, во втором – отношение концентраций красных и белых кровяных тел.

2. Концентрация Т-лимфоцитов прямо пропорциональна произведению концентраций Т-хелперов/индукторов, незрелых Т-лимфоцитов и иммуноглобулина – М. Таким образом, у людей, не болеющих герпесом, стабилизирующая состояние «здоровья» функциональная система старается поддерживать необходимую реакцию в случае уменьшения концентрации незрелых Т-лимфоцитов за счет увеличения концентрации крупных антител под «контролем» «дирижера иммунитета».

3. Концентрация цитолитических CD8+лимфоцитов, содержащих перфорин, прямо пропорциональна концентрации цитолитических Т-лимфоцитов, что подчеркивает одновременное действие соответствующих саморегуляционных механизмов, характеризующихся данными показателями, направленными на поддержание статуса «здоровья».

4. Концентрация иммуноглобулина М прямо пропорциональна произведению концентрации незрелых Т-лимфоцитов, корню квадратному из значения концентрации цитолитических лимфоцитов, содержащих перфорин, и обратно пропорциональна процентному значению концентрации Т-хелперов/индукторов. Таким образом, можно говорить о том, что у здорового человека выработка антител происходит одновременно (синхронно) с выработкой лимфоцитов под «управлением» «дирижера иммунитета, что способствует поддержанию уровня «здоровья».

5. В группе «здоровые» класс  $\omega_5$  наблюдается более увеличенное взаимодействие «дирижера иммунитета» – концентрации Т-хелперов/индукторов, несущих CD3+4 – чем в группе больных герпесом. Таким образом, можно сделать вывод, что ослабление

работы фактора, отражающегося в значениях данного показателя иммунной системы, приводит к развитию инфекционных заболеваний – в данном случае генитального герпеса.

По полученному набору моделей самоорганизации были, в соответствии с рекомендациями [4, 6, 8, 13], синтезированы наборы функций принадлежности  $\mu_{tr}(D_{tr})$  с их агрегацией по правилу (8). Проверка качества классификации, проведенная на репрезентативной контрольной выборке, показала, что их диагностическая эффективность не хуже 0,9, что является приемлемым для медицинской практики результатом.

### Список литературы

1. Самаха А.Б., Шевякин В.Н., Разумова К.В., Корневская С.Н. Использование интерактивных методов классификации для решения задач медицинского прогнозирования // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 1. – С. 33–37.
2. Иващенко А.Г. Долгосрочное прогнозирование и управление сложными системами. – М.: Техника, 1975. – 313 с.
3. Иващенко А.Г., Юрачковский, Ю.П. Моделирование сложных систем по экспериментальным данным. – М.: Радио и связь, 1987. – 118 с.
4. Корневский Н.А., Руцкой Р.В., Долженков С.Д. Метод прогнозирования и диагностики состояния здоровья на основе коллективов нечетких решающих правил // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12 – № 4. – С. 905–909.
5. Корневский Н.А. Синтез нечетких сетевых моделей обучаемых по структуре данных для медицинских экспертных систем / Н.А. Корневский, Р.А. Крупчатников, С.А. Горбатенко // Медицинская техника. – 2008. – № 2. – С. 18–24.
6. Корневский Н.А., Дегтярев С.В., Серегин С.П., Новиков А.В. Интерактивный метод классификации в задачах медицинской диагностики // Медицинская техника. – 2013. – № 4. – С. 1–3.
7. Корневский Н.А. Метод синтеза гетерогенных нечетких правил для анализа и управления состоянием биотехнических систем. Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика // Медицинское приборостроение. – 2013. – № 2. – С. 99–103.
8. Корневский Н.А., Крупчатников Р.А., Аль-Касасbeh Р.Т. Теоретические основы биофизики акупунктуры с приложениями в медицине, психологии и экологии на основе нечетких сетевых моделей. – Старый Оскол: ТНТ, 2013. – 528 с.
9. Корневский Н.А. Использование информационных технологий для прогнозирования и диагностики инфекционных заболеваний (На примере генитального герпеса) / Н.А. Корневский, М.И. Лукашов, В.И. Серебровский, С.В. Дегтярев, А.А. Маслак. – Курск: Изд-во Курской государственной сельскохозяйственной академии, 2011. – 123 с.
10. Титов В.С. Оценка состояния здоровья человека с помощью нечетких гетерогенных правил / В.С. Титов, А.Г. Устинов, И.А. Ключиков, В.Н. Шевякин // Известия Юго-Западного государственного университета. – 2012. – № 1, часть 1. – С. 41–55.
11. Korenevskij N.A., Gorbatenko S.A., Krupchatnikov R.A., Lukashov M.I. Design of network-based fuzzy knowledge bases for medical decision-making support systems // Biomedical Engineering. – 2009. – № 4(43). – P. 187–190.
12. Shortliffe E.H. Computer-Based medical Consultations: MYSIN. – New York: American Elsevier, 1976.
13. Ustinov A., Boitsov A., Korenevskaja S., Khripina E. Intelligent medical systems with groups of fuzzy decision rules. 10 Russian-German conference on biomedical engineering (issue June 25–27 2014). – Saint Petersburg: Saint Petersburg State Electrotechnical University, 2014. – P. 90–92.

14. Zadeh L.A. Advances in Fuzzy Mathematics and Engineering: Fuzzy Sets and Fuzzy Information-Granulation Theory // Biomedical Engineering Normal University Press. – 2005.

### References

1. Samaha A.B., Shevjakin V.N., Razumova K.V., Korenevskaja S.N. Ispol'zovanie interaktivnykh metodov klassifikacii dlja reshenija zadach medicinskogo prognozirovaniya Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 1. pp. 33–37.
2. Ivahnenko A.G. Dolgosrochnoe prognozirovanie i upravlenie slozhnymi sistemami. M.: Tehnika, 1975. 313 p.
3. Ivahnenko, A.G., Jurachkovskij, Ju.P. Modelirovanie slozhnyh sistem po jeksperimental'nym dannym. M.: Radio i svjaz', 1987. 118 p.
4. Korenevskij N.A., Ruckoj R.V., Dolzhenkov S.D. Metod prognozirovaniya i diagnostiki sostojaniya zdorov'ja na osnove kollektivov nechetkih reshajushih pravil Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2013. T. 12 no. 4. pp. 905–909.
5. Korenevskij, N.A. Sintez nechetkih setevyh modelej obuchaemyh po strukture dannyh dlja medicinskih jekspernyh sistem N.A. Korenevskij, R.A. Krupchatnikov, S.A. Gorbatenko Medicinskaja tehnika. 2008. no. 2. pp. 18–24.
6. Korenevskij N.A., Degtjarev S.V., Seregin S.P., Novikov A.V. Interaktivnyj metod klassifikacii v zadachah medicinskoj diagnostiki Medicinskaja tehnika. 2013. no. 4. pp. 1–3.
7. Korenevskij N.A. Metod sinteza geterogennyh nechetkih pravil dlja analiza i upravlenija sostojaniem biotekhnicheskijh sistem. Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Upravlenie, vychislitel'naja tehnika, informatika. Medicinskoe priborostroenie. 2013. no. 2. pp. 99–103.
8. Korenevskij N.A., Krupchatnikov R.A., Al'-Kasasbeh R.T. Teoreticheskie osnovy biofiziki akupunktury s prilozhenijami v medicine, psihologii i jekologii na osnove nechetkih setevyh modelej. Staryj Oskol: TNT, 2013. 528 p.
9. Korenevskij N.A. Ispol'zovanie informacionnyh tehnologij dlja prognozirovaniya i diagnostiki infekcionnyh zabolevanij (Na primere genital'nogo gerpesa) / N.A. Korenevskij, M.I. Lukashov, V.I. Serebrovskij, S.V. Degtjarev, A.A. Maslak. Kursk. Izdatel'stvo Kurskoj gosudarstvennoj sel'skhozajstvennoj akademii, 2011. 123 p.
10. Titov V.S. Ocenka sostojaniya zdorov'ja cheloveka s pomoshh'ju nechetkih geterogennyh pravil V.S. Titov, A.G. Ustinov, I.A. Kljuchikov, V.N. Shevjakin Izvestija Jugo-Zapadnogo gosudarstvennogo universiteta. 2012. no. 1, chast' 1. pp. 41–55.
11. Korenevskij, N.A., S.A. Gorbatenko, R.A. Krupchatnikov and M.I. Lukashov, 2009. Design of network-based fuzzy knowledge bases for medical decision-making support systems. Biomedical Engineering, 4(43): 187–190.
12. Shortliffe E.H. Computer-Based medical Consultations: MYSIN, New York: American Elsevier, 1976.
13. Ustinov A., Boitsov A., Korenevskaja S. Khripina E., 2014. Intelligent medical systems with groups of fuzzy decision rules. 10 Russian-German conference on biomedical engineering (issue June 25–27 2014), Saint Petersburg: Saint Petersburg State Electrotechnical University, pp: 90–92.
14. Zadeh L.A. Advances in Fuzzy Mathematics and Engineering: Fuzzy Sets and Fuzzy Information-Granulation Theory. Biomedical Engineering Normal University Press. 2005.

### Рецензенты:

Егошина И.Л., д.т.н., доцент, профессор кафедры радиотехнических и медико-биологических систем, Поволжский государственный технологический университет, г. Йошкар-ола;

Коровин Е.Н., д.т.н., профессор кафедры системного анализа и управления в медицинских системах, Воронежский государственный технический университет, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 578.832.1

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ИММУНОЭПИТОПНЫЙ АНАЛИЗ НУКЛЕОПРОТЕИНОВ СОВРЕМЕННЫХ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВИРУСОВ ГРИППА А И ДОНОРА АТТЕНУАЦИИ А/ЛЕНИНГРАД/134/17/57 (H2N2) ДЛЯ ЖИВОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ

**Кореньков Д.А., Исакова-Сивак И.Н., Кузнецова В.А., Лосев И.В.,  
Руденко Л.Г., Найхин А.Н.**

*ФГБУ «НИИ Экспериментальной медицины» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург, e-mail: d.korenkov@gmail.com*

Вакцинные штаммы для живой гриппозной вакцины (ЖГВ) готовятся методом генетической реассортации актуальных циркулирующих вирусов с безвредным для человека донором аттенуации. В состав вакцинного штамма переходят поверхностные антигены от эпидемического вируса, а гены, кодирующие внутренние и неструктурные белки вириона, – от донора аттенуации. Иммунизация ЖГВ вызывает формирование не только гуморального, но и клеточного иммунного ответа, наиболее важным звеном которого является индукция вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) к внутреннему белку вириона – нуклеопротеину (НР). Ввиду того, что донор аттенуации для ЖГВ типа А – штамм А/Ленинград/134/17/57 (Лен/17) – происходит от вируса, выделенного в 1957 году, представлялось необходимым оценить, будут ли ЦТЛ, специфичные к НР белку вируса Лен/17, распознавать нуклеопротеины современных вирусов гриппа А. Мы провели иммуноэпитопный анализ *in silico* НР белков 757 штаммов вируса гриппа А подтипов H1N1 и H3N2, выделенных в 2009–2014 гг., в сравнении с донором аттенуации Лен/17, и показали, что большая часть предсказанных иммунодоминантных ЦТЛ-эпитопов НР белка вируса Лен/17 отсутствует у подавляющего большинства циркулирующих вирусов гриппа. Полученные данные указывают на необходимость включения в вакцинные штаммы ЖГВ НР гена от актуальных вирусов гриппа либо проведения точечного мутагенеза НР белка вируса Лен/17 с целью включения основных иммунодоминантных ЦТЛ-эпитопов современных вирусов.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, иммунодоминантный эпитоп, цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), нуклеопротеин, живая гриппозная вакцина

## COMPARATIVE IMMUNE EPITOPE ANALYSIS OF NUCLEOPROTEINS OF CURRENTLY CIRCULATING INFLUENZA A VIRUSES AND MASTER DONOR VIRUS A/LENINGRAD/134/17/57 (H2N2) FOR LIVE ATTENUATED INFLUENZA VACCINE

**Korenkov D.A., Isakova-Sivak I.N., Kuznetsova V.A., Losev I.V.,  
Rudenko L.G., Naykhin A.N.**

*Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, e-mail: d.korenkov@gmail.com*

Vaccine strains for live attenuated influenza vaccine (LAIV) are prepared by genetic reassortment of currently circulating viruses with attenuated master donor virus (MDV). Genome of LAIV reassortants is composed of genes coding for surface glycoproteins from wild-type influenza viruses and genes encoding internal and non-structural proteins of the virion from the MDV. Immunization LAIV induces both humoral and cell-mediated immune response (CMI). CMI is mostly driven by the induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) to an internal virion protein – nucleoprotein (NP). Since MDV for type A LAIV – A/Leningrad/134/17/57 (Len/17) – originates from virus isolated in 1957, it seems necessary to evaluate whether the CTLs specific for NP protein of Len/17 will recognize NP protein of wild-type viruses. We conducted *in silico* immune epitope conservancy analysis of NP proteins of 757 influenza A strains (H1N1 and H3N2) isolated in 2009–2014, compared with the MDV. Here we demonstrate that most of the predicted immunodominant CTL epitopes of Len/17 NP protein is missing in the vast majority of circulating influenza viruses. These findings highlight the need for the inclusion of NP gene from wild-type influenza viruses into LAIV genome. The other possibility is that the NP gene of Len/17 can be mutated to include the major immunodominant CTL epitopes of circulating influenza viruses.

**Keywords:** influenza virus, immunodominant epitope, cytotoxic T lymphocytes (CTL), nucleoprotein, live attenuated influenza vaccine

Вирусы гриппа типа А являются высококонтагиозными респираторными патогенами, представляющими постоянную угрозу мировому сообществу. Ежегодные эпидемии гриппа вызывают от 3 до 5 миллионов случаев тяжелых респираторных заболеваний, не менее 250 тысяч из которых заканчиваются летальным исходом. Наиболее эффективным средством борьбы с гриппом является вакцинация. В настоящее время

в практике здравоохранения применяется два вида гриппозных вакцин – инактивированные (ИГВ) и живые холодоадаптированные реассортантные (ЖГВ).

Иммунизация при помощи ИГВ приводит к формированию мощного гуморального иммунного ответа к поверхностным антигенам вируса гриппа – гемагглютинину (НА) и нейраминидазе (НА). Однако такой иммунный ответ является узкоспе-

цифичным, т.е. неспособным защитить привитого от дрейфовых вариантов вируса гриппа. В отличие от ИГВ, иммунизация ЖГВ приводит к формированию широкого спектра иммунитета, включая индукцию местного (локального) иммунного ответа, а также стимуляцию CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [11]. Иммунитет, опосредованный ЦТЛ, является перекрестным к различным сероподтипам вируса гриппа А, поскольку эти клетки распознают консервативные участки вирусных белков. Таким образом обеспечивается перекрестная защита привитых от дрейфовых и даже пандемических вариантов вирусов гриппа А [9]. Основной мишенью для образования CD8<sup>+</sup> Т-клеток является молекула нуклеопротеина вируса гриппа А, содержащая наибольшее число эпитопов для ЦТЛ [7].

Вакцинные штаммы для ЖГВ готовятся путем реассортации генов дикого циркулирующего вируса гриппа А и холодаадаптированного донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57 (H2N2). В результате вакцинный штамм приобретает гены поверхностных белков (НА и NA) от дикого вируса, а вся часть генов внутренних белков, в том числе нуклеопротеина (NP) – от донора аттенуации [1]. Последние определяют безвредность (аттенуацию) ЖГВ. Однако донор аттенуации был получен из штамма 1957 года выделения и за более чем 50 лет нуклеопротеин циркулирующих вирусов мог значительно эволюционировать. Это несоответствие мог-

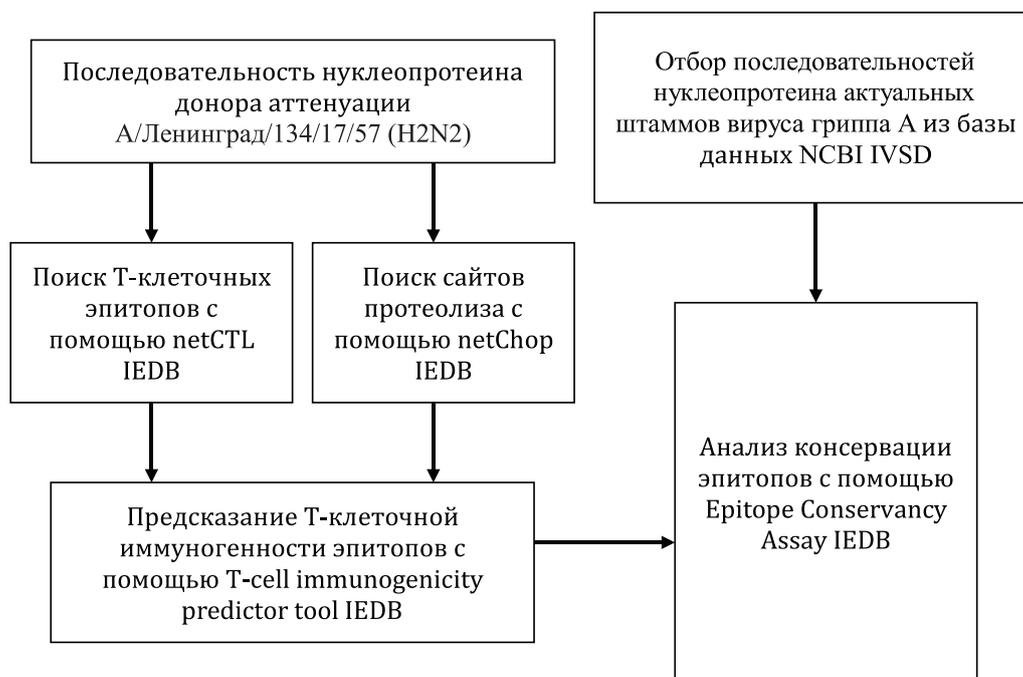
ло отразиться на антигенных свойствах современных вирусов и, как следствие, снижать спектр эффективности цитотоксического иммунитета у людей при вакцинации вирусом с антигенно устаревшим геном NP.

Цитотоксические Т-клетки распознают пептиды, представленные молекулами МНС с помощью Т-клеточного рецептора. Презентация вирусных пептидов в составе молекул МНС класса I обеспечивает элиминацию инфицированных клеток цитотоксическими CD8<sup>+</sup> Т-клетками. Эффективность презентации вирусного пептида (способности быть эпитопом) складывается из двух составляющих: процессинга пептидов в пути презентации с МНС молекулами I класса и иммуногенности комплекса пептид-МНС. Основанные на анализе процессинга и презентации пептидов математические модели предсказания иммунодоминантных эпитопов недавно стали доступны в базе данных The immune epitope database 3.0 (IEDB) [14].

**Целью настоящего исследования** явился сравнительный анализ *in silico* молекулярной эволюции ЦТЛ-иммуноэпитопов нуклеопротеина современных циркулирующих вирусов гриппа А (H1N1 и H3N2) в сравнении с донором аттенуации А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) – Лен/17.

#### Материалы и методы исследования

Алгоритм настоящего исследования приведен на рисунке. Анализ данных проводился в несколько этапов, описание которых приведено ниже.



Алгоритм проведения *in silico* анализа консервации (консервативности) иммуногенных Т-клеточных МНС-I эпитопов нуклеопротеина в актуальных циркулирующих штаммах вируса гриппа А. NCBI IVSD – NCBI Influenza Virus Sequence Database, IEDB – The immune epitope database

**Отбор последовательностей нуклеопротеина актуальных штаммов вируса гриппа А** проводили с помощью базы данных NCBI Influenza Virus Sequence Database [2]. Отбирали уникальные полные белковые последовательности нуклеопротеина вируса гриппа А подтипов H1N1 и H3N2, выделенных повсеместно от человека с 2009 года по настоящее время (октябрь 2014). Из поиска были исключены лабораторные штаммы. После выравнивания алгоритмом CrustalO [13] и проверки на отсутствие полной гомологии было получено 757 уникальных последовательностей (табл. 1). Последовательность нуклеопротеина Лен/17 была получена из локальной базы данных отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБУ НИИЭМ СЗО РАМН [8]

**Таблица 1**  
Объем выборки изолятов вируса гриппа А в проводимом исследовании

Год выделения	Количество исследуемых нуклеопротеиновых последовательностей вирусов гриппа А серотипов	
	H1N1	H3N2
2009	367	57
2010	65	37
2011	44	39
2012	10	40
2013	31	46
2014	20	1

**Поиск Т-клеточных эпитопов** проводили в базе данных иммуноэпитопов IEDB с помощью алгоритма предсказания ЦТЛ-эпитопов netCTL [10]. Параметры вклада С-концевого протеолиза, эффективности транспорта ТАР (Transporter associated with antigen processing), порога отбора эпитопов были 0,15; 0,05 и 0,75, соответственно. Картирование эпитопов на последовательности вакцинного штамма вируса гриппа А Лен/17 производилось с помощью алгоритма выравнивания CrustalO в программе Jalview 2.8.1.

**Предсказание Т-клеточной иммуногенности эпитопов** проводили в базе данных иммуноэпитопов IEDB с помощью алгоритма T cell class I pMHC immunogenicity predictor [5]. Маскирование пептидов было проведено по 1, 2 и С-концевой аминокислотам. Эпитопы с баллом иммуногенности больше 0 (средний балл для неиммуногенных пептидов [5]) были отобраны для дальнейшего анализа

**Поиск сайтов протеолиза нуклеопротеина** проводили в базе данных иммуноэпитопов IEDB с помощью алгоритма протеосомного процессинга пептидов netChop [12]. Использовали метод анализа С-концевого протеолиза 3.0 с порогом 0,5.

**Анализ консервации эпитопов** проводили в базе данных иммуноэпитопов The immune epitope database (IEDB) 3.0 с помощью алгоритма epitope Conservancy Analysis [4] в режиме оценки линейных эпитопов с порогом идентичности последовательности не менее 100%. Идентичные последовательности удалялись перед анализом. Консервация эпитопа выражалась в виде процента штаммов с полностью гомологичными ему последовательностями относительно всей исследуемой выборки вирусов гриппа А.

## Результаты исследования и их обсуждение

При поиске Т-клеточных эпитопов в последовательности нуклеопротеина вируса гриппа Лен/17 было выявлено 210 9-мерных эпитопов для двенадцати HLA супертипов класса I (A1, A2, A3, A24, A26, B8, B27, B39, B44, B58, B62). Около половины эпитопов (103/210) были уникальными и связывались с молекулами HLA не более одного супертипа. После объединения общих эпитопов для нескольких HLA-супертипов были получены 138 уникальных последовательностей. Далее список из 138 эпитопов был ограничен теми, которые проходили проверку теста предсказания иммуногенности Т-клеточных эпитопов. Доля иммуногенных эпитопов составила 49% (68/138). Для исключения эпитопов с высоким риском протеолиза при протеосомном процессинге нуклеопротеина, из 68 были отобраны эпитопы не более чем с 1 предсказанным сайтом протеолиза. Доля эпитопов нуклеопротеина Лен/17, прошедших эту проверку, составила 26% (18/68). Таким образом, с помощью применённого алгоритма (рисунок) были отобраны 18 из 210 проанализированных эпитопов, которые отвечали критериям ЦТЛ-иммуногенности и малой вероятностью протеолиза.

В табл. 2 представлены результаты анализа консервации иммуногенных эпитопов Лен/17. Анализ консервации позволяет оценить долю вирусов из исследуемой выборки, несущих в нуклеопротеине полностью гомологичные Лен/17 эпитопы (далее процент консервации). Из данных табл. 2 видно, что лишь 8 из 18 отобранных эпитопов (44,4%) были высококонсервативны, т.е. сохранялись в большинстве исследуемых нуклеопротеинов вируса гриппа А (90% и более штаммов с идентичными последовательностями). Тогда как остальные 10 иммуногенных эпитопов были идентичны лишь у 4–33% современных циркулирующих вирусов гриппа А. Такая вариация в степени консервативности этих эпитопов говорит о различных механизмах селективного действия на вирусы. Опираясь на полученные данные, можно говорить о двух типах отбора иммуногенных ЦТЛ-эпитопов. В первую группу эпитопов входят высококонсервативные последовательности (с процентом консервации более 90%), во вторую – низкоконсервативные последовательности (с консервацией 4–33%). Оценка влияния отбора на эпитопы требует проверки и может быть установлена с помощью алгоритмов оценки молекулярной эволюции [6].

Таблица 2

Консервативность ЦТЛ-эпитопов нуклеопротеина (NP) донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) по отношению к современным штаммам вирусов гриппа А (H1N1 и H3N2)

Эпитопы NP вируса гриппа А/Ленинград/134/17/57 (H2N2)				Консервация Т-клеточных эпитопов NP в штаммах вируса гриппа А 2009–2014 гг., %	Предсказание Т-клеточной иммуногенности эпитопа, баллы	Количество вероятных сайтов протеолиза
Номер эпитопа	Позиция на транскрипте NP	Связывающий эпитоп HLA-супертип	Аминокислотная последовательность			
84, 136	198–206	A24, B27	KRGINDRNF	98,6%	0,20	1
177	199–207	B58	RGINDRNF	98,6%	0,17	1
31	200–208	A3	GINDRNFWR	98,4%	0,29	1
141	174–182	B27	RRSGAAGAA	98,4%	0,11	1
38	317–325	A3	RPNENPAHK	97,9%	0,13	1
138, 142	245–253	B27, B39	SRNPGNAEI	97,8%	0,11	1
52	66–74	A3	MVLSAFDER	97,4%	0,06	1
11	250–258	A1	NAEIEDLIF	92,9%	0,35	1
167	114–122	B44	EEIRRIWRQ	33,0%	0,49	1
50, 165	23–31	A3, B44	TEIRASVGK	27,7%	0,03	1
100	439–447	A26	DMRAEIIRM	27,6%	0,42	0
51	438–446	A3	SDMRAEIIR	27,6%	0,32	1
49	30–38	A3	GKMIDGIGR	27,0%	0,26	1
119	276–284	B8	LPACVYGPA	5,8%	0,02	1
159	17–25	B44	GERQNATEI	4,9%	0,02	1
145	125–133	B39	NGDDATAGL	4,4%	0,16	1
89, 206	211–219	A26, B62	NGRKTRIAY	4,2%	0,02	1
134	213–221	B27	RKTRIAYER	4,0%	0,29	1

Более того, в штаммах с отсутствием полностью гомологичных исследуемым эпитопам последовательностей совпадало от 5 до 8 аминокислотных остатков в 9-мерных пептидах. Замена даже одной аминокислоты может кардинально изменять иммуногенность пептида [3].

Важно отметить, что из семи наиболее иммуногенных эпитопов нуклеопротеина вируса Лен/17 (с уровнем предсказанной иммуногенности выше 0,2) лишь два эпитопа (NP<sub>250-258</sub> и NP<sub>200-208</sub>) встречались у большинства циркулирующих штаммов вируса гриппа А (92–98%). Остальные 5 иммуногенных эпитопов нуклеопротеина Лен/17 (114–122, 439–447, 438–446, 213–221 и 30–38) встречались только у 4–33% современных вирусов.

Эти данные свидетельствуют о том, что ЦТЛ иммунный ответ, индуцированный вакцинацией штаммами ЖГВ, содержащими ген NP от вируса Лен/17, может быть направлен на 8 из 18 эпитопов (или на 2 из 7 высокоиммуногенных эпитопов) против инфекции актуальными вирусами гриппа А, что может сказаться на выраженности и спектре действия вирус-специфичного ЦТЛ иммунитета.

Устранить указанный недостаток современных штаммов ЖГВ можно двумя способами: первое – переносить в геном вакцин-

ных штаммов ЖГВ, помимо поверхностных антигенов современных циркулирующих вирусов гриппа А, также и их NP ген. Второе – выявить аминокислотные остатки в NP белке донора аттенуации Лен/17, отличающиеся от циркулирующих штаммов вируса гриппа А и находящиеся в иммунодоминантных ЦТЛ-эпитопах последних. Точечный мутагенез таких аминокислот с помощью методов обратной генетики позволит создавать вакцинные штаммы ЖГВ с актуальным набором иммунодоминантных эпитопов в их нуклеопротеине.

#### Заключение

С помощью математических моделей было предсказано наличие иммуногенных Т-клеточных эпитопов в нуклеопротеине донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57 (H2N2), презентруемых в составе молекул МНС класса I. При анализе консервации показано, что больше половины этих эпитопов отсутствует у подавляющего числа современных вирусов гриппа А подтипов H1N1 и H3N2, циркулирующих с 2009 года. Эти данные свидетельствуют о возможном недостаточном широком спектре цитотоксических вирус-специфичных Т-клеток индуцированных ЖГВ для защиты от актуальных

вирусов гриппа А. Обнаруженные эпитопы могут быть использованы в качестве перспективных мишеней для создания обратнo-генетических вакцининдуцирующих широкий перекрестный цитотоксический Т-клеточный иммунитет против актуальных штаммов на основе донора аттенуации А/Ленинград/134/17/57.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского Научного Фонда № 14-15-00034.*

#### Список литературы

1. Aleksandrova G.I. [Use of the genetic recombination method for obtaining vaccinal strains of the influenza virus] // *Vopr Virusol.* – 1977. № 4. – С. 387–95.
2. Bao Y., Bolotov P., Dermovoy D., Kiryutin B., Zaslavsky L., Tatusova T., Ostell J., Lipman D. The influenza virus resource at the National Center for Biotechnology Information // *J Virol.* – 2008. – Т. 82, № 2. – С. 596–601.
3. Berkhoff E. G.M., Geelhoed-Mieras M.M., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D. M. E., Rimmelzwaan G.F. Assessment of the extent of variation in influenza A virus cytotoxic T-lymphocyte epitopes by using virus-specific CD8+ T-cell clones // *Journal of General Virology.* – 2007. – Т. 88, № 2. – С. 530–535.
4. Bui H.H., Sidney J., Li W., Füsseder N., Sette A. Development of an epitope conservancy analysis tool to facilitate the design of epitope-based diagnostics and vaccines // *BMC Bioinformatics.* – 2007. – Т. 8. – С. 361.
5. Calis J.J., Maybeno M., Greenbaum J.A., Weiskopf D., De Silva A.D., Sette A., Kesmir C., Peters B. Properties of MHC class I presented peptides that enhance immunogenicity // *PLoS Comput Biol.* – 2013. – Т. 9, № 10. – С. e1003266.
6. Delpont W., Poon A. F.Y., Frost S.D.W., Kosakovsky Pond S.L. Datamonkey 2010: a suite of phylogenetic analysis tools for evolutionary biology // *Bioinformatics.* – 2010. – Т. 26, № 19. – С. 2455–2457.
7. Grant E., Wu C., Chan K.F., Eckle S., Bharadwaj M., Zou Q.M., Kedzierska K., Chen W. Nucleoprotein of influenza A virus is a major target of immunodominant CD8+ T-cell responses // *Immunol Cell Biol.* – 2013. – Т. 91, № 2. – С. 184–94.
8. Isakova-Sivak I., Chen L.M., Matsuoka Y., Voeten J.T., Kiseleva I., Heldens J.G., den Bosch H., Klimov A., Rudenko L., Cox N.J., Donis R.O. Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) // *Virology.* – 2011. – Т. 412, № 2. – С. 297–305.
9. Kreijtz J.H., de Mutsert G., van Baalen C.A., Fouchier R.A., Osterhaus A. D., Rimmelzwaan G. F. Cross-recognition of avian H5N1 influenza virus by human cytotoxic T-lymphocyte populations directed to human influenza A virus // *J Virol.* – 2008. – Т. 82, № 11. – С. 5161–6.
10. Larsen M.V., Lundegaard C., Lamberth K., Buus S., Lund O., Nielsen M. Large-scale validation of methods for cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction // *BMC Bioinformatics.* – 2007. – Т. 8. – С. 424.
11. Naikhin A.N., Donina S.A., Petukhova G.D., Korenkov E.M., Doroshenko E.M., Grigor'eva E.P., Suvorova M.A., Rudenko L.G. [Humoral and cell-mediated immune responses in humans to the A/California/07/2009 (H1N1) virus, A(H1N1) pdm2009] // *Vopr Virusol.* – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 38–42.
12. Nielsen M., Lundegaard C., Lund O., Kesmir C. The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage // *Immunogenetics.* – 2005. – Т. 57, № 1–2. – С. 33–41.
13. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega / Sievers F., Wilm A., Dineen D., Gibson T.J., Karplus K., Li W., Lopez R., McWilliam H., Remmert M., Söding J., Thompson J.D., Higgins D.G., 2011. – Т. 1.
14. Vita R., Overton J.A., Greenbaum J.A., Ponomarenko J., Clark J.D., Cantrell J.R., Wheeler D.K., Gabbard J.L., Hix D., Sette A., Peters B. The immune epitope database (IEDB) 3.0 // *Nucleic Acids Res.* – 2014.10.1093/nar/gku938.

#### References

1. Aleksandrova G.I. [Use of the genetic recombination method for obtaining vaccinal strains of the influenza virus] *Vopr Virusol.* 1977. no. 4. pp. 387–95.
2. Bao Y., Bolotov P., Dermovoy D., Kiryutin B., Zaslavsky L., Tatusova T., Ostell J., Lipman D. The influenza virus resource at the National Center for Biotechnology Information *J Virol.* 2008. V. 82, no. 2. pp. 596–601.
3. Berkhoff E. G.M., Geelhoed-Mieras M.M., Fouchier R.A.M., Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F. Assessment of the extent of variation in influenza A virus cytotoxic T-lymphocyte epitopes by using virus-specific CD8+ T-cell clones *Journal of General Virology.* 2007. Vol. 88, no. 2. pp. 530–535.
4. Bui H.H., Sidney J., Li W., Füsseder N., Sette A. Development of an epitope conservancy analysis tool to facilitate the design of epitope-based diagnostics and vaccines *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. pp. 361.
5. Calis J.J., Maybeno M., Greenbaum J.A., Weiskopf D., De Silva A.D., Sette A., Kesmir C., Peters B. Properties of MHC class I presented peptides that enhance immunogenicity *PLoS Comput Biol.* 2013. Vol. 9, no. 10. pp. e1003266.
6. Delpont W., Poon A.F.Y., Frost S.D.W., Kosakovsky Pond S.L. Datamonkey 2010: a suite of phylogenetic analysis tools for evolutionary biology *Bioinformatics.* 2010. Vol. 26, no. 19. pp. 2455–2457.
7. Grant E., Wu C., Chan K.F., Eckle S., Bharadwaj M., Zou Q.M., Kedzierska K., Chen W. Nucleoprotein of influenza A virus is a major target of immunodominant CD8+ T-cell responses *Immunol Cell Biol.* 2013. Vol. 91, no. 2. pp. 184–94.
8. Isakova-Sivak I., Chen L.M., Matsuoka Y., Voeten J.T., Kiseleva I., Heldens J.G., den Bosch H., Klimov A., Rudenko L., Cox N.J., Donis R.O. Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) *Virology.* 2011. Vol. 412, no. 2. pp. 297–305.
9. Kreijtz J.H., de Mutsert G., van Baalen C.A., Fouchier R.A., Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G. F. Cross-recognition of avian H5N1 influenza virus by human cytotoxic T-lymphocyte populations directed to human influenza A virus *J Virol.* 2008. Vol. 82, no. 11. pp. 5161–6.
10. Larsen M.V., Lundegaard C., Lamberth K., Buus S., Lund O., Nielsen M. Large-scale validation of methods for cytotoxic T-lymphocyte epitope prediction *BMC Bioinformatics.* 2007. Vol. 8. pp. 424.
11. Naikhin A.N., Donina S.A., Petukhova G.D., Korenkov E.M., Doroshenko E.M., Grigor'eva E. P., Suvorova M. A., Rudenko L. G. [Humoral and cell-mediated immune responses in humans to the A/California/07/2009 (H1N1) virus, A(H1N1) pdm2009] *Vopr Virusol.* 2013. Vol. 58, no. 2. pp. 38–42.
12. Nielsen M., Lundegaard C., Lund O., Kesmir C. The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage *Immunogenetics.* 2005. Vol. 57, no. 1–2. pp. 33–41.
13. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega / Sievers F., Wilm A., Dineen D., Gibson T.J., Karplus K., Li W., Lopez R., McWilliam H., Remmert M., Söding J., Thompson J.D., Higgins D.G., 2011. – Т. 1.
14. Vita R., Overton J.A., Greenbaum J.A., Ponomarenko J., Clark J.D., Cantrell J.R., Wheeler D.K., Gabbard J.L., Hix D., Sette A., Peters B. The immune epitope database (IEDB) 3.0 *Nucleic Acids Res.* 2014.10.1093/nar/gku938.

#### Рецензенты:

Назаров П.Г., д.м.н., профессор, зав. отделом иммунологии, ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Кривицкая В.З., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов отдела биотехнологии, ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 616.12-008.1. 616-00

## РЕЗЕРВЫ АДАПТАЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

<sup>1,3</sup>Курникова И.А., <sup>2</sup>Кузнецова И.А., <sup>3</sup>Сулейменов Е.А.

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, e-mail: site@rudn.ru;

<sup>2</sup>Первая республиканская клиническая больница МЗ УР, Ижевск, e-mail: main@rkbl.udm.ru;

<sup>3</sup>ФГБУ «РНЦ Медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: rncvmik@inbox.ru

Проведен анализ состояния механизмов вегетативной регуляции и сохранности функциональных резервов на этапах нарушений углеводного обмена. К разряду значимых показателей, свидетельствующих о повышении риска формирования артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых осложнений, относятся: низкий уровень функциональных резервов, SDNN ниже нормальных значений, повышение ULF% и VLF%, увеличение индекса централизации более 3,3, скорости утреннего подъема АД более 10 мм рт.ст./ч. При низком уровне реабилитационного потенциала увеличиваются прогностические риски по ОНМК и ХСН. У больных с метаболическими нарушениями признаки вегетативной дисфункции наблюдаются с дебюта заболевания и сопровождают развитие процесса постоянно, причем у пациентов с низкими реабилитационными возможностями организма гипертония проявляется как резервный адаптационный механизм. Пациентов с низким уровнем реабилитационного потенциала рекомендовано выделять в группу риска раннего развития и ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** функциональные резервы организма, адаптация, реабилитационный потенциал, метаболический синдром, сахарный диабет, прогностические риски, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, вегетативная регуляция

## RESERVES OF ADAPTATION IN FORECASTING RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASE

<sup>1,3</sup>Kurnikova I.A., <sup>2</sup>Kuznetsova I.A., <sup>3</sup>Suleymenov Y.A.

<sup>1</sup>Peoples Friendship University of Russia, Moscow, e-mail: site@rudn.ru;

<sup>2</sup>First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, e-mail: main@rkbl.udm.ru;

<sup>3</sup>Russian scientific center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, e-mail: rncvmik@inbox.ru

We have done the analysis mechanisms of vegetative regulation and preservation of functional reserves in steps of carbohydrate metabolism disorders. To the category of important indicators show an increased risk of formation of hypertension and cardiovascular complications include low level of functional reserves, SDNN below the normal range, increased ULF% and VLF%, increase in the index of centralization of more than 3.3, morning rise in blood pressure more 10 mm Hg/h. At low levels of rehabilitation potential prognostic increase risks of stroke and heart failure. In patients with metabolic disorders symptoms of autonomic dysfunction observed with onset of the disease and is accompanied by the development of the process is constant, and in patients with low rehabilitation opportunities of an organism hypersympathicotonia manifested as a backup mechanism for adaptation. Patients with low rehabilitation potential is recommended to allocate at risk of early development and accelerated progression of cardiovascular complications.

**Keywords:** functional reserves of the organism, adaptation, rehabilitation potential, metabolic syndrome, diabetes, prognostic risk, cardiovascular disease, hypertension, autonomic regulation

Адаптация как медицинский термин, характеризующий функциональное состояние организма, используется с начала XX века. Длительное время изучение адаптации осуществлялось в рамках фундаментальных научных исследований [1, 2]. В клиническую практику теория адаптации пришла в связи с развитием в 70-е годы прошлого века научного направления – космической медицины [3, 4, 5]. Именно в этой области, когда по условиям эксперимента требовалось оценить не только текущее состояние организма, но и представить – как поведут себя основные регулирующие системы в меняющихся условиях внешней среды, зародились основы современного научного прогнозирования.

Адаптация – такая же функция живого организма, как дыхание, пищеварение, кровообращение и др., однако в течение многих лет оценка состояния индивидуальных резервов адаптации не находила применения в клинических исследованиях. Причин для этого несколько, но основная – в том, что в практике клинических научных исследований традиционно принято оценивать показатели, характеризующие степень нарушения или утраты функции органа или системы, а не сохранности их. Принципиальное изменение подхода отличает новое (экспертно-реабилитационное) направление в современной медицине, получившее на сегодняшний день

гораздо большее развитие за рубежом, чем в России [6].

С появлением реабилитационного направления появилось и сближение позиций западной (системно-диагностической) и восточной медицины, отличительной особенностью которой является диагностический подход с восприятием организма как единого целого. Как представителям отечественной научной школы нам ближе традиционный подход с клинико-морфологической и функциональной оценкой состояния отдельных систем организма, но также прогрессивным представляется и отношение к человеку как к сложной многоуровневой, но единой системе, традиционно принятое последователями восточной медицины. Адаптация как физиологическая функция, наиболее полно позволяет оценить состояние системных механизмов регуляции и обеспечить так называемый надсистемный и внезологический подход к исследованию человека.

Еще одна важная проблема для изучения резервов адаптации в клинических исследованиях – отсутствие до недавнего времени количественных критериев оценки, удовлетворяющих условиям доказательной медицины. Оценка резервов адаптации – базовая основа для определения сохранности реабилитационных механизмов. Внедрение в практику таких категорий оценки состояния организма, как реабилитационный потенциал (РП) и реабилитационный прогноз (РПр), – основных показателей экспертно-реабилитационной диагностики – сдерживается недостаточно объективным подходом к их определению (уровень экспертных оценок) [7]. Научное направление, получившее название экспертно-реабилитационная диагностика, в разработке которого и мы принимали участие в последние годы, на сегодняшний день уже располагает объективными количественными методами оценки реабилитационных резервов организма, которые и были положены в основу настоящего исследования.

**Цель работы** – клинико-функциональная оценка резервов адаптации, состояния регуляторных механизмов и реабилитационных возможностей организма в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с метаболическими нарушениями.

#### Материал и методы исследования

Обследовано 143 человека. На начало исследования у всех пациентов, несмотря на то, что 100% пациентов получали гипотензивную терапию, уровень нормального артериального давления (нормодипия) достигнут не был.

Были сформированы две группы наблюдения и 1 группа сравнения. Группа наблюдения «1» – пациенты с артериальной гипертонией (АГ) и нормальной массой тела (индекс массы тела – ИМТ < 25), средний возраст –  $49 \pm 1,9$  лет (19 чел.). Группа наблюдения «2» – пациенты с метаболическим синдромом (ИМТ > 25; индекс инсулинорезистентности НОМА > 2,5), средний возраст –  $50 \pm 1,7$  (35 чел.). Группа сравнения (группа 3) – 66 пациентов с диагностированным сахарным диабетом – СД 2 типа, условно распределенных в три подгруппы: «3а» – пациенты с СД 2 типа с АГ с ИМТ < 25; индекс НОМА < 2,5 (15 чел.), средний возраст –  $54 \pm 1,3$  лет; «3б» – пациенты с СД 2 типа с АГ с ИМТ > 25; индекс НОМА > 2,5 (44 чел.), средний возраст –  $52 \pm 0,6$  лет; «3в» – пациенты с СД 2 типа без сердечно-сосудистой патологии с ИМТ > 25; индекс НОМА > 2,5 (7 чел.), средний возраст –  $51 \pm 1,8$  лет. Дислипидемия на начало исследования была отмечена у всех больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Основная концептуальная идея исследования заключалась в том, чтобы проследить состояние адаптации у пациентов на этапах нарушений углеводного обмена, начиная с группы пациентов, которые не имели метаболических нарушений в качестве первопричины заболевания (группа 1). Далее, на доклиническом этапе первичной инсулинорезистентности (пациенты, имеющие абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемию, что в современной литературе чаще называют термином «метаболический синдром») (МС) – группа 2 и, наконец, на стадии клинически выраженных нарушений – манифестном сахарном диабете (группы 3б и 3в) (рис. 1). Группа 3а включала пациентов с СД и АГ, но с нормальной массой тела без явлений инсулинорезистентности на момент взятия под наблюдение (инсулин эндогенный на нижней границе нормы или ниже), т.е. служила группой сравнения для группы 1. Именно такой подход позволил нам оценить влияние метаболических нарушений непосредственно на состояние адаптационных механизмов и состояние резервов адаптации.

Критерии компенсации диабета и риск развития поздних осложнений сахарного диабета типа 2 определяли по критериям European Diabetes Policy Group. Оценка состояния вегетативной регуляции производилась методами суточного мониторинга ЭКГ и АД. Ведущим методом была оценка суточной variability сердечного ритма на системе «Валента», оснащенной программой для компьютерной обработки показателей спектрального анализа: TF, HF, LF, VLF, ULF, LF/HF, HF (%), LF (%), VLF(%), ULF(%), ИЦ и показателей временного анализа: SDNN, SDANN, рNN50. Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) проводился на системе «BP LAB» (Н. Новгород). Методика суточного мониторирования АД (СМАД) включала определение основных индексов: средние значения АД; оценка среднеинтегральных показателей; variability, индексов нагрузки давлением – индекс времени и индекс площади, степень ночного снижения АД (НСАД) для систолического и диастолического АД. Оценка показателей СМАД производилась по общепринятой методике – по усредненным величинам систолического, диастолического, среднего, пульсового АД и ЧСС за сутки, день и ночь, согласно классификации уровня гипертензии при проведении СМАД (по данным программы DABL®).

Диагноз автономной кардиальной нейропатии устанавливался с участием диабетолога и невролога

на основании клинических проявлений (нарушение в работе сердечно-сосудистой системы – постоянная тахикардия – слабая реакция на лекарственные препараты; снижение вариации R-R интервалов; ортостатическая гипотония), кардиоваскулярных тестов (оргопроба, проба с изометрической нагрузкой, по показаниям велоэргометрия).

Оценка реабилитационного потенциала (РП) и реабилитационного прогноза (РПр) производились методами определения: показателя адаптационного соответствия (ПАС) (патент на изобретение № 2342900 «Способ оценки функциональных резервов организма»). Пациентам с СД 2 типа и кардиальной автономной нейропатией вычислялся морфофункциональный индекс (МФИ) (патент на изобретение № 2344751 «Способ определения биологической составляющей реабилитационного по-

тenciала больных сахарным диабетом») с помощью автоматизированной оценки (свидетельства об официальной регистрации № 2007614560 и 2007613898). Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. версия 6.0, USA).

### Результаты исследования и их обсуждение

В представленных группах были выявлены значительные изменения вариабельности сердечного ритма у пациентов на разных этапах нарушений углеводного обмена. Достоверные изменения показателей выявлены в параметрах минимальной ЧСС днем и максимальной ЧСС ночью (табл. 1).

Таблица 1

Показатели динамики ЧСС в клинических группах

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения		
	1	2	3а	3б	3в
ЧСС д/мин	53,52 ± 2,94	62,95 ± 3,99	65,84 ± 3,30	68,02 ± 1,60	66,81 ± 3,65
Р	<b>p1 &lt; 0,001; p2 &lt; 0,001; p3 &lt; 0,05; p4 &lt; 0,001</b>				
ЧСС н/макс	105,19 ± 9,34	122,01 ± 6,95	94,87 ± 7,12	99,55 ± 3,02	115,83 ± 9,58
Р	<b>p1 &lt; 0,05; p2 &lt; 0,001; p3 = 0,056; p4 &lt; 0,001</b>				

Примечания: p1 – достоверность разницы в группах 1 и 3а; p2 – достоверность разницы в группах 2 и 3б; p3 – достоверность разницы в группах 2 и 3в; p4 – достоверность разницы в группах 1 и 2.

Наиболее низкие значения минимальной ЧСС днем (53,52 ± 2,94) и ночью (46,93 ± 1,84) наблюдались у пациентов 1 группы и позволяли характеризовать изменения у большинства наблюдаемых как синусовую брадикардию. Однако мы принимаем во внимание, что почти 70% пациентов этой группы получали β-блокаторы. Однако и пациенты с СД 2 типа препараты из группы β-блокаторов также принимали (метопролол), возможно, более высокий показатель ЧСС у пациентов с АГ на фоне сахарного диабета 2 типа обусловлен вегетативной автономной нейропатией, которая была выявлена у 69% пациентов. При анализе максимальных значений ЧСС ночью повышение показателя выявлено в группе 2. Достоверная разница максимальной ЧСС ночью у больных в группах 2 и 3б (p < 0,001) свидетельствует о большем напряжении регуляторных механизмов именно у больных с МС, т.е. на фоне инсулинорезистентности, но до манифестации СД 2 типа. У больных группы 3б наблюдался переход от краткосрочной адаптации к долговременной, и напряжение снижалось (ЧСС макс. ↓). По этому показателю разница была достоверна для групп 1 и 2 (p < 0,05), 1 и 3а (p < 0,001) (табл. 1).

Из показателей временного спектра отмечено снижение SDNN (день, ночь, сутки) ниже нормальных значений в группе 2 и значительное снижение в группах – 3а, 3б, 3в (ниже 50 мс), что свидетельствует о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений (рис. 1).

Значения SDANN у больных с метаболическим синдромом были достоверно ниже (p < 0,001) нормативных показателей, но менее значительно, чем у пациентов с СД 2 типа (3а, 3б, 3в). Это свидетельствует о постепенном снижении ВСР на этапах нарушений углеводного обмена. Показатель рNN50 был низким во всех исследуемых группах, подтверждая гиперсимпатикотонию, в том числе и у пациентов, не имеющих повышения АД (группа 3в) (рис. 1).

Анализ среднесуточных значений спектрального анализа выявил значительное повышение мощности волн ULF% у больных СД 2 типа: 3а – 41,5 ± 6,8%, 3б – 39,3 ± 4,2%, 3в – 49,2 ± 11,1%. Для сравнения – 1 группа – 22,3 ± 2,9%, 2 группа – 19,8 ± 3,1%, что свидетельствует о срыве адаптации и нарушении вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов СД 2 типа (p < 0,05). Однако мощность волн VLF (%), характеризующая активность высших вегетативных

центров и состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции, достоверно повышена в группах наблюдения 1 и 2 (1 группа –  $57,7 \pm 1,9\%$ , 2 группа –  $50,6 \pm 4,6\%$ ) с артериальной гипертонией, а не избыточной массой тела. Очевидно, что цена такой адаптации для организма очень высока и сопровождается активацией центральных механизмов регуляции и напряжением адаптационных резервов у пациентов этой группы. Однако, как показывают наши исследования, у паци-

ентов, получающих терапию, уже нет гиперсимпатикотонии (группы 1 и 2 – LF↓). Поэтому любое достаточно интенсивное воздействие (физического или психического плана) на организм пациентов 2 группы (метаболический синдром), находящихся в таком состоянии, может привести к срыву адаптации и манифестации СД 2 типа. Отмечена тенденция к снижению мощности LF% в сравнении с нормой в группах наблюдения (1 группа –  $8,5 \pm 3,4\%$ , 2 группа –  $11,9 \pm 4,7\%$ ) (рис. 2).

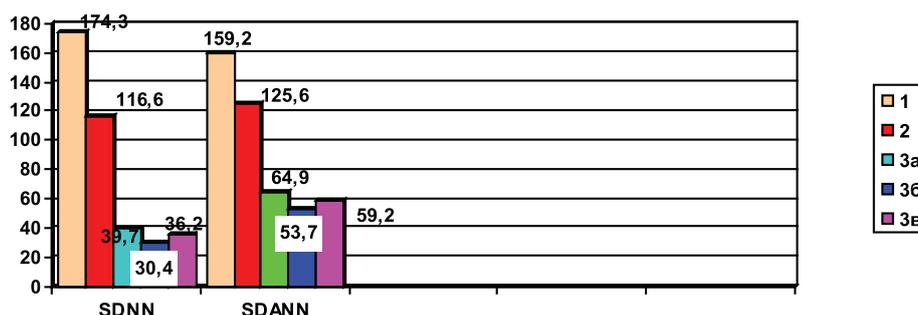


Рис. 1. Показатели временного спектра в клинических группах (сутки).

Примечания:  $p_1$  – достоверность разницы в группах 1 и 3а;  $p_2$  – достоверность разницы в группах 2 и 3б;  $p_3$  – достоверность разницы в группах 2 и 3в;  $p_4$  – достоверность разницы в группах 1 и 2.  
SDNN:  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ;  $p_3 < 0,001$ ;  $p_4 < 0,001$ ; SDANN:  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ;  $p_3 < 0,001$ ;  $p_4 < 0,001$

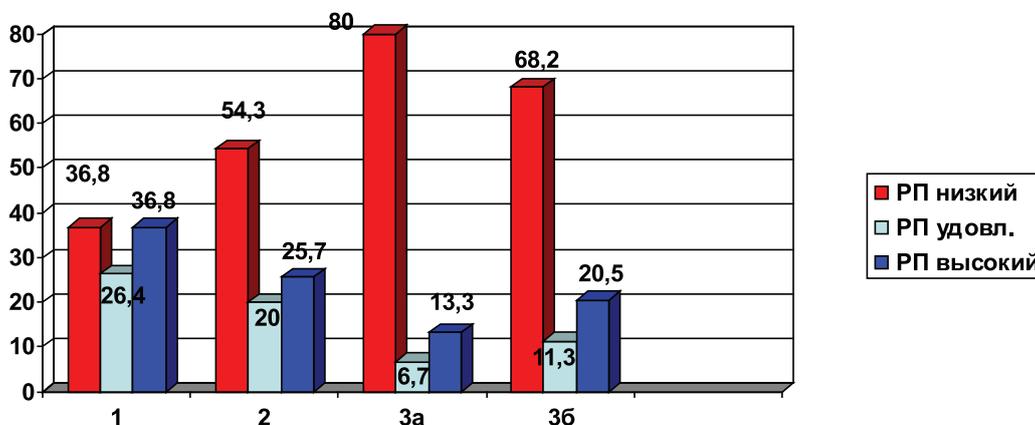


Рис. 2. Структура реабилитационных возможностей организма у больных с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистой патологией: РП (реабилитационный потенциал) для пациентов 1 и 2 групп определялся по ПАС; для 3 а, 3б – по МФИ

В 1 группе наблюдения выявлено снижение мощности HF%, дисбаланс волн LF и HF, что характерно для заболеваний сердечно-сосудистой системы ( $p < 0,05$ ). Уменьшение коэффициента вагосимпатического баланса LF/HF наблюдалось у больных с метаболическим синдромом ( $0,6 \pm 0,1$ ). Индекс централизации (ИЦ) оказался во всех группах выше нормальных значений. При этом выявлена достоверная

разница в группах 2 и 3б ( $p < 0,05$ ), подчеркивающая значение этапов нарушений углеводного обмена. ИЦ был также различным у больных АГ с нормальной массой тела (группа наблюдения 1) и с метаболическим синдромом (группа наблюдения 2) ( $p < 0,001$ ). Изменение ИЦ в сторону увеличения на этапах прогрессирования нарушений углеводного обмена свидетельствует об активации центрального контура регуляции

и постепенном переходе системной вегетативной регуляции с уровня контроля на уровень управления. Полученные данные позволяют считать этот механизм достаточным для повышения риска сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней у пациентов с МС и СД 2 типа с ожирением и АГ.

**Стратификация рисков  
сердечно-сосудистых осложнений  
в зависимости от состояния  
механизмов адаптации**

В оценке относительного риска и отношения шансов в группе пациентов с АГ без ожирения отмечено, что низкий реабилитационный потенциал не оказывает влияния на относительный риск

тяжелого течения АГ (RR = 1,05) и ИБС (RR = 0,57), т.к. степень тяжести заболевания уже достаточно высока. Наблюдается повышение относительного риска развития инфаркта миокарда и инсульта у пациентов этой группы (RR = 1,71), а относительный риск вероятности ХСН еще выше (RR = 2,67) (табл. 2).

У пациентов с метаболическим синдромом и низким реабилитационным потенциалом замечен высокий относительный риск возникновения ОНМК (RR = 2,36) (табл. 3). В ретроспективном аспекте низкий РП, казалось бы, оказывает не очень значительное влияние на риск развития ХСН (RR = 1,26), а в проспективном аспекте отмечен высокий показатель отношения шансов развития ХСН (OR = 6,0).

**Таблица 2**

Низкий РП и риск развития сердечно-сосудистой патологии (группа 1)

	RR	CI 95 %	OR	CI 95 %
АГ 3 степени	1,05	0,23–0,78	1,07	0,13–8,79
ИБС	0,57	0,07–4,49	0,50	0,04–6,01
ОИМ	1,71	0,12–23,32	1,83	0,09–34,85
ОНМК	1,71	0,12–23,32	1,83	0,09–34,85
ХСН	2,67	1,09–6,04	12,0	1,05–136,79

**Таблица 3**

Низкий РП и риск развития сердечно-сосудистой патологии (группа 2)

	RR	CI 95 %	OR	CI 95 %
АГ 3 степени	0,42	0,18–0,98	0,21	0,05–0,90
ИБС	0,84	0,41–1,73	0,73	0,19–2,77
ОИМ	0,84	0,13–5,32	0,82	0,10–6,62
ОНМК	2,36	0,27–20,53	2,62	0,24–28,19
ХСН	1,26	0,93–1,71	6,0	0,59–60,44

В группе пациентов с СД 2 типа и нормальной массой тела с наличием АГ (группа 3а) и группе пациентов с ожирением с наличием АГ (группа 3б) наблюдалось преобладание низкого реабилитационного потенциала, поэтому вычислять риск на этой стадии патологии было некорректно.

У пациентов с артериальной гипертонией выявлена связь, предполагающая повышение степени тяжести АГ при низком реабилитационном потенциале. На этапах нарушений углеводного обмена выявлена связь снижения реабилитационного потенциала при повышении уровня глюкозы, триглицеридов и ИЦ.

**Оценка состояния адаптационных механизмов у больных с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистой патологией**

У больных, страдающих АГ (группа 1), низкий и высокий реабилитацион-

ный потенциал наблюдался в одинаковой степени – у 36,8%. Однако наличие МС у пациентов меняло структуру – низкий РП отмечен более чем у половины больных (54,3%), а хорошая адаптация только у 25,7%.

В группах сравнения у пациентов с СД 2 типа (группы 3а, 3б) отмечено преобладание низкого реабилитационного потенциала с наибольшим значением в группе 3а (80%). В этой же группе 86,6% пациентов находились на инсулинотерапии, что подтверждает тяжесть течения заболевания и объясняет низкий уровень реабилитационных возможностей (рис. 2).

Была рассмотрена связь между качественным показателем – степенью тяжести артериальной гипертонии и количественными показателями – реабилитационным потенциалом, числовым значением которого

является ПАС или МФИ, циркадным индексом (ЦИ) как индикатором повышенной чувствительности сердечного ритма к симпатической стимуляции и коэффициентом вагосимпатического баланса LF/HF, увеличивающемся при гиперсимпатикотонии.

Связь степени тяжести АГ, МФИ и ЦИ в 1 группе наблюдения показала, что у больных с более тяжелым течением АГ отмечены значения МФИ более 1 и ЦИ более 125% (рис. 3). Для пациентов 2 группы наблюдения в прогностической оценке тяжести АГ имели значение МФИ и ЦИ, степень которой усиливалась при МФИ выше 0,3 и показателях ЦИ ниже 92% и выше 140%.

### Оценка состояния адаптационных механизмов у больных на этапах нарушений углеводного обмена

В исследуемых нами группах мы расценили 2 группу наблюдения, включающую пациентов с метаболическим синдромом, как начальный этап углеводных нарушений, СД 2 типа с ожирением как следующий этап (группы 3б и 3в с ИМТ > 25). И далее пациенты группы 3а с СД 2 типа (ИМТ < 25) на этапе формирования абсолютной инсулиновой недостаточности (рис. 3). По результатам исследования наименьшее число пациентов с низким реабилитационным потенциалом выявлено во 2 группе (54,3%), далее в 3в (57,1%) и 3б (68,2%),

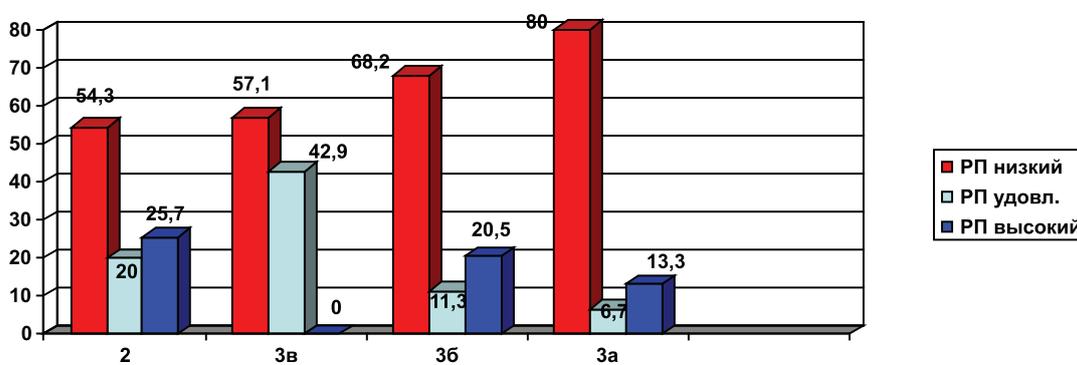


Рис. 3. Структура реабилитационных возможностей организма на этапах нарушений углеводного обмена.

Примечания: РП (реабилитационный потенциал) для пациентов 2 группы определялся по ПАС; для 3а, 3б, 3в – по МФИ

Наибольшее число пациентов, имеющих низкий реабилитационный потенциал, отмечено в группе 3а (80%), что подтверждает прогрессирующее снижение адаптационных возможностей организма на этапах нарушений углеводного обмена, что и проявляется снижением РП (рис. 3). Причем в этой же группе и в группе 3в наблюдался наименьший процент пациентов с высоким реабилитационным потенциалом, а наибольший процент – в группе 2 у пациентов с метаболическим синдромом (25,7%). Ожирение оказалось настолько значимым фактором для адаптации, что у пациентов 3в группы даже при отсутствии АГ не оказалось ни одного пациента с высоким реабилитационным потенциалом.

### Заключение

1. К разряду значимых показателей, свидетельствующих о повышении риска формирования артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых осложнений, относятся: уровень показателя адаптационного

соответствия более 0,3, снижение SDNN (день, ночь, сутки) ниже нормальных значений, повышение ULF% более 20% и VLF% более 35%, увеличение индекса централизации более 3,3, скорости утреннего подъема АД более 10 мм рт.ст./ч.

2. Наименьшее число пациентов с низким реабилитационным потенциалом выявлено во 2 группе (54,3%), наибольшее – в группе 3а (80%), что свидетельствует о прогрессирующем снижении адаптационных возможностей организма на этапах нарушений углеводного обмена и проявляется снижением РП. При низком уровне реабилитационного потенциала увеличиваются прогностические риски: у пациентов с метаболическим синдромом: OR по ОНМК – 2,62 ( $p < 0,05$ ); OR по ХСН – 6,02 ( $p < 0,001$ ).

3. У больных с метаболическими нарушениями признаки вегетативной дисфункции наблюдаются с дебюта заболевания и сопровождают развитие процесса постоянно, а у пациентов с низкими ре-

билитационными возможностями организма гиперсимпатикотония проявляется как резервный адаптационный механизм. Пациентов с низким уровнем реабилитационного потенциала (ПАС > 0,3 и МФИ ≥ 1,0) желательно включать в группу риска раннего развития и ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений.

#### Список литературы

1. Адо А.Д. Общее учение о болезни : учебник / А.Д. Адо [и др.] – М.: Триада, 2000. – 574 с.
2. Айдаралиев А.А. Комплексная оценка функциональных резервов организма / А.А. Айдаралиев [и др.]. – Фрунзе: Илим, 1988. – 195 с.
3. Баевский, Р.М. Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Слово, 2001. – 150 с.
4. Баевский Р.М. Исследование адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний при длительном наблюдении за практически здоровыми людьми : метод. пособие / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М., 2008. – 28 с.
5. Баевский Р.М. Оценка уровня здоровья при исследовании практически здоровых людей: метод. рук. / Р.М. Баевский [и др.]. – М.: Фирма «Слово», 2009. – 100 с.
6. Вальчук Э.А. Диспансеризация и медицинская реабилитация // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2009. – № 2. – С. 16–21.
7. Пузин С.Н. Основы медико-социальной экспертизы / С.Н. Пузин, Д.И. Лаврова. – М.: Медицина, 2005. – С. 277–353.

#### References

1. Ado A.D. Obshee uchenie o bolezni: uchebnik / A.D. Ado [i dr.] M.: Triada, 2000. 574 p.
2. Aidaraliev A.A. Kompleksnaya ocenka funktsionalnykh rezervov organizma / A.A. Aidaraliev [i dr.]. Frunze: Ilim, 1988. 195 p.
3. Bayevskii R.M. Konceptia zdorovia i problema normy v kosmicheskoi medicine / R. M. Bayevskii A.P. Berseneva M.: Slovo, 2001. 150 p.
4. Bayevskii R.M. Issledovanie adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i riska razvitiya zabolevanii pri dlitelnom nabludenii za prakticheski zdorovymi ludmi : metod.posobie / R.M. Bayevskii, A.P. Berseneva. M., 2008. 28 p.
5. Bayevskii R.M. Ocenka urovnya zdorovia pri issledovanii prakticheski zdorovykh lude : metod.ruk. / R.M. Bayevskii [i dr.]. M.: Firma«Slovo», 2009. 100 p.
6. Valchuk E.A. Dispanserizatsia i medicinskaya reabilitatsia // Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavoohranenia. 2009. no. 2. pp. 16–21.
7. Puzin S.N. Osnovy mediko-socialnoi ekspertizy / S.N. Puzin, D.I. Lavrova. M.: Medicina, 2005. 277–353 p.

#### Рецензенты:

Моргунов Л.Ю., д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва;  
Князева Т.А., д.м.н., профессор, зав. отделом кардиологии, ФГБУ «РНЦ Медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 31.10.2014.

УДК 591.147.6:577.311.6.: 577.121

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КОЖИ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Лапий Г.А., Торнуев Ю.В., Криницына Ю.М., Никитюк Д.Б., Балахнин С.М.,  
Колдышева Е.В., Манвелидзе Р.А., Сенчукова С.Р.

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

Установлено, что для электрических потенциалов кожи интактных и контрольных точек лицевой области, лобно-височных бугров и вертекса по отношению к потенциалу ладони характерна циркадианная ритмика, изменения потенциала достигали 20–30% относительно их среднедневного уровня. Значения электрических потенциалов кожи и их асимметрия в контрольных точках были сопоставимы друг с другом при общей погрешности измерения не более 2–4%. Показано, что при развитии доброкачественных опухолей электрические потенциалы кожи снижаются, а в биоптатах нерва преобладают дистрофически-атрофические процессы в пери- и эпинеурии. При злокачественных новообразованиях на первый план выходят деструктивные изменения нервных волокон при слабой выраженности склеротического компонента, электрические потенциалы при этом возрастают. Оценка электрических потенциалов в зоне повреждения нерва (в контрольных точках) не только в статике, но и в динамике процесса реабилитации больного может обеспечить уверенный мониторинг и коррекцию по мере необходимости восстановления проводимости нерва.

**Ключевые слова:** доброкачественные и злокачественные опухоли нижней челюсти, электрические потенциалы кожи, морфологические изменения тройничного нерва

## ELECTROPHYSIOLOGICAL SKIN PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE MANDIBLE

Lapiy G.A., Tornuev Y.V., Krinitsyna Y.M., Nikityuk D.B.,  
Balakhnin S.M., Koldysheva E.V., Manvelidze R.A., Senchukova S.R.

Resarch Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS,  
Novosibirsk; e-mail: pathol@inbox.ru

Found that for the electric potentials of the skin intact and the control points of the facial area, fronto-temporal hillocks and vertex with respect to the potential of palm characteristic circadian rhythm, changing the potential reach 20 – 30% relative to their average daily level. The values of electric potentials of the skin and the asymmetry in the test points were comparable with each other at a total measurement error is not more than 2 – 4%. It is shown that in the development of benign tumors of the electric potentials of the skin are reduced, and nerve biopsies dominated dystrophic and atrophic processes in the peri-and epineurium. Malignant neoplasms of the fore destructive changes in the nerve fibers with mild sclerotic component and electric potentials at the same time increase. Evaluation of electrical potentials in the area of nerve damage (the control points), not only static, but also the dynamics of the rehabilitation process may provide certain patient monitoring and correction if necessary reduction of nerve conduction.

**Keywords:** benign and malignant tumors of the mandible, the electric potentials of the skin, morphological changes in the trigeminal nerve

Повреждения тройничного нерва различного генеза широко распространены в стоматологической и невропатологической практике. Одной из наиболее частых причин поражений периферических ветвей тройничного нерва являются переломы костей лицевого скелета, травмы мягких тканей лица и опухоли различной этиологии. Традиционные методы оценки нарушений кожной чувствительности в этих случаях весьма болезненны и не позволяют получить реальную картину вследствие большой роли субъективного фактора.

Наряду с этим хорошо известно, что клиническая симптоматика нарушений проводимости тройничного нерва и его ветвей при развитии опухолей различной этиологии, особенно на ранних стадиях, во многом

схожа [3, 4], что затрудняет их дифференциальную диагностику. Успешное решение проблемы, по нашему мнению, возможно только на основе комплексного анализа особенностей патоморфологических изменений в тканях и соответствующих функциональных нарушений при опухолях различной этиологии [1, 2, 5, 7, 9].

Известно, что нарушения кожной чувствительности определяются состоянием ее иннервации, а значит, с неизбежностью должны отражаться на электрофизических свойствах кожи. Их анализ может дать в руки практической медицины новый, весьма эффективный и атравматичный подход к диагностике. Реакция зуба на внешний электрический ток позволяет выявить специфическую картину динамики порога

возбудимости нерва при тех или иных патологиях и в процессе реабилитации. Электрический ток позволяет воздействовать на пульпу зуба через эмаль и дентин, легко дозируется и при этом не повреждает пульпы.

Весьма полезным для объективизации чувствительных нарушений и проводимости тройничного нерва и дифференциальной диагностики опухолей может быть также анализ топографии биоэлектрических потенциалов кожи, в том числе их билатеральной асимметрии. К настоящему времени зафиксированы различия в амплитудах и полярности разности электрических потенциалов кожи в проекции злокачественных и доброкачественных опухолей некоторых органов, например молочной и щитовидной желез [3, 7]. Вполне допустимо, что электрофизиологические методы исследования могут применяться и в стоматологии для диагностики опухолей различного генеза.

Поскольку в известной нам литературе упорядоченные сведения о топографии и временных характеристиках электрических параметров кожи лица не только в патологии, но и в норме практически отсутствуют, представляется необходимым провести специальные исследования и выбрать оптимальные, наиболее информативные области для отведения электрических потенциалов.

**Цель настоящей работы** – сравнительный анализ электрических потенциалов кожи и морфофункциональных изменений тканей нижней челюсти при опухолях различной этиологии.

#### **Материал и методы исследования**

Обследованы пациенты с доброкачественными опухолями (16 мужчин и 12 женщин в возрасте 40–69 лет) и злокачественными опухолями (14 мужчин и 13 женщин в возрасте 44–59 лет) в области нижней челюсти, диагностированными на основании данных гистологического исследования. Контрольную группу составили 36 здоровых испытуемых-добровольцев (19 мужчин и 17 женщин) того же возрастного диапазона.

Обследование пациентов включало традиционные клиничко-лабораторные методы, оценку чувствительности пульпы зубов и уровня электрических потенциалов кожи лобно-височных бугров в проекции выхода из костей черепа ветвей тройничного нерва с обеих сторон лица и в проекции опухоли. Выбор места измерения электрических потенциалов был обусловлен степенью близости к поверхности кожи ветвей тройничного нерва [4, 6]. Анализировали уровень и асимметрию потенциалов кожи лицевой области, оценивали их биоритмологические характеристики у группы здоровых испытуемых-добровольцев и сравнивали их с таковыми у пациентов с опухолями.

Чувствительность пульпы зубов на воздействие электрическим током определяли последовательно, начиная с резцов и заканчивая молярами, с использованием стандартного прибора ЭОМ-1. Необходимо

отметить, что здоровые зубы, независимо от половой и возрастной принадлежности пациентов, имеют примерно одинаковую возбудимость (токи в пределах от 2 до 6 мкА). Признаком гибели пульпы считается порог в 100–200 мкА [4, 6].

Биоэлектрические потенциалы кожи измеряли с помощью стандартных неполяризуемых электродов у здоровых испытуемых и больных в одно и то же время суток, что позволяло избежать возможных ошибок за счет циркадианной ритмики показателей. Активный электрод прикладывался оператором к предварительно обезжиренной коже пациента в области контрольных точек. При этом индифферентный электрод большей площади находился в руке испытуемого, что позволяло обеспечить локальность измерения биоэлектрических потенциалов кожи [3, 8].

Для устранения возможных погрешностей рассчитывали относительные изменения биоэлектрических потенциалов кожи, их билатеральных асимметрий и чувствительность пульпы зубов относительно показателей здоровых испытуемых. Электрофизиологические показатели сравнивали с данными световой микроскопии операционного материала (фрагмент нерва).

Для светооптического исследования парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в сочетании с реакцией Перлса, по ван Гизону, ставили ШИК-реакцию. Для оценки миелиновых структур части образцов нервов фиксировали в 4% растворе параформальдегида с постфиксацией в 1% четырехокиси осмия, заливали в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы окрашивали 1% раствором азура II [4].

Дифференциальную диагностику опухоли проводили на основании гистологического исследования биоптатов, взятых до операции в стационаре. Окончательный диагноз устанавливался после морфологического исследования операционного материала и данных клинического обследования пациентов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

На основании проведенного обследования установлено, что для электрических потенциалов кожи интактных точек лицевой области, лобно-височных бугров и вертекса по отношению к потенциалу ладони всех испытуемых характерна циркадианная ритмика, независимо от их пола и возраста. Изменения потенциала достигали 20–30% ( $p < 0,01$ ) относительно среднего уровня (–8 мВ) и укладывались в рамки зоны естественного блуждания акрофаз. Это свидетельствует о том, что динамика электрических потенциалов кожи у здоровых и больных испытуемых подчиняется единым закономерностям и связана с геофизическими задатчиками времени, представляя компромиссный ответ на воздействие эндо- и экзогенных факторов [6, 8]. Уровень электрических потенциалов кожи и их асимметрия в контрольных точках (в проекции выхода из костей черепа ветвей тройничного нерва) были сопоставимы

друг с другом при общей погрешности измерения не более 2–4%.

Тем не менее для исключения возможной погрешности в оценке показателей измерения проводили в одно и то же время суток. Это обстоятельство позволило нам использовать данные контрольных измерений в качестве регионарной нормы при проведении дальнейших исследований и расчетов относительных изменений потенциалов и его асимметрии.

В результате установлена различная степень повреждения нервного ствола в зависимости от топографических особенностей взаимоотношения нерва и опухоли. Как правило, последние смещали сосудисто-нервный пучок к базальному краю челюсти, либо окружали нервный ствол. В обоих случаях имела место компрессия нерва, но прорастания его оболочек опухолью не зафиксировано. В нервном стволе развивались реактивные процессы дистрофически-атрофического характера, степень выраженности которых была связана с изменениями электрофизиологических показателей и чувствительности кожи в зоне иннервации. При отсутствии ее явных нарушений дистрофические и склеротические изменения нервных волокон были незначительными. В этом случае пороги чувствительности пульпы зубов и электрические потенциалы кожи практически не отличались от нормы.

У пациентов с нарушениями кожной чувствительности дистрофические изменения и склеротические процессы были выражены более отчетливо. При этом нервные волокна практически не имели линейного направления, были извиты и варьировали по толщине. Состояние проводников характеризовалось явлениями вакуольной и гидropической дистрофии, миелиновые оболочки нередко имели пенистый вид. В соединительнотканых оболочках нерва пучки коллагеновых волокон были значительно утолщены. В строении наблюдались признаки отека и гиперемии в сочетании с полиморфноклеточной инфильтрацией.

Электрические потенциалы в проекции ментального отверстия на стороне опухоли были ниже нормы в среднем на 13% ( $p < 0,05$ ), их асимметрия изменялась в зависимости от степени нарушений проводимости нерва (по показателям чувствительности пульпы зубов) и, соответственно, патоморфологических изменений в тканях.

В случаях рака слизистой оболочки полости рта, независимо от локализации опухоли, изменения нервных волокон проявлялись в наличии проводников с многочисленными вздутиями и варикозными утолщениями, хотя сами проводники были линейны и параллельно ориентированы.

На некоторых участках отмечались очаги демиелинизации. В соединительнотканной оболочке определялся значительный отек волокнистых структур, полнокровие микрососудов, но клеточная инфильтрация не выражена. Достоверных изменений электрофизиологических показателей в контрольных точках и в проекции опухоли не выявлено, хотя прослеживалась тенденция к их росту на стороне опухоли.

Более существенные морфофункциональные изменения зафиксированы у пациентов с саркомами нижней челюсти. В биоптатах нервные волокна резко варьировали по калибру с тенденцией к истончению, большинство из них были деструктивно изменены и разволокнены. Миелиновые оболочки в основной массе вакуолизированы, некоторые находились в состоянии глыбчатого распада. В эпиневррии и периневррии увеличивалось количество фиброзной ткани, наблюдалась незначительная мононуклеарная инфильтрация соединительнотканых оболочек.

Реакция пульпы зубов на стимуляцию электрическим током была резко снижена (пороги достигали 100–150 мкА) и определялась степенью нарушения кожной чувствительности в области нижней губы и подбородка. Электрические потенциалы на стороне злокачественной опухоли, в отличие от доброкачественных, с достоверностью ( $p < 0,01$ ) превышали норму не только в проекции ментальной точки (на 12%), но и самой опухоли (в среднем на 10%). При этом выявлена тенденция возрастания асимметрии электрических потенциалов кожи по мере снижения чувствительности пульпы зубов при воздействии электрическим током.

У пациентов со злокачественными опухолями слюнной железы при анализе биоптатов нерва выявлено преобладание деструктивного компонента. Вместе с тем регистрируемые нарушения кожной чувствительности были незначительными, а электрофизиологические потенциалы в ментальной точке практически не отличались от нормы, что объясняется анатомическими особенностями локализации новообразований. При измерении реакции пульпы зубов на электростимуляцию на стороне опухоли выявлено умеренное повышение порога чувствительности до 10–20 мкА. Электрические потенциалы в области ментального отверстия достоверно не отличались от контрольных значений. В то же время в проекции опухоли электрические потенциалы превышали норму на 14% ( $p < 0,01$ ).

Анализируя вышеизложенное, можно предположить, что в каждом конкретном случае имеет место сочетанное воздействие ряда факторов на уровень и асимметрию электрических потенциалов кожи. Оно опре-

деляется характером морфологических изменений нерва, состоянием кровоснабжения и метаболической активности окружающих тканей. При этом к воздействию общеизвестных факторов при формировании электрических потенциалов кожи добавляются дополнительные за счет компрессии нерва опухолями, вызывающими морфофункциональные изменения как в самом нерве, так и в окружающих его тканях. Характерно, что соотношение этих факторов специфично для каждого вида опухоли, что позволяет осуществить их дифференциальную диагностику. Особого внимания заслуживает обнаруженная нами разнонаправленность изменений электрических показателей кожи в зависимости от характера опухоли, несмотря на внешнюю схожесть клинических симптомов и нарушений кожной чувствительности.

На основании данных настоящего исследования можно утверждать, что при развитии доброкачественных опухолей в области нижней челюсти электрические потенциалы кожи снижаются по сравнению с нормой, а в биоптатах нерва преобладают дистрофически-атрофические процессы в пери- и эпиневррии. При злокачественных новообразованиях на первый план выступают деструктивные изменения нервных волокон при слабой степени выраженности склеротического компонента, а электрические потенциалы кожи при этом возрастают.

Сравнительный анализ изменения уровня электрических потенциалов кожи в контрольных точках и показателей чувствительности пульпы зубов на электростимуляцию у здоровых испытуемых-добровольцев и больных с опухолями нижней челюсти позволил выявить взаимосвязь между этими показателями, позволяющую судить о степени нарушений проводимости периферических ветвей тройничного нерва.

По нашему мнению, оценка электрических потенциалов кожи в зоне повреждения нерва (в контрольных точках) не только в статике, но и в процессе реабилитации больного может обеспечить уверенный мониторинг и коррекцию по мере необходимости восстановления проводимости нерва. Есть основание полагать, что выявленные нами закономерности универсальны, так как практически аналогичная картина зафиксирована и при исследовании опухолей грудной железы [3, 7].

Таким образом, электрические потенциалы кожи являются не только достоверным маркером чувствительных нарушений при опухолях, но и дополнительным критерием при диагностике их природы, отражая структурные изменения в нерве. При этом имеется возможность оценки нарушений функционирования тройничного нерва

и дифференциальной диагностики опухолей нижней челюсти, не прибегая к весьма неприятным для пациента процедурам.

#### Список литературы

1. Белик Д.В., Белик К.Д. Повышение информативности при определении малых массивов онкоопухолей многочастотной импедансометрией // Медицинская техника. – 2007. – № 4. – С. 13–17.
2. Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 69–77.
3. Колдышева Е.В., Торнуев Ю.В. Применение методов электроимпедансометрии в клинической практике // Сибирский научный вестник. – 2003. – Вып. 6. – С. 28–31.
4. Обижаев А.А., Лапий Г.А. Патоморфологические изменения нижнего альвеолярного нерва при доброкачественных опухолях нижней челюсти // Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине. – Новосибирск, 1998. – С. 194–195.
5. Райхлин Н.Т., Смирнова Е.А., Сатылганов И.Ж. Гистологические варианты медуллярного рака щитовидной железы // Архив патол. – 2001. – Вып. 3. – С. 10–14.
6. Торнуев Ю.В., Обижаев А.А. Динамика электрических потенциалов кожи лица при повреждениях периферических ветвей тройничного нерва // Актуальные вопросы современной медицины. – Новосибирск, 1998. – С. 108–109.
7. Торнуев Ю.В., Колдышева Е.В., Обижаев А.А. Особенности электрогенных и поляризационных свойств новообразований различной этиологии // Сибирский научный вестник. – 2004. – Вып. 7. – С. 56–58.
8. Торнуев Ю.В., Хачатрян А.П. Билатеральная электродермальная активность и ритмы физической и умственной работоспособности // Вестник ТГПУ. – 2010. – Вып. 3. – С. 60–62.
9. Bourne P., Rosendahl C., Keir J., Cameron A. A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings // Research Dermatol. Pract. Concept. – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 12.

#### References

1. Belik D.B., Belik K.D. *Meditsinskaya tekhnika – Medical Technology*, 2007, no. 4, pp. 13–17.
2. Gelfond M.L. *Prakticheskaya onkologiya – Practical oncology*, 2012, Vol. 13, no. 2, pp. 69–77.
3. Koldysheva E.V., Tornuev Yu.V. *Sibirskiy nauchny vestnik – Siberian Scientific Herald*, 2003, no. 6, pp. 28–31.
4. Obizhaev A.A., Lapii G.A. *Novye metody diagnostiki, lecheniya zabolevaniy i upravleniya v meditsine – New methods of diagnosis, treatment of diseases and management in medicine*, Novosibirsk, 1998, pp. 194–195.
5. Raykhlin N.T., Smirnova E.A., Satylganov I.Zh. *Arkhiv patologii – Archives of Pathology*, 2001, no. 3, pp. 10–14.
6. Tornuev Yu.V., Obizhaev A.A. *Aktualnye voprosy sovremennoy meditsiny – Actual problems of modern medicine*, Novosibirsk, 1998, pp. 108–109.
7. Tornuev Yu.V., Koldysheva E.V., Obizhaev A.A. *Sibirskiy nauchny vestnik – Siberian Scientific Herald*, 2004, no. 7, pp. 56–58.
8. Tornuev Yu.V., Hachatryan A.P. *Vestnik TGPU – Herald TGPU*, 2010, no. 3, pp. 60–62.
9. Bourne P., Rosendahl C., Keir J., Cameron A. *Research Dermatol. Pract. Concept*, 2012, vol. 2, no. 2, pp. 12.

#### Рецензенты:

Гуляева Л.Ф., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, ФГБУ «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск;

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт биохимии» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 616.45-001.1/31612.397

## ФОРМИРОВАНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ОДНОГО ИЗ ЗВЕНЬЕВ СЛОЖНОГО ПАТОГЕНЕЗА СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ – ИНСУЛЬТА И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Луцкий М.А., Земсков А.М., Смелянец М.А., Лушникова Ю.П.

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия»,  
Воронеж, e-mail: Lustky@yml.ru

Настоящее исследование посвящено изучению механизма развития окислительного стресса, одного из звеньев сложнейшей цепи патогенеза социально значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза. Инсульт, входящий в рубрификацию цереброваскулярных заболеваний, является лидирующей причиной смертности и инвалидизации. Рассеянный склероз в процессе течения заболевания ведет к быстрому развитию инвалидизации. Научная ценность и практическая значимость работы, верифицирующей окислительный стресс при инсульте и рассеянном склерозе, направлена на изучение сложнейших механизмов патогенеза и позволит разработать перспективные патогенетически обусловленные подходы к лечению этих тяжелых заболеваний нервной системы. Это позволит добиться снижения смертности от инсульта и улучшения качества жизни пациентов после перенесенного инсульта и пациентов, страдающих рассеянным склерозом.

**Ключевые слова:** окислительный стресс, патогенез, инсульт, рассеянный склероз

## FORMATION OF OXIDATIVE STRESS, A COMPONENT OF THE COMPLEX PATHOGENESIS OF THE SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM – STROKE AND MULTIPLE SCLEROSIS

Lutsky M.A., Zemskov A.M., Smelyanets M.A., Lushnikova Y.P.

Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail: Lustky@yml.ru

The present research is dedicated to the study of the mechanism of oxidative stress, a component of the complex pathogenesis of the socially significant diseases of the Nervous System – Stroke and Multiple Sclerosis. Stroke, classified as a cerebrovascular disorder, is a predominant cause of mortality and disability. Multiple sclerosis, in the course of its clinical development, leads to rapid invalidization. The scientific value and practical relevance of the research verifying the presence of oxidative stress in Stroke and Multiple Sclerosis are focused on a comprehensive study of complex pathogenic mechanisms and will make it possible to develop prospective pathogenetically predetermined approaches to treatment of these severe diseases of the Nervous System. This will let us achieve the mortality rate reduction and improvement of the life quality of patients with recent stroke or suffering from Multiple Sclerosis.

**Keywords:** oxidative stress, pathogenesis, Stroke, Multiple Sclerosis

При любой патологии в организме создаются условия для интенсификации свободнорадикального окисления липидов и белков (СРО), в результате чего значительно возрастает количество молекулярных, первичных, вторичных и конечных продуктов, которые являются мощными прооксидантами, инициирующими процессы СРО. Развивается так называемый феномен «снежной» лавины, а именно: количества молекулярных первичных, вторичных и конечных продуктов значимо возрастает. Следующий этап этого процесса – проявление функционального дисбаланса в ферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), которая не справляется с задачами регламентации и лимитирования уровней активных форм кислорода, свободных радикалов и молекулярных продуктов СРО, в результате чего создаются условия для формирования «свободнорадикальной

патологии», или окислительного стресса. Стресс именно окислительный, а не оксидантный или оксидативный, как его называли раньше и порой называют и сейчас в публикуемых изданиях. Термин окислительный стресс более адаптирован для обозначения самого процесса, лежащего в основе его формирования, а именно свободно-радикального окисления. Оксиданты, прооксиданты и антиоксиданты являются «боевыми» единицами процесса свободно-радикального окисления и окислительного стресса. При этом отмечена прямая связь между уровнем активных форм кислорода, свободных радикалов, молекулярных продуктов СРО и интенсивностью проявления окислительного стресса, а именно их избыток как проявление окислительного стресса приводит к нарушению функционального и структурного состояния клеточных биомембран, что является одним из ключевых направлений в развитии патологии. Необ-

ходимо выделить два блока формирования окислительного стресса:

1. Интенсификация процессов СРО липидов и белков.

2. Функциональный дисбаланс в ферментативном и неферментативном звеньях эндогенной системы АОЗ.

Современные теории полигенной системы защиты организма рассматривают не только иммунную систему как основной фактор защиты, но и систему метаболизма, которая формирует метаболический барьер для защиты организма, или, выражаясь образно, метаболический иммунитет. Исходя из этих позиций взаимодействие процессов СРО и эндогенной системы АОЗ можно считать одним из механизмов развития метаболического иммунитета, тогда и окислительный стресс как проявление нарушения согласованного взаимодействия процессов СРО липидов и белков и эндогенной системы АОЗ можно рассматривать как поломку одного из механизмов в едином комплексе метаболического иммунитета, что окажет негативное влияние на жизнедеятельность организма и его взаимоотношение с меняющимися факторами внешней среды, что приведет к дезадаптации организма и развитию патологии. Таким образом, окислительный стресс следует рассматривать как одно из звеньев сложнейшего механизма патогенеза инсульта и рассеянного склероза [1, 2, 5]. Настоящее исследование посвящено верификации окислительного стресса, одного из звеньев сложнейшего патогенеза медико-социально и экономически значимых заболеваний нервной системы – инсульта и рассеянного склероза. Инсульт входит в рубрику цереброваскулярных заболеваний, являясь лидирующей причиной смертности, негативно влияющей на демографические показатели населения Российской Федерации. Рассеянный склероз – актуальнейшая проблема современной клинической неврологии. Болеют молодые талантливые юноши и девушки. Тяжелое течение этого заболевания приводит к высокой степени инвалидизации, выводя из активной творческой колеи жизни перспективную работоспособную часть населения. Научная ценность и практическая значимость работ, направленных на изучение сложнейших механизмов патогенеза инсульта и рассеянного склероза, состоит в том, что они позволяют разрабатывать перспективные патогенетически обусловленные подходы к лечению этих социально значимых заболеваний нервной системы [6].

Целью настоящего исследования является верификация двух блоков формирования окислительного стресса при инсульте и рассеянном склерозе.

## Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 120 пациентов, из них 60 больных с инсультом: ишемический инсульт (ИИ) – 30 и геморрагический (ГИ) – 30. Вторая группа пациентов – 60 больных рассеянным склерозом, которые были подразделены на 2 подгруппы: первично прогрессирующая форма клинического течения рассеянного склероза (ППРС) – 30, вторично прогрессирующая форма клинического течения рассеянного склероза (ВППРС) – 30. В контрольную группу вошли 30 исследуемых человек сопоставимого возраста с клиническими группами, но без проявлений заболеваний нервной системы – доноры.

В качестве субстратов для определения динамики параметров интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, а именно параметров первичных, вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков и активности эндогенной системы антиоксидантной защиты по маркерам неферментативного звена: витамин Е и восстановленный глутатион и ферментативного звена: глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, верифицирующей окислительный стресс при инсульте и рассеянном склерозе, у всех 120 пациентов использовалась цельная стабилизированная кровь, сыворотка, плазма крови и взвесь эритроцитов, полученные общепринятыми в биологической методологии способами. Таким же образом было проведено исследование субстратов и у 30 доноров. При этом применялись следующие методики исследования: спектрофотометрия, спектрокалориметрия, фотоэлектрокалориметрия и биофлуориметрия. Для оценки достоверности различия показателей в сравниваемых группах по каждому показателю математически были рассчитаны выборочные средние, а также 95% доверительные интервалы для генеральных средних.

## Результаты исследования и их обсуждение

Нами получены результаты параметров вторичных и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков при ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при рассеянном склерозе первично и вторично прогрессирующей клинической формы течения заболевания, которые представлены на рис. 1 и 2. Вторичный продукт свободнорадикального окисления липидов, а именно малоновый диальдегид, образуется в результате окислительной модификации углеводородных хвостов молекул липидов и жирных кислот, фактически в результате распада диеновых конъюгатов и кетодиенов. Повышение параметров малонового диальдегида свидетельствуют об избыточной активации процессов свободнорадикального окисления. Малоновый диальдегид очень токсичен и химически активен. Увеличение параметров малонового диальдегида сопровождается заметным снижением активности глюкозо-6-фосфатазы в эндоплазматическом ретикулуме, а также различных АТ-Фаз и ацетилхолинэстеразы в эритроцитах.

Таким образом малоновый диальдегид оказывает повреждающее действие, связанное с нарушением структурно-функционального состояния биомембран. Способствует

увеличению их проницаемости для  $\text{Ca}^{2+}$ , что может влиять на возникновение его избытка в клетке с реализацией повреждающего действия.

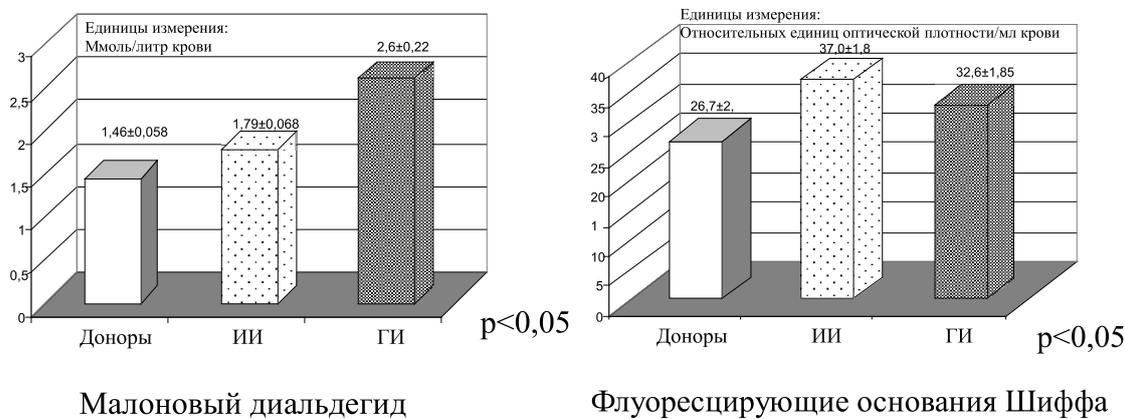


Рис. 1. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

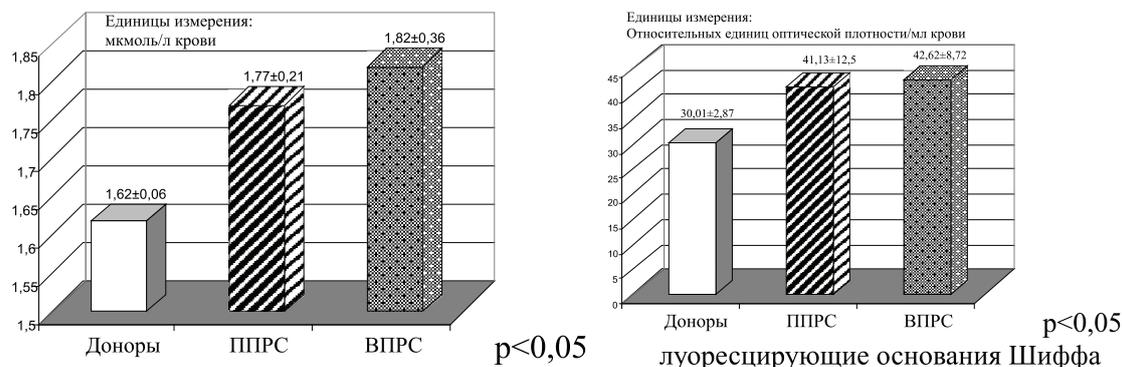


Рис. 2. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВПРС) клинические формы течения рассеянного склероза

На представленных рисунках при ишемическом, в большей степени геморрагическом инсульте, а также при склерозе первично и вторично прогрессирующих клинических формах рассеянного склероза четко отмечено увеличение параметров малонового диальдегида, что подтверждает интенсификацию процессов свободнорадикального окисления липидов при вышеперечисленных клинических формах заболеваний. Вторичный продукт СРО – малоновый диальдегид, взаимодействуя с N-концевыми остатками аминокислот и аминокетонами фосфолипидами, образуют конъюгированные флуоресцирующие соединения типа основания Шиффа. Эти соединения являются более стабильными, конечными продуктами СРО липидов и белков. Их утилизация в организме происходит с очень низкой скоростью, в результате чего они накапливаются в тканях организма как

балласт. Увеличение параметров оснований Шиффа при геморрагическом и больше при ишемическом инсульте, а также при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей клинических формах течения рассеянного склероза свидетельствует о тенденции к хронизации и избыточной активации процессов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Полученные данные исследования позволяют сделать вывод о том, что при ишемическом и геморрагическом инсульте, а также при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей формах рассеянного склероза имеет место формирование первого блока окислительного стресса, а именно интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Активация процессов СРО липидов и белков при анализируемых нами формах логически требует увеличения активности

маркеров неферментативного и ферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты [3, 4]. Проанализируем полученные нами в процессе исследования данные показателей активности маркеров АОЗ, а именно маркеров неферментативного звена эндогенной системы антиоксидан-

ной защиты: витамина Е, восстановленного глутатиона при ишемическом и геморрагическом инсульте и витамина Е и общих тиолов при первично прогрессирующей и вторично прогрессирующей формах рассеянного склероза, которые представлены на рис. 3, 4.

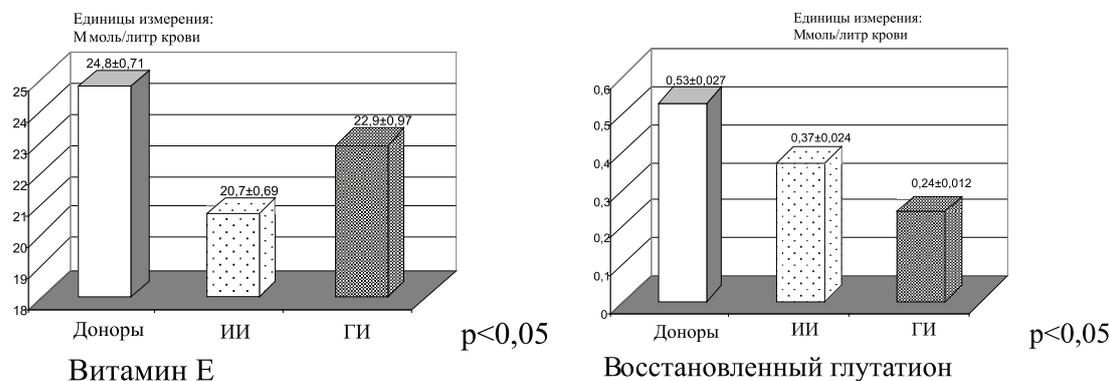


Рис. 3. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

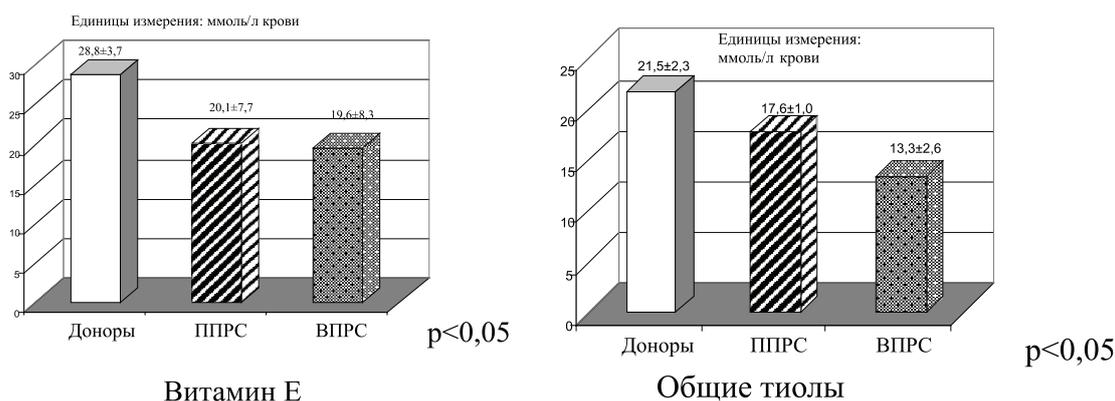


Рис. 4. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВПРС) клинические формы течения рассеянного склероза

На рис. 3 представлены показатели активности витамина Е и восстановленного глутатиона. Витамин Е является одним из основных эндогенных антиоксидантов, а именно эффективно «тушит» синглетный кислород и «перехватывает» свободные радикалы непосредственно реагируя с ними на стадии обрыва цепей. Антиоксидантную активность витамина Е связывают также с его взаимодействием с перекисными соединениями органической природы. Представленные на рисунке данные указывают на снижение активности витамина Е при геморрагическом и в большей степени ишемическом инсульте.

Восстановленный глутатион – эндогенный антиоксидант, который участвует в реакциях с гидроперекисями, сам при этом окисляется. Используется в рабо-

те антиперекисного комплекса в качестве субстрата, а именно глутатионпероксидаза взаимодействует с восстановленным глутатионом в реакциях с гидроперекисями, и при этом глутатион окисляется. Окисленный же глутатион является субстратом для работы глутатионредуктазы, которая в результате взаимодействия с гидроперекисями переводит его в восстановленное состояние – восстановленный глутатион, который вновь используется субстратом для реакций, в которых участвует глутатионпероксидаза. Глутатион участвует в транспорте аминокислот, а также в поддержании субгидрильных групп белков в восстановленном состоянии. Снижение его показателей активности, представленное на рис. 3, свидетельствует о дисбалансе в ферментативном и неферментативном звеньях

эндогенной системы антиоксидантной защиты при ишемическом и геморрагическом инсульте.

На рис. 4 при первично и вторично прогрессирующих клинических формах течения рассеянного склероза также отмечено снижение активности витамина Е. Снижение показателей активности витамина Е свидетельствует о функциональном дисбалансе в неферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Антиоксидантными свойствами обладают и соединения, содержащие сульфгидридные группы, относящиеся к фермента-

тивному звену системы АОЗ. Это общие тиолы –SH-группировки, которые взаимодействуют с активными формами кислорода и перекисными радикалами, восстанавливая последние до нетоксичных продуктов. Снижение показателей активности общих тиолов, представленное на рис. 4, еще раз подтверждает наличие функционального дисбаланса в эндогенной системе антиоксидантной защиты. На рис. 5, 6 представлены графики показателей активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы маркеров ферментативного звена эндогенной системы антиоксидантной защиты.

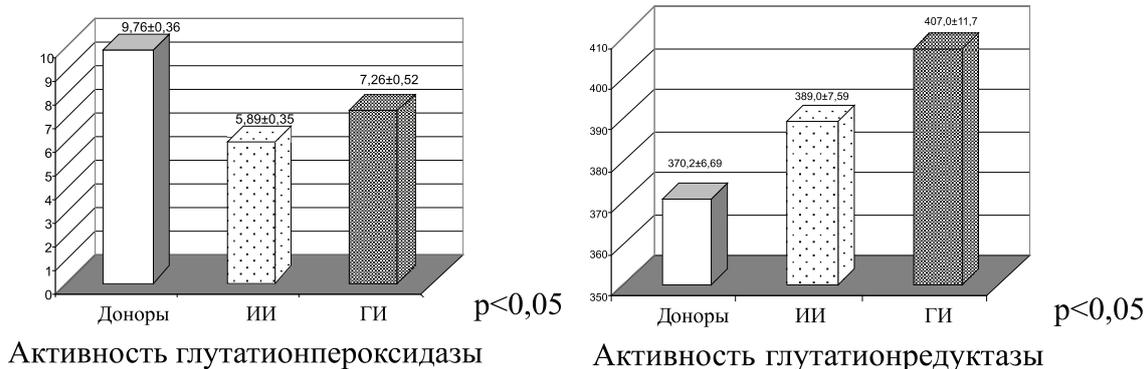


Рис. 5. Ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ)

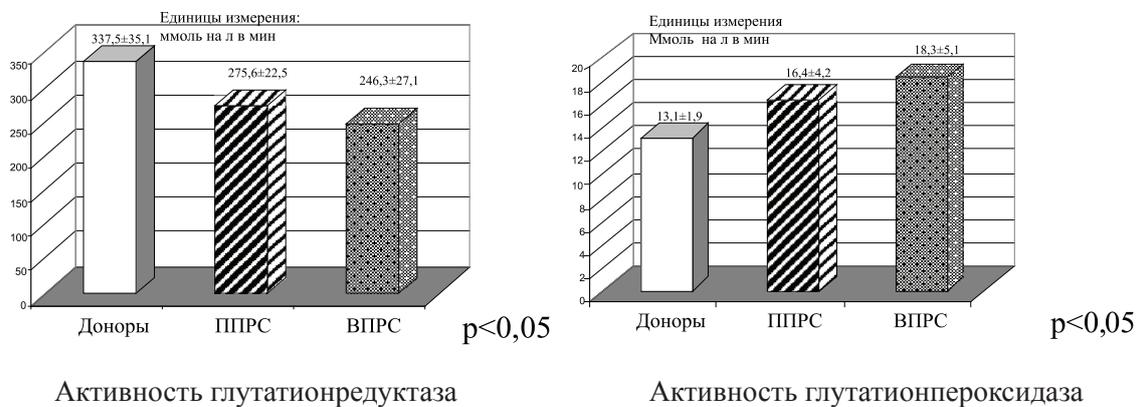


Рис. 6. Рассеянный склероз. Первично прогрессирующая (ППРС) и вторично прогрессирующая (ВППРС) клинические формы течения рассеянного склероза

Глутатионпероксидаза – фермент, катализирующий превращение перекиси водорода и органических гидроперекисей до гидросоединений, которые в дальнейшем могут метаболизироваться клеточными системами. Эффективность глутатионпероксидазного механизма восстановления гидроперекисей в значительной степени зависит от уровня основного донора для осуществления этой реакции – восстановленного глутатиона. Поддержание доста-

точного уровня восстановленной формы глутатиона, окисляющегося при функционировании глутатионзависимых антиперекисных систем, осуществляется ферментом глутатионредуктазой. Глутатионредуктазу относят к ферментативному звену АОЗ. Субстратом для работы глутатионредуктазы является окисленный глутатион, который она переводит в восстановленный. Активность фермента возрастает при увеличении концентрации восстановленных форм

перидиннуклеотидов и окисленного глутатиона. Таким образом, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза формируют замкнутый антиперекисной комплекс. На рис. 5, 6 представлены показатели активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, при этом необходимо отметить, что при ишемическом инсульте отмечено снижение показателя активности глутатионпероксидазы, при геморрагическом инсульте в меньшей степени, а при рассеянном склерозе первично и вторично прогрессирующих клинических форм течения имеет место снижение активности глутатионредуктазы. Это подтверждает наличие функционального дисбаланса в ферментативном звене эндогенной системы антиоксидантной защиты. Таким образом, на основании полученных нами данных подтверждается формирование второго блока окислительного стресса, а именно функциональный дисбаланс в неферментативном и ферментативном звеньях эндогенной системы антиоксидантной защиты при геморрагическом, ишемическом инсульте, а также при первично и вторично прогрессирующих клинических формах течения рассеянного склероза.

### Заключение

Анализируя все полученные данные по параметрам интенсивности свободнорадикального окисления липидов и белков, а также показателям активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты, можно сделать вывод о верификации окислительного стресса в патогенезе ишемического, геморрагического инсульта и первично, вторично прогрессирующих форм клинического течения рассеянного склероза, что является основанием для назначения антиоксидантов в комплексном лечении инсульта и рассеянного склероза. Успешное лечение этих тяжелых заболеваний улучшит качество жизни пациентов.

### Список литературы

1. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Рассеянный склероз). – 2006. – № 3. – С. 26–30.

2. Окислительный стресс в патогенезе инсульта / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2007. – № 2. – С. 37–42

3. Цереброваскулярные заболевания и окислительный стресс / М.А. Луцкий и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2009. – № 5. – С. 73–80.

4. Окислительный стресс в патогенезе цереброваскулярных заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова / М.А. Луцкий и др. // Цереброваскулярная патология и инсульт. Спецвыпуск: материалы 2-го Российского международного конгресса. – 2007. – С. 233–234

5. Луцкий М.А. Роль окислительного стресса в патогенезе развития ишемического инсульта // Журнал теоретической и практической медицины. – 2008. – № 4. – С. 409–416.

6. Взаимосвязь маркеров окислительного стресса с клиническим течением хронической ишемии мозга / О.А. Азизова и др. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова (Приложение Инсульт). – 2013. – № 9. – С. 21–27.

### References

1. Lutsky M.A. et al. Oxidant Stress in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Multiple Sclerosis Supplement) 2006; 3; pp. 26–30.

2. Lutsky M.A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Stroke. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2007; 2; pp. 37–42.

3. Lutsky M.A. et al. Cerebrovascular Diseases and Oxidative Stress. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2009; 5; pp. 73–80.

4. Lutsky M.A. et al. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Cerebrovascular Diseases. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Edition: Proceedings of the 2<sup>nd</sup> Russian International Congress on Cerebrovascular Pathology and Stroke. 2007; pp. 233–234.

5. The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Ischemic Stroke. The Journal of Theoretical and Practical Medicine. 2008; 4; pp. 409–416.

6. Correlation between the Markers of Oxidative Stress and the Clinical Course of Chronic Brain Ischemia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Stroke Supplement) 2013; 9; pp. 21–27.

### Рецензенты:

Алабовский В.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж;

Лаврентьев А.А., д.м.н., профессор кафедры реанимации и анестезиологии ИДПО, ВГМА им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 616.092

**ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ В СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ  
ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА**<sup>1</sup>Лямина С.В., <sup>1,2</sup>Мальшев И.Ю.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: svlvs@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Макрофаги – одни из ключевых клеток системы врожденного иммунитета, участвующие в запуске и реализации реакций системы иммунитета. В зависимости от тканевого окружения и концентрации патогенных продуктов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» M1, либо «противовоспалительный» M2 фенотип. В современной концепции развития иммунного ответа макрофаги M1 и M2 фенотипов рассматриваются как крайние формы существования активных макрофагов в организме, вместе с тем существуют также промежуточные и смешанные фенотипы клеток. Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, воздействующих на клетку, но также и последовательностью воздействия этих факторов. Континуум или фенотипическая пластичность макрофагов, отражает высокую способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток.

**Ключевые слова:** макрофаги, фенотип, поляризация, репрограммирование, иммунитет

**MACROPHAGE POLARIZATION IN THE MODERN CONCEPT  
OF IMMUNE RESPONSE DEVELOPMENT**<sup>1</sup>Lyamina S.V., <sup>1,2</sup>Malyshev I.Y.

<sup>1</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: svlvs@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal State Institution Research Institute of General Pathology and Pathophysiology

Macrophages – one of key cells of the innate immunity participating in the development of immune reactions. Depending on tissue environment and pathogenes' concentration macrophages acquire either «pro-inflammatory» M1, or «anti-inflammatory» M2 phenotype. According to the modern concept of the immune response development M1 and M2 macrophages are considered as extreme forms of active macrophages, at the same time there are also intermediate and mixed phenotypes of the cells. Variety of macrophage phenotypes is defined not only by various combinations of factors influencing the cell, but also by the sequence of the factors influence. The macrophage continuum or phenotypic plasticity reflects high adaptive ability of macrophages to the changing environment with simultaneous reprogramming of effector and secretory responses of the cells towards the needed direction.

**Keywords:** macrophage, phenotype, polarization, reprogramming, immunity

Ежедневно в течение всей жизни наш организм находится под воздействием различных физических, химических и биологических факторов: температура, давление, свет, звуки, запахи, вкус пищи и, конечно, бесчисленное количество патогенных микроорганизмов снаружи и внутри организма. Для организма жизненно важно быть в курсе изменений внутренней и окружающей среды. В ходе эволюции появились органы чувств с собственными клетками-сенсорами: глаза, уши, нос и язык. Эволюция шла по пути максимальной специализации органов и клеток сенсоров для восприятия физических и химических факторов, таких как свет, звук, запах и вкус. Однако для восприятия биологических факторов эволюция отказалась создавать особый орган или часть тела и пошла по другому пути. Клетки-сенсоры, способные обнаруживать в ор-

ганизме патогенные микроорганизмы и реагировать на них, присутствуют в каждом органе и ткани. Одними из таких ключевых клеток являются макрофаги, составляющие до 10–15% от общего количества клеток в каждом органе человека [11].

Макрофаги обеспечивают немедленную реакцию на проникновение в организм чужеродного патогенного агента, являются одними из ключевых клеток системы врожденного иммунитета, участвуют в запуске и реализации реакций системы приобретенного иммунитета. Организм не знает более надежной системы мониторинга биологического параметра. Нарушение функций макрофагов приводит к развитию хронических воспалений, аутоиммунных заболеваний, способствует развитию и прогрессированию онкологических заболеваний.

Образовавшиеся из моноцитов макрофаги в тканях находятся в неактивном состоянии, характеризующемся низким потреблением кислорода, низкой скоростью синтеза белка и умеренной выработкой цитокинов. Далее, в зависимости от степени зрелости, локализации и активации антигенами или лимфоцитами, макрофаги приобретают определенную структурную и функциональную гетерогенность.

Резидентные макрофаги тканей способны быстро реагировать на действие стимулов окружающей среды путем изменения характера экспрессии генов [14]. Такая быстрая реакция, обычно наблюдаемая при воспалении или повреждении ткани, называется активацией макрофагов, при этом увеличивается выработка ими цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют привлечению новых макрофагов [18].

Макрофаги представляют собой центральное звено врожденного иммунного ответа, и именно их реакция на патоген детерминирует развитие адаптивного иммунитета. А отсюда важное следствие. Макрофаг является основным клеточным трансдуктором биологического сигнала, и для патогенных микроорганизмов, и пыльцы растений, и для других аллергенов на иммунную систему организма. Благодаря иммунной системе происходит распознавание и удаление из организма потенциальных патогенов [17]. Очевидно, что качество и адекватность трансдукции биологического сигнала макрофагами будут определять течение заболеваний и их исход. В связи с этим макрофаги заслуживают самого серьезного внимания при рассмотрении патогенетических особенностей заболеваний с воспалительным компонентом и представляют собой весьма привлекательную терапевтическую мишень с целью коррекции возникающих нарушений.

#### **Роль макрофагов в иммунных реакциях организма: концепция M1/M2**

Иммунная защита организма определяется механизмами как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунного ответа. К основным клеточным элементам системы врожденного иммунитета относятся гемопоэтические клетки, тучные клетки, базофилы, моноциты, дендритные клетки и, конечно, макрофаги. Адаптивный иммунный ответ опосредован CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, регуляторными Т-клетками и В-клетками.

Роль макрофагов в формировании иммунного ответа неоспорима. Макрофаг распознает внутриклеточные патогены – бактерии, вирусы, и экстраклеточные патогены,

паразиты, простейшие, грибы или гельминты, благодаря наличию у микроорганизмов патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (РАМР), например, липополисахарид (ЛПС), а у макрофагов – паттерн-распознающих рецепторов (PRR), таких как Toll-подобных рецепторов (TLR) и рецепторов нуклеотидсвязывающих олигомерных доменов (NOD). При взаимодействии РАМРs внутриклеточных микробов с PRR макрофагов, макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины IL-12, TNF- $\alpha$ , IL-18 и кемокины. Кемокины привлекают в фокус воспаления клетки естественные киллеры (НК-клетки), нейтрофилы и наивные Т-лимфоциты (Th0). Продуцируемые макрофагами IL-12, TNF- $\alpha$  и IL-18 взаимодействуют с НК-клетками, увеличивая продукцию IFN- $\gamma$  этими клетками. IL-12 и IL-18 обеспечивают аутокринную стимуляцию продукции IFN- $\gamma$  макрофагами.

Если с макрофагами взаимодействуют РАМРs экстраклеточных паразитов – грибов или гельминтов, макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины, прежде всего IL-10 и IL-13 и другие кемокины. Кемокины привлекают клетки, продуцирующие IL-4 и IL-13, такие как эозинофилы и базофилы, а также наивные Т-лимфоциты. IL-4 и IL-13 еще больше стимулируют макрофаги к секреции IL-10. IL-10 уменьшает антимикробные характеристики макрофагов за счет подавления высвобождения провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода (АФК) и азота.

Взаимодействие макрофагов с РАМРs внутриклеточных микробов, привлечение IFN- $\gamma$ , продуцирующих клеток и секреция макрофагами IL-12, или альтернативное взаимодействие макрофагов с РАМРs экстраклеточных паразитов, привлечение IL-4 и IL-13, продуцирующих клеток и секреция макрофагами IL-10, представляет собой первую волну альтернативной активации макрофагов и знаменует собой развитие врожденного иммунного ответа. Врожденный иммунный ответ представляет собой первичный относительно неспецифический ответ иммунной системы и распознает наиболее часто встречающиеся микроорганизмы.

Фенотип макрофагов, формирующийся при действии внутриклеточных микробов и/или IFN- $\gamma$ , получил название «классический» или M1 фенотип. Фенотип макрофагов, формирующийся при действии экстраклеточных паразитов и/или IL-4 и IL-13, получил название «альтернативный» или M2 фенотип.

Таким образом, в зависимости от природы патогенного микроорганизма уже на этапе врожденного иммунного ответа происходит адаптивное альтернативное изменение/

программирование фенотипа макрофагов [5; 18].

Наряду с этим, макрофаги в значительной мере предопределяют развитие и специфического адаптивного иммунного ответа [19].

Для успешного удаления патогена макрофаги и антиген-презентирующие клетки запускают адаптивный иммунный ответ либо по клеточному Th1 типу, либо по гуморальному Th2 типу.

Антигены внутриклеточных микроорганизмов, M1 фенотип макрофагов и их провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-12 и IFN- $\gamma$  потенцируют развитие Th0 клеток в Th1 клетки. Th1 клеточный ответ обезвреживает вирусы, бактерии и раковые клетки главным образом за счет продукции IFN- $\gamma$ , который активирует бактерицидные и фагоцитирующие свойства макрофагов [15]. Антигены экстраклеточных паразитов, M2 фенотип макрофагов и их противовоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 потенцируют развитие Th0 клеток в Th2 [25]. Th2 гуморальный ответ обезвреживает экстраклеточные бактерии, паразитов и токсины за счет высвобождения значительного количества IL-4, который способствует активации В-клеток и усилению продукции антител [12].

Th1 клетки продуцируют Th1 цитокины, а Th2 клетки – Th2 цитокины [22]. Th1 цитокины и прежде всего IFN- $\gamma$ , действуя на макрофаги, еще больше поляризуют их в сторону M1 фенотипа [15; 16]. Th2 цитокины и прежде всего IL-4 и IL-13, действуя на макрофаги, еще больше поляризуют их в сторону M2 фенотипа [15; 16]. Таким образом, происходит вторая волна альтернативного программирования фенотипа макрофагов.

На современном этапе уже изучены некоторые функциональные характеристики макрофагов M1 и M2 фенотипов, также в литературе приводятся данные относительно морфологической характеристики M1 и M2 макрофагов. На основании имеющихся литературных данных, фенотипзависимыми характеристиками для макрофагов являются: форма клеток в условиях культуры клеток, продукция цитокинов, а также экспрессия поверхностно-клеточных макрофагальных маркеров.

M1 макрофаги в условиях культуры клеток имеют округлую форму [1; 21] и продуцируют много провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  [16; 18] и большее количество воспалительного белка макрофагов 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) [16; 18] по сравнению с M2 фенотипом. Известно, что M1 макрофаги вырабатывают значительное количество NO за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [4] и много

активных форм кислорода [16], которые обуславливают бактерицидную активность макрофагов. Маркерами M1 являются рецептор IL-2 и MAPK $\alpha$  рецептор, B7 (CD80), B7.2 (CD86), CCR7 (MCP-3), CXCL10 (IP-10), TLR-2, TLR-4, Fc $\gamma$ RIII (CD16), Fc $\gamma$ RII (CD32), LAM-1 (CD62), IL-1R1, IL-7R (CD127), IL-15R ( $\alpha$  цепь), IL-17R (CTLA8) (Cdw217) [15; 16]. M1 клетки интегрированы в Th1 клеточный ответ, направленный на инактивацию бактерий, вирусов и опухолевых клеток [15; 16].

M2 макрофаги в условиях культуры клеток имеют фибробластоподобную форму [2; 10; 20; 28] и продуцируют большое количество противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [15; 16], но значительно меньше АФК и NO, чем M1. Маркерами M2 являются маннозный рецептор (MRC1, CD206), M130 (CD163), Fc $\epsilon$ RII (CD23), нуклеотидные рецепторы (GPR86, GPR105, P2Y8, P2Y11 и P2Y12), Дектин-1, DC-SIGN (CD209), DCIR (CLECSF6), CLACSF13, FIZZ1, ST2, фагоцитарные рецепторы SR-A и M60, CXCR4, фузин (CD184), TRAIL, IL-1R $\alpha$  [15; 16]. M2 макрофаги интегрированы в Th2 ответ, направленный на инактивацию экстраклеточных паразитов. M2 клетки регулируют активность воспалительной реакции, способствуют ремоделированию и репарации тканей, поврежденных при воспалении, ангиогенезу и опухолевому росту [15; 16].

Классический M1 фенотип активированных макрофагов хорошо описан в литературе, однако данные относительно M2 фенотипа достаточно противоречивы. Часто в литературе можно встретить подразделение альтернативно активированных M2 макрофагов на 3 группы: M2a, M2b и M2c (таблица) [18].

Получение данных о существовании макрофагов M2a, M2b и M2c фенотипов позволяет конкретизировать целый ряд аспектов формирования иммунного ответа. Появление макрофагов M2a фенотипа было описано при действии IL-4 или IL-13. Такие макрофаги участвуют в активации реакций Th2 типа. В частности, было показано, что M2a фенотип играет основную роль при гельминтозах. Клетки этого фенотипа регулируют Th1 и Th2 реакции в сторону Th2 (преимущественно за счет угнетения Th1 реакций), участвуют в заживлении ран, возникших при повреждении гельминтами, и росте соединительной ткани, а также способствуют привлечению эозинофилов в очаг поражения (возможно, за счет выделения лейкотриена B4 и Yml, описанного у мышинных макрофагов) [133]. M2b фенотип был описан при действии иммунокомплексов в сочетании с IL-1 $\beta$  или ЛПС, при этом поляризация макрофагов была свя-

зана с активацией Toll-like рецепторов (TLR) и IL-1R. Было показано, что макрофаги M2b фенотипа участвуют в подавлении и регуляции воспалительных и иммунных реакций, и способствуют активации Th2 реакций. Появление фенотипа M2c было описано на фоне действия IL-10, TGF-β или глюкокортикоидов; макрофаги такого типа активируют

синтез межклеточного матрикса и участвуют в ремоделировании тканей. Макрофаги M2a и M2b фенотипов обычно проявляют противовоспалительную активность. Макрофаги M2c фенотипа обладают большим сходством с M1 макрофагами, за исключением того, что вместо провоспалительных цитокинов экспрессируют IL-10 [13].

Разновидности M2 фенотипа макрофагов

	M2a	M2b	M2c
Стимулы для поляризации	IL-4, IL-13	Иммунокомплексы + ЛПС или IL-1β	IL-10, TGF-β, глюкокортикоиды
Функции	Активация Th2 реакций, привлечение эозинофилов, рост соединительной ткани	Подавление и регуляция воспалительных и иммунных реакций, активация Th2 реакций	Ремоделирование, синтез межклеточного матрикса

К настоящему моменту в литературе представлена очень скудная информация относительно внутриклеточных механизмов, определяющих поляризацию макрофагов по M1 и M2 фенотипу. Одним из внутриклеточных ферментов, участвующих в поляризации макрофагов, является SH2-содержащая инозитол-5'-фосфатаза (SHIP), которая подавляет пролиферацию, жизнеспособность и активацию гемопоэтических клеток за счет транслокации к мембране и гидролиза вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3) до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата (PIP2). В организме нокаутных по SHIP мышей содержится больше макрофагов. Их альвеолярные и перитонеальные макрофаги вырабатывают меньше NO, поскольку постоянно экспрессируют повышенное количество аргиназы 1, которая конкурирует с iNOS за L-аргинин и расщепляет его до орнитина и мочевины. Таким образом, на фоне отсутствия SHIP наблюдается сдвиг в сторону M2 фенотипа, что указывает на его важную роль в процессе программирования макрофагов. SHIP блокирует MyoD88-зависимый и независимый сигналинг, вызывающий продукцию аутокринно действующего фактора TGF-бета, который усиливает выработку SHIP при действии ЛПС или циклофилина G (CpG) [26].

Кроме того, было показано, что стимуляция макрофагов противовоспалительными цитокинами (IL-10 и TGF-β) приводит к быстрому фосфорилированию/активации АМФ-зависимой протеинкиназы (АМФК), а стимуляция макрофагов ЛПС приводит к ее деактивации. Торможение экспрессии АМФК приводит к значительному увеличению концентрации мРНК

ЛПС-индуцированных цитокинов (TNF-α, IL-6 и COX-2). При трансфекции макрофагов конститутивно активной АМФК происходило уменьшение выработки IL-6 и TNF-α и увеличение выработки IL-10. Кроме того, АМФК уменьшает деградацию IκB-α и усиливает активацию Akt, сопровождающуюся торможением киназы гликоген-синтетазы β и активацией CREB [24].

Таким образом, АМФК изменяет внутриклеточный сигналинг в макрофагах в сторону поляризации по противовоспалительному M2 фенотипу [23].

Показано, что значимую роль в классической поляризации макрофагов по M1 фенотипу играет NFκB. Так, у мышечных макрофагов M2 фенотипа, обнаруживаемых в опухоли, наблюдается пониженная активность NFκB, вследствие повышенной ядерной экспрессии p50 NFκB ингибиторного гомодимера. Они слабо активируются классическими активаторами (ЛПС, CD40L, TNF-α и IL-1β) [23].

При различных патологических состояниях функциональный фенотип макрофагов, обнаруживаемых в очаге патологии, не всегда укладывается в рамки приведенных классификаций. Так, например, при стрептококковой инфекции наблюдается необычная активация макрофагов, сочетающая в себе признаки как классической активации (синтез провоспалительных цитокинов и колониестимулирующих факторов), так и появление некоторых черт альтернативной активации (например, IL-1Ra и синтез IL-10). При этом происходит активация экспрессии аргиназы, но не экспрессируется iNOS, а бактерицидная активность таких макрофагов опосредована преимущественно АФК. У макрофагов такого типа повышена экспрессия генов, кодирующих металлотенины (Mt1 и Mt2), тиоредоксин

редуктазу (Txnrd1) и супероксиддисмутаза 2 (Sod2), которые являются ловушками активных форм кислорода и участвуют в детоксикации свободных радикалов. Также усилена экспрессия эндосомальной простагландин синтазы 2 (PTGS2), которая может участвовать в выработке воспалительных простагландинов. Кроме того, у них наблюдается усиленная экспрессия цитопротективных молекул (семейства Gadd45, участвующих в восстановлении ДНК и Tnfaip3, который является анти-апоптотическим ингибитором каспазы 8); возможно, они помогают поддерживать гомеостаз в условиях стресса при стрептококковой инфекции. Таким образом, на фоне стрептококковой инфекции наблюдается смешанный M1/M2 фенотип или смешанная популяция макрофагов [5].

Активированные макрофаги, фенотип которых отличался от стандартного M1 или M2 фенотипа, были обнаружены исследователями и при ряде других патологий. При инфицировании цитомегаловирусом были обнаружены макрофаги M1 фенотипа, однако спектр выделяемых ими хемокинов соответствовал смешанному фенотипу M1/M2 [3]. При развитии злокачественных опухолей также были обнаружены макрофаги смешанного M1/M2 фенотипа [29]. В жировой ткани при ожирении были описаны макрофаги особого фенотипа, по экспрессии поверхностных рецепторов сходного с M2 фенотипом, но вырабатывающего большое количество провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1, MCP-1 и MIP-1 $\alpha$ ), которые могут приводить к развитию инсулинорезистентности [30].

### Заключение

Таким образом, на основании современных литературных данных представляется, что разделение активированных макрофагов в организме на две категории, M1 и M2, является до определенной степени условным. Скорее всего, можно говорить о существовании континуума функциональных состояний макрофагов, на одном из полюсов которого находятся макрофаги, активно стимулирующие воспаление, а на другом – макрофаги, стимулирующие регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции. Неактивированные макрофаги, присутствующие в здоровой неповрежденной ткани, будут находиться между этих 2-х полюсов [6; 7].

Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, воздействующих на клетку, но также и последовательностью воздействия этих факторов. Показано, что

предварительная обработка макрофагов IFN- $\gamma$  за несколько часов до стимуляции ЛПС заставляла клетки производить большие количества TNF- $\alpha$  [8], а также приводила к изменению ответа на IL-10 [9]. Это обозначает, что, независимо от первичной поляризации и степени дифференцировки, макрофаги сохраняют способность адекватно отвечать на различные новые стимулы, действующие на них. Такая способность макрофагов получила название пластичности макрофагального фенотипа [6]. В соответствии с концепцией пластичности макрофаги рассматриваются как клетки, обладающие способностью изменять свое состояние в пределах континуума возможных состояний в зависимости от изменений, произошедших в их микроокружении, среде. Например, независимо от фенотипа, макрофаги способны адекватно ответить на неспецифические патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMP), такие как ЛПС или мурамилдипептид. Также макрофаги, проявляющие провоспалительную активность, сохраняют способность отвечать на противовоспалительные сигналы понижением своего воспалительного потенциала [6].

По сути, континуум или фенотипическая пластичность макрофагов отражает высокую способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды, с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток.

С учетом вышесказанного классификация активированных макрофагов на M1 и M2 фенотипы, которые являются крайними формами существования активных макрофагов в организме, представляется в достаточной мере удобной и целесообразной. Вместе с тем необходимо помнить о существовании промежуточных и смешанных фенотипов, и при изучении поведения макрофагов в заданных условиях и при определенных патологиях информация об их функциональной активности, экспрессии тех или иных маркеров и особенностях метаболизма может быть полезна с точки зрения определения общего направления реализации иммунных процессов при данной патологии, участия макрофагов в патогенезе и возможности целенаправленного воздействия на фенотип макрофагов и, таким образом, на ход воспалительной и иммунной реакции.

*Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № 14.120.14.2976-МК от 03.02.2014 г.*

## Список литературы/References

1. Caillou B. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma / B. Caillou, M. Talbot, U. Weyemi, et al. // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6(7). – e22567.
2. Cassol E. M1 and M2a Polarization of Human Monocyte-Derived Macrophages Inhibits HIV-1 Replication by Distinct Mechanisms / E. Cassol, L. Cassetta, Ch. Rizzi et al. // The Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 182. – № 10. – P. 6237–6246.
3. Chan G., Bivins-Smith E.R., Smith M.S., Smith P.M., Yurochko A.D. Transcriptome analysis reveals human cytomegalovirus reprograms monocyte differentiation toward an M1 macrophage // J Immunol. – 2008. – № 181(1). – P. 698–711.
4. Fritz J. M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype / J. Fritz, B.S. Murphy, V. Sundareshan et al. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2008. – Vol. 61(3). – P. 554–560.
5. Goldmann O., von Kockritz-Blickwede M., Holtje C., Chhatwal G.S., Geffers R., and Medina E. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with *Streptococcus pyogenes* Reveals an Unusual Activation Program // Infect and Immun. – 2007. – P. 4148–4157.
6. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kothe K., Muller-Molinet I., Kannookadan S., Utikal J., Goerd S. Mphi1 and Mphi2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals // Immunobiology. – 2006. – № 211. – P. 473–486.
7. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Utikal J., Goerd S. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages // Scand J Immunol. – 2005. – № 61. – P. 10–17.
8. Hayes M.P., Freeman S.L., Donnelly R.P. IFN-gamma priming of monocytes enhances LPS- induced TNF production by augmenting both transcription and mRNA stability // Cytokine. – 1995. – № 7(5). – P. 427–435.
9. Herrero C., Hu X., Li W.P., Samuels S., Sharif M.N., Kotenko S., Ivashkiv L.B. Reprogramming of IL-10 activity and signaling by IFN-gamma // J. Immunol. – 2003. – № 171(10). – P. 5034–5041.
10. Hoffman SM. Helicobacter infection alters the phenotype and inflammatory response of mouse intestinal muscle macrophages / A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree Master of Science // Kansas state university. – Kansas, USA, 2008. – 95 p.
11. Hume DA, Ross IL, Himes SR, Sasmono RT, Wells CA, and Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited // J Leukoc Biol. – 2002. – № 72. – P. 621–627.
12. Janeway C.A. Immunobiology. The immune system in health and disease / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik // Garland Science Publishing, 2005. – 320 p.
13. Kreider T. Alternatively activated macrophages in helminth infections / T. Kreider, R.M. Anthony, Jr. J.F. Urban, W.C. Gause // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19(4). – P. 448–453.
14. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10 // J. Immunol. – 2002. – № 169. – P. 2253–2263.
15. Mantovani A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani, et al. // Trends Immunol. – 2004. – Vol. 25. – P. 677–686.
16. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas // Blood. – 2006. – Vol. 108(2). – P. 408–409.
17. Martin T.R. and Frevert C.W. Innate Immunity in the Lungs. The Proceedings of the American Thoracic Society 2. P. 403–411 (2005).
18. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // Front. Biosci. – 2008. – № 1(13). – P. 453–461.
19. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response // Curr Opin Immunol. – 1997. – № 9. – P. 4–9.
20. Mills, C.D. M-1/M2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C.D. Mills, K. Kincaid, J.M. Alt, et al. // The Journal of Immunology. – 2000. – Vol. 164(12). – P. 6166–73.
21. Napolitano M. Phospholipase A2 mediates apolipoprotein-independent uptake of chylomicron remnant-like particles by human macrophages / M. Napolitano, H.S. Kruth, E. Bravo // International Journal of Vascular Medicine. – 2012. – Vol. 2012 – P. 501954.
22. Oosterhout, A.J.M. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? / A.J.M. Oosterhout, A.C. Motta // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 25. – P. 591–593.
23. Sacconi A., Schioppa T., Porta C., Biswas S.K., Nebuloni M., Vago L., Bottazzi B., Colombo M.P., Mantovani A., and Sica A. p50 Nuclear Factor-KB Overexpression in Tumor-Associated Macrophages Inhibits M1 Inflammatory Responses and Antitumor Resistance // Cancer Res. – 2006. – № 66(23). – P. 11432–11440.
24. Sag D., Carling D., Stout R.D., Suttles J. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype // J Immunol. – 2008. – № 181(12). – P. 8633–8641.
25. Sieling P.A. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy / P.A. Sieling, J.S. Abrams, M. Yamamura, et al. // J Immunol. – 1993. – Vol. 150(12). – P. 5501–5510.
26. Sly L.M., Ho V., Antignano F., Ruschmann J., Hamilton M., Lam V., Rauh M.J., Krystal G. The role of SHIP in macrophages // Front Biosci. – 2007. – № 1(12). – P. 2836–2848.
27. Stout RD and Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments // J Leukoc Biol. – 2004. – № 76(3). – P. 50.
28. Vereyken E.J.F. Classically and alternatively activated bone marrow derived macrophages differ in cytoskeletal functions and migration towards specific CNS cell types / E.J.F. Vereyken, P.D.A.M. Heijnen, W. Baron, et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2011. – Vol. 8. – P. 58.
29. Umemura N., Saio M., Suwa T., Kitoh Y., Bai J., Nonaka K., Ouyang G.F., Okada M., Balazs M., Adany R., Shibata T., Takami T. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics // J Leukoc Biol. – 2008. – № 83(5). – P. 1136–1144.
30. Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G.J., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int J Obes (Lond). – 2007. – № 31(9). – P. 1420–1428.

## Рецензенты:

Чеснокова Н.П., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского», г. Саратов;  
 Морозова О.Л., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», г. Москва.  
 Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 616.5-002

## НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ТЕРРИТОРИИ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мельников В.Л., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н., Агейкин А.В.

ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

Целью исследования являлось изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения атопического дерматита на территории Пензенской области. Изучены основные характеристики атопического дерматита, которые основывались на ретроспективном анализе клинико-лабораторных данных, полученных из карт стационарного и амбулаторного больного пациентов Пензенского областного кожно-венерологического диспансера. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Excel для Windows 7. Установлено, что в структуре заболеваемости атопическим дерматитом преобладают лица женского пола в возрасте от 16 до 30 лет. Для пациентов с атопическим дерматитом характерна сезонная динамика клинических манифестаций с подъемом заболеваемости в весенний период. В реализации наследственной предрасположенности к формированию атопического дерматита ведущая роль принадлежит различным патологиям ЖКТ, особенно нарушениям микробиоты в субкомпенсированной форме со слабо выраженными клиническими признаками. Полученные результаты исследований свидетельствуют о значимости проблемы атопического дерматита в Пензенской области, являющегося одним из самых распространенных аллергических заболеваний, которому подвержена большая часть населения.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, дисбактериоз, сопутствующие заболевания, клинические проявления

## SOME CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF THE FLOW OF ATOPIC DERMATITIS ON THE TERRITORY OF THE PENZA REGION

Melnikov V.L., Rybalkin S.B., Mitrofanova N.N., Ageykin A.V.

FSAEI HPE «Penza state University», Penza, e-mail: meidpgumi@yandex.ru

The aim of the study was to investigate the clinical and epidemiological characteristics of the course of atopic dermatitis on the territory of the Penza region. Studied the basic characteristics of atypical dermatitis, which was based on a retrospective analysis of clinical and laboratory data obtained from maps of stationary and ambulatory patients Penza regional dermatovenerologic dispensary. Statistical data processing was performed using Excel for Windows controlling that the incidence of atopic dermatitis is dominated by females aged 16 to 30 years. For patients with atopic dermatitis typically seasonal dynamics of clinical manifestations with the rise of incidence in the spring. In the implementation of hereditary predisposition to the formation of atopic dermatitis leading role in various pathologies of the gastrointestinal tract, especially violations of the microbiota in subcompensated form with mild clinical signs. The obtained results indicate the significance of the problem of atopic dermatitis in the Penza region, which is one of the most common allergic disease, which affects most of the population.

**Keywords:** atopic dermatitis, disbacteriosis, comorbidities, clinical manifestations

Удельный вес аллергических состояний в структуре общей заболеваемости составляет от 10 до 30% населения, проживающего в европейских странах. В течение последнего десятилетия продолжается устойчивый рост частоты аллергических заболеваний [1, 6, 9].

Аллергия стала «болезнью цивилизации», так как в экономически развитых странах и крупных городах распространённость аллергических заболеваний, особенно среди молодого населения, значительно выше [2, 4].

Загрязнение окружающей среды, использование красителей, стабилизаторов, добавок в пищевой промышленности, средств бытовой химии, потребление лекарственных препаратов – это далеко не полный перечень факторов, воздействующих на организм человека [3, 10, 11].

Атопический дерматит (АД) представляет собой аллергическое заболевание кожи с наследственной предрасположенностью,

сопровождающееся зудом и характеризующееся хроническим рецидивирующим течением [3, 12].

В последние годы атопический дерматит привлекает пристальное внимание не только аллергологов и педиатров, но и других специалистов во всем мире [5].

В структуре хронических дерматозов АД занимает одну из лидирующих позиций. Согласно международным данным 15–32% детей от 2–7% взрослого населения всего мира страдает атопическим дерматитом. Его доля в структуре аллергических заболеваний составляет 50–76%, а в структуре заболеваемости хроническими дерматозами от 20 до 66%. Ретроспективный анализ результатов широкомасштабных эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира в 2013 году, позволил констатировать рост распространенности АД за последние десятилетия. Высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем

детском возрасте, зачастую непрерывно-рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания и снижение приверженности пациентов к лечению придают вопросам причинных факторов развития заболевания и его осложненных форм особую актуальность [8].

Атопический дерматит – важная медико-социальная проблема, его распространенность неуклонно увеличивается во всех странах мира, существенно изменился патоморфоз атопического дерматита, который проявляется очень ранней манифестацией, увеличением частоты тяжелого течения, расширением площади тяжелого течения, повышением доли осложненных форм болезни и существенным влиянием болезни на экономический семейный статус [5, 7].

В России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 15 до 35% и выше. Среди наиболее распространенных аллергических реакций и заболеваний важное место занимает атопический дерматит [1].

**Цель исследования** – изучение клинико-эпидемиологических особенностей течения атопического дерматита на территории Пензенской области.

### Материалы и методы исследования

Определение клинико-эпидемиологических особенностей течения АД проводилось на основе ретроспективного анализа амбулаторных карт 200 пациентов в возрасте от 16 до 50 лет с различными формами аллергических заболеваний, включая осложненные состояния, находящихся на лечении в Пензенском областном кожно-венерологическом диспансере за период с сентября 2011 по сентябрь 2012. У 80 (40%) из общего числа пациентов был верифицирован атопический дерматит. Эти больные составили основную группу исследования. Для сортировки и анализа полученных данных использовали программу WHONET 5.6.

### Результаты исследования и их обсуждение

Атопический дерматит в Пензенской области является одним из тех аллергических заболеваний, которому подвержена большая часть населения.

В общей структуре заболеваемости АД преобладают лица женского пола – 75% (60 человек), на долю мужчин приходится 25% (20 человек).

В результате проведенных исследований выявлено, что в возрастной структуре больных атопическим дерматитом преобладают люди молодого возраста – более 70% заболевших находятся в возрастном периоде от 16 до 30 лет (рис. 1).

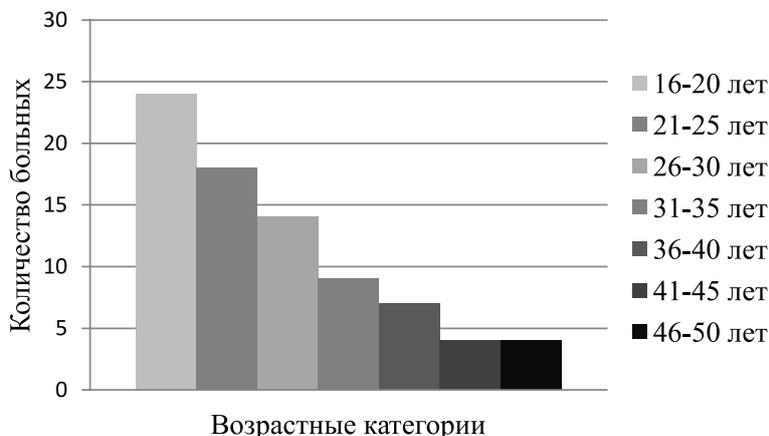


Рис. 1. Частота встречаемости заболеваний атопическим дерматитом в различных возрастных категориях

Периодичность обращаемости пациентов с атопическим дерматитом по поводу обострений заболевания составляет 2–4 раза в год, преимущественно 2 раза в год (46%).

Установлено, что пациенты кожно-венерологического диспансера, страдающие атопическим дерматитом, в основном обращаются в лечебно-профилактическое учреждение для планового медицинского осмотра, хотя имеются случаи обращений

пациентов по поводу резких обострений заболевания.

Для пациентов с атопическим дерматитом характерна сезонная динамика клинических манифестаций, с подъемом заболеваемости в весенний период (с апреля по май) – 53 пациента (66%), что определяется характером цветения различных растений, являющихся источниками аллергенов, и весенним иммунодепрессивным состоянием организма.

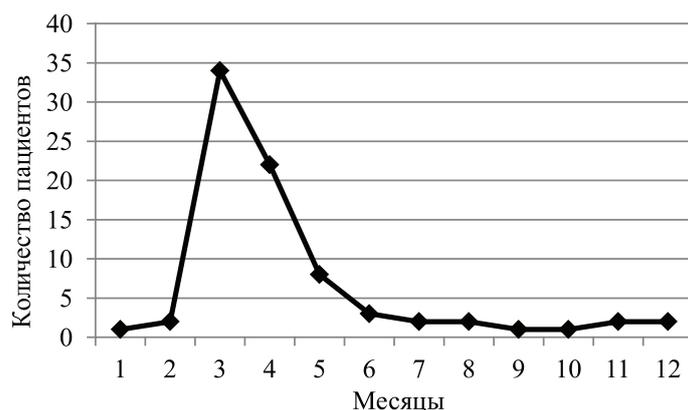


Рис. 2. Сезонная динамика клинических манифестаций атопического дерматита на территории Пензенской области

У 94% пациентов с АД обнаружено наличие сопутствующих заболеваний, в основном представленных различными формами патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): дисбактери-

оз – 84%, холецистопанкреатит – 45%, гастрит – 41%, жировая дистрофия печени – 12%, а также наблюдаются поражения органов дыхательной системы – бронхиты – 11% (рис. 3).

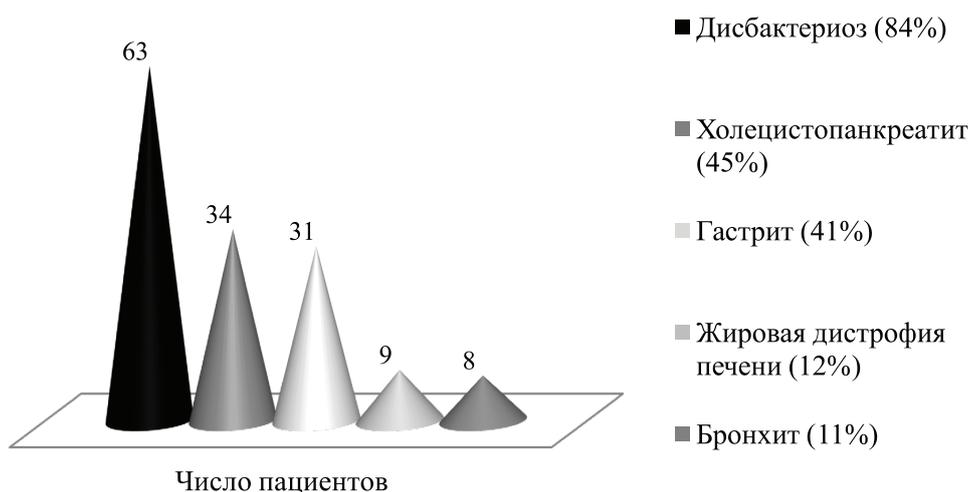


Рис. 3. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с атопическим дерматитом

При этом холецистопанкреатит, гастрит и жировая дистрофия печени практически в 90% случаях встречаются вместе с дисбактериозом, а бронхит как сопутствующее заболевание встречается только у больных, не имеющих в своём анамнезе дисбактериоза.

В результате анализа клинических образцов крови у всех пациентов наблюдалось уменьшение уровня гемоглобина: у мужчин (25%) – 100–120 г/л ( $N = 130\text{--}160$  г/л), у женщин (75%) – 80–110 г/л ( $N = 120\text{--}140$  г/л).

Снижение уровня гемоглобина в крови пациентов с АД обусловлено нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте. Этот дисбаланс может быть вызван наличием дисбактериоза.

В результате анализа характера нарушений микробиоты ЖКТ выявлены количественные и качественные отклонения по следующим показателям – (рис. 4) (номер пункта соответствует числу на диаграмме):

1) увеличение количества кишечной палочки, слабо ферментирующей лактозу (75–100%,  $N = \leq 10^6$ ) – у 5 пациентов (6%);

2) отсутствие неферментирующих бактерий ( $N = \leq 10^4$ ) – у 9 пациентов (11%);

3) отсутствие других условно-патогенных энтеробактерий ( $N = \leq 10^4$ ) – у 19 пациентов (24%);

4) отсутствие стафилококков (эпидермальные, сапрофитные) ( $N = \leq 10^4$ ) – у 23 пациентов (29%);

5) отсутствие дрожжеподобных грибов рода *Candida* ( $N = \leq 10^4$ ) – у 29 пациентов (36%);

6) у 27 пациентов (36) отсутствие энтерококков ( $N = 10^5-10^8$ ) – 4%);

7) отсутствие бифидобактерий, клостридии у 42 пациентов (53%);

8) отсутствие лактобактерий ( $N = 10^7-10^8$ ), бифидобактерий ( $N = 10^8-10^{10}$ ), клостридии ( $N = \leq 10^3$ ) – у 42 пациентов (53%);

9) отсутствие кишечной палочки, расщепляющей лактозу ( $N = 10^6-10^9$ ) – у 47 пациентов (59%).

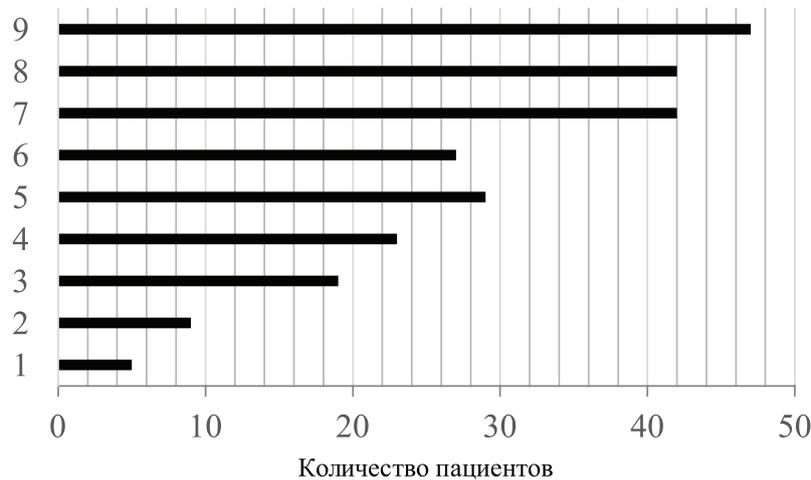


Рис. 4. Характер нарушений микробиоты ЖКТ у пациентов с atopическим дерматитом

Нарушения в составе микроценоза ЖКТ приводят к нарушениям пищеварительного барьера и ускоренному всасыванию антигенов, что приводит к реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

В результате проведенных исследований выявлена взаимосвязь нарушений количественного и качественного состава нормальной микрофлоры кишечника с наличием клинических проявлений atopического дерматита. У 92% больных дисбактериозом были выявлены характерные для atopического дерматита клинические симптомы: зуд, локальное покраснение участков кожи, высыпания в области лица (лоб, область вокруг рта, около глаз), кожи шеи, груди, спины, сгибательных поверхностях конечностей, паховых складок, ягодич. Характер выраженности различных симптомов АД находился в корреляционной зависимости от клинической формы дисбактериоза.

Среди пациентов с atopическим дерматитом выявлены следующие виды дисбактериозов: компенсированный (латентный), при котором отсутствуют клинические симптомы нарушения микрофлоры в кишечнике – у 14 пациентов (17%), субкомпенсированный, характеризующийся появлением локальных воспалительных очагов – у 66 пациентов (83%). У пациентов с АД в основ-

ном наблюдались признаки слабо выраженного варианта субкомпенсированной формы дисбактериоза – 85%, выраженный вариант течения наблюдался в 15% случаев. Среди пациентов с АД отсутствовал сильно выраженный вариант субкомпенсированной формы дисбактериоза, характеризующихся генерализацией воспалительного процесса и образованием метастатических очагов в различных паренхиматозных органах.

Для амбулаторного и стационарного лечения больных с atopическим дерматитом в 100% случаев применялась комплексная терапия, направленная на купирование аллергического воспаления кожи и сохранение длительной ремиссии, которая включала в себя диетотерапию, детоксицирующие препараты (тиосульфат натрия 30%), антиконгестанты (натрия хлорид 0,9%), антигистаминные препараты (эриус, димедрол 1%, фенкарол), глюкокортикоиды для местного применения (элоком, акридерм).

#### Выводы

Таким образом, в структуре заболеваемости atopическим дерматитом преобладают лица женского пола в возрасте от 16 до 30 лет.

Для пациентов с atopическим дерматитом характерна сезонная динамика клинических манифестаций с подъемом заболеваемости в весенний период.

В реализации наследственной предрасположенности к формированию атопического дерматита ведущая роль принадлежит различным патологиям ЖКТ, особенно нарушениям микробиоты в субкомпенсированной форме со слабовыраженными клиническими признаками.

### Список литературы

1. Атопический дерматит: рекомендации для практикующих врачей / под общ. ред. Р.М. Хаитова и А.А. Кубановой. – М., 2003.
2. Мовчан К.Н., Оболенская Т.И., Морозов Ю.М. Эпидемиологические особенности течения аллергических заболеваний у пациентов с сопутствующей патологией // Теоретические основы эпидемиологии. Современные эпидемиологические и профилактические аспекты инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний: сборник научных трудов по материалам Всероссийской научной конференции 17–18 апреля 2008 г.: Часть 2; Министерство обр. и науки РФ. – СПб., 2008. – С. 743–744.
3. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.Р. Аллергические заболевания. – М., 1999. – С. 470.
4. Селезнева Е.П., Песков А.Б., Маевский Е.И., Учитель М.Л., Хохлов М.П. Диагностика и коррекция метеочувствительности у больных бронхиальной астмой // Известия вузов, Поволжский регион. Медицинские науки. – Пенза, 2010. – № 3. – С. 91–100.
5. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей // Лечащий врач. – <http://www.lvrach.ru/2014/06/15435980>.
6. Феденко Е.С. Атопический дерматит: обоснование поэтапного подхода к терапии // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 176–183.
7. Филатова Т.А., Ревякина В.А., Кондюрина Е.Г. Парлазин в лечении атопического дерматита у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 109–112.
8. Хаертдинова Л.А., Абдрашитова Э.Р. Особенности терапии атопического дерматита у детей, осложненного вторичной инфекцией // Молодежный инновационный вестник Том III, № 1. Материалы международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. – Воронеж: Научная книга, 2014. – С. 45–46.
9. Guidelines of care for atopic dermatitis. American Academy of Dermatology. – Medical Specialty Society, 2004.
10. Holgate S., buhl R., bousquet J., Smith N., Panahloo Z., Jimenez P. the use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update // Resp Med. – 2009 aug. – № 103(8). – P. 1098–1113.
11. Humbert M., Beasley R., ayres J., Slavin R., Hebert J., Bousquet J. et al. benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (gIna 2002 step 4 treatment) // InnoVatE. allergy. – 2005 Mar. – № 60(3). – P. 309–316.
12. Incorvaia C., Pravettoni C., Mauro M., yacoub M.R., Tarantini F., Riario-Sforza G.G. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis // Monaldi arch Chest Dis. – 2008 Jun. – № 69(2). – P. 78–80.

### References

1. Atopic dermatitis: recommendations for practitioners/ edited Ed. by R.M. Haitov and A.A. Kubanova. M., 2003. 5.
2. Movchan P.H.D., Obolenskaya T.I., Morozov, Y.M. Epidemiological features of the flow allergisch diseases in patients with comorbidity // Theoretical foundations of epidemiology. Modern epidemiologic and preventive aspects of infectious and mass non-communicable diseases: proceedings of the materials of all-Russian scientific conference, 17–18 April 2008: Part 2; the Ministry arr. and science of the Russian Federation. Saint-Peterburg. pp. 744.
3. Picky V.I., Adrianova N.V., Artamonova A.R. Allergic diseases. M., 1999, pp. 470.
4. Selezneva H.E., Peskov A.B., Majewski H., Uchitel M.L., Khokhlov BTW, Diagnosis and correction of i me-teosensitivity n patients with bronchial asthma / Izvestiya vuzov, Volga region. Medical science no. 3, Penza, 2010, pp. 91–100.
5. Smirnov G.I. Atopic dermatitis in children // Magazine «the doctor» <http://www.lvrach.ru/2014/06/15435980>.
6. Fedenko Y.S. Atopic dermatitis: a rationale for a phased approach to therapy Consilium medicum. 2001, T. 3, no. 4, pp. 176–183.
7. Filatov T.A., Revyakina V.A., Khandurina Mrs x, the Parlazina in the treatment of atopic dermatitis in children. The Pediatrics. 2005, So 4, no. 2, pp. 109–112.
8. Chertanovo L.A., abdrashitova E.R. clinical Features of atopic dermatitis in children is complicated by secondary infection // Youth innovation Gazette Vol. III, no. 1. Materials of international scientific-practical conference of young scientists and physicians. Scientific book, Voronezh, 2014. pp. 45–46.
9. Guidelines of care for atopic dermatitis. American Academy of Dermatology. Medical Specialty Society, 2004.
10. Holgate S., Buhl R., Bousquet J., Smith N., Panahloo Z., Jimenez P. the use of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma: a clinical experience update. RespMed 2009 aug; 103(8): 1098–1113.
11. Humbert M., Beasley R., Ayres J., Slavin R., Hebert J., Bousquet J. et al. benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (gIna 2002 step 4 treatment): InnoVatE. allergy 2005 Mar; 60(3): 309–316.
12. Incorvaia C., Pravettoni C., Mauro M., Yacoub M.R., Tarantini F., Riario-Sforza G.G. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. Monaldi arch Chest Dis 2008 Jun; 69(2): 78–80.

### Рецензенты:

Микуляк Н.И., д.м.н., зав. кафедрой «Физиология человека», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Рахматуллоев Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни», ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 364.694 : 616.831-005 : 331.316

## МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНВАЛИДНОСТИ ВСЛЕДСТВИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В Г. УФЕ

Мухаметзянов А.М.

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, Уфа, e-mail: pavlovamu@mail.ru

Проведен анализ динамики первичной инвалидности среди взрослого населения г. Уфы вследствие цереброваскулярных болезней за 2008-2013 гг. За период наблюдения произошло снижение первичной инвалидности на 27,5%, уменьшение доли инвалидов первой группы с 28,0 до 22,3% и второй – с 33,4 до 29,5%, увеличение инвалидов третьей группы с 38,6 до 41,5%. Среди лиц старше трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами вследствие цереброваскулярных болезней, доля инвалидов первой группы статистически значимо больше, чем среди инвалидов трудоспособного возраста. Были определены потери трудового потенциала и экономические потери в результате первичной инвалидности от цереброваскулярных болезней в 2008 и 2012 гг. Было выявлено снижение потерь трудового потенциала на 24,9% и увеличение экономических потерь на 10,1% за счет роста валового регионального продукта и увеличения размера пособия по инвалидности в г. Уфе за 2008 и 2012 гг.

**Ключевые слова:** инвалидность, цереброваскулярные болезни, пол, возраст, потери здоровья

## MEDICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF DISABILITY DUE TO CEREBROVASCULAR DISEASES IN UFA

Mukhametzyanov A.M.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: pavlovamu@mail.ru

The paper presents an analysis of the dynamics of the primary disability among adults due to cerebrovascular diseases in Ufa in 2008–2013. During the observation time the reduction of the primary disability by 27,5%, the reduction of the number of disabled persons with Group 1 from 28,0% to 22,3%, with Group 2 – from 33,4% to 29,5% and the increase in the number of disabled persons with Group 3 happened. Among people over working age who got disability status due to cerebrovascular diseases for the first time, the proportion of people with disabilities with Group 1 was significantly higher than among disabled people of working age. The loss of employment potential and economic losses as a result of the primary disability due to cerebrovascular diseases in 2008 and 2012 were determined. The decrease of losses of employment potential by 24,9% and the increase of economic losses by 10,1% due to the growth of gross regional product and the increase in the disability benefits in Ufa in 2008 and 2012 were detected.

**Keywords:** disability, cerebrovascular disease, gender, age, loss of health

Наряду с показателями заболеваемости и смертности, инвалидность является интегральным показателем здоровья населения, условий жизни, труда, быта, среды существования. Наиболее частой причиной первичного выхода на инвалидность являются болезни системы кровообращения (БСК), среди которых цереброваскулярные болезни (ЦВБ) занимают второе место после ишемической болезни сердца [2]. По данным регистра Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, 31% больных, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных способны вернуться к прежней работе. К концу года после перенесенного инсульта у 25–30% больных развивается деменция, причем с возрастом она имеет тенденцию к увеличению [4]. Сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства. По данным ВОЗ, к 2015 г. потери ВВП Российской Федерации из-за преждевре-

менных смертей от сосудистых заболеваний могут составить 8,2 трлн руб. [5].

В последнее время в результате внедрения мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга определилась тенденция к снижению первичной инвалидности от ЦВБ. Так, по данным К.М. Петросяна [3], за период 2008–2012 гг. в РФ число инвалидов вследствие ЦВБ уменьшилось на 22,6% (с 152 727 человек в 2008 г. до 118 267 человек в 2012 г.), уровень инвалидности также характеризовался снижением на 24,2% (с 13,2 на 10 тыс. взрослого населения в 2008 г. до 10,0 в 2012 г.).

**Цель исследования** – определение эффективности медико-организационных мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

### Материалы и методы исследования

Анализ первичной инвалидности от ЦВБ проведен по данным статистической отчетности Главного бюро медико-социальной экспертизы «Состояние

инвалидности и реабилитации инвалидов в Республике Башкортостан» за 2008–2013 гг. Показатели рассчитаны на 10 тыс. взрослого населения с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки социально-экономической эффективности мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга согласно приказу Министерства здравоохранения РБ № 1725-Д от 01.11.2008 г. «О совершенствовании организации оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями» определены потери трудового потенциала и экономические потери в результате первичной инвалидности от ЦВБ. Потери трудового потенциала рассчитаны не только в результате первичной инвалидности от ЦВБ, а также от других болезней системы кровообращения. Все расчеты проводили по методике В.И. Дмитриева и соавт. [1].

Потери трудового потенциала – число человеко-лет несостоявшейся трудовой деятельности в результате первичной инвалидности.

Потери трудового потенциала лицами данной возрастной группы рассчитывали отдельно для мужчин и женщин по формуле

$$P_{wi} = d_i \cdot e_{wi}$$

где  $P_{wi}$  – потери трудового потенциала в  $i$  возрастной группе;  $d_i$  – количество инвалидов в  $i$  возрастной группе;  $e_{wi}$  – ожидаемая продолжительность трудовой деятельности в  $i$ -й возрастной группе населения.

Потери трудового потенциала населения рассчитывали как сумму потерь по всем возрастным группам:

$$P_w = d_i \cdot e_{wi}$$

где  $P_w$  – потери трудового потенциала.

Согласно методике В.И. Дмитриева и соавт. [1] экономические потери от первичной инвалидности рассчитывали по формуле

$$\text{ЭП} = (\text{П} \cdot \text{ГРП}) + \text{П} \cdot (\text{ВРП} / \text{ЧР}),$$

где ЭП – экономические потери от инвалидности (руб.); П – потери трудового потенциала от инвалидности; ГРП – средний размер годовой пенсии; ВРП – валовой региональный продукт; ЧР – число работающих.

Для определения потерь трудового потенциала использовали среднегодовые показатели первичной инвалидности по возрастным группам в г. Уфе в среднем за три года, 2006–2008 и 2010–2012 гг., полученные из электронной базы данных на впервые признанных инвалидами, и материалы из формы № 7-собес «Сведения о медико-социальной экспертизе лиц в возрасте 18 лет и старше» за 2008–2012 гг.

Анализ социально-экономической эффективности мероприятий по снижению инвалидности от ЦВБ населения Уфы проведен за 2008 и 2012 гг., так как медико-организационные мероприятия по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями начали реализовываться с 2009 г.

Оценка достоверности различий относительных величин проводилась с помощью  $Z$  критерия и критерия  $\chi^2$ . Статистически значимые различия показателей считались при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показал, что первичная инвалидность среди взрослого населения г. Уфы вследствие ЦВБ за 2008–2013 гг. снизилась на 27,5%, с 10,9 (95% ДИ 10,2–11,6) до 7,9 на 10 тыс. (95% ДИ 7,3–8,5) ( $p < 0,001$ ). В целом уровень первичной инвалидности от БСК также снизился на 26,9%, с 27,5 (95% ДИ 26,4–28,6) до 20,1 на 10 тыс. взрослого населения (95% ДИ 19,2–21,0;  $p < 0,001$ ). За анализируемый период доля ЦВБ в структуре причин первичного выхода на инвалидность вследствие БСК почти не изменялась и составила в среднем 39,9% (табл. 1).

Таблица 1

Динамика первичной инвалидности вследствие БСК среди взрослого населения г. Уфы за 2008–2013 гг. (на 10 тыс. взрослого населения)

Показатели	Годы					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Болезни системы кровообращения	27,5	26,1	24,5	24,6	22,5	20,1
Цереброваскулярные болезни	10,9	10,3	10,0	9,8	9,2	7,9
Доля цереброваскулярных болезней (%)	39,5	39,4	40,7	39,8	40,9	39,5

Распределение по группам инвалидности показало, что большая часть инвалидов имела третью группу (39,5%), инвалиды второй группы составили 32,8%, в первой группе были 27,7%. Следует отметить, что в динамике за 6 лет произошло уменьшение доли инвалидов первой и второй групп (соответственно с 28,0 до 22,3% и с 33,4 до 29,5%), увеличилась доля инвалидов третьей группы инвалидности (с 38,6 до 41,5%). Это обусловлено внедрением в последние годы в практику неврологических отделений высокотехнологичных методов

лечения и реабилитации больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, значительно улучшающих функциональные исходы [6]. Заболеваемость болезнями системы кровообращения и особенно ЦВБ характерна для лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим среди впервые признанных инвалидами большую часть составили лица старше трудоспособного возраста (71,9%). Коэффициент соотношения лиц трудоспособного возраста к лицам старше трудоспособного составил 1:2,6. За период наблюдения этот коэффициент практически

не изменился и варьировал от 1:2,5 в 2009 г. до 1:2,7 в 2012 г.

Как среди лиц трудоспособного возраста, так и старше трудоспособного возраста большую часть составляют инвалиды третьей группы (53,3 и 34,1%;  $p < 0,001$ ), меньшую – инвалиды первой группы (14,8 и 32,7%;  $p < 0,001$ ). За период 2008–2013 гг. среди инвалидов трудоспособного возраста выявлено снижение доли инвалидов первой группы с 16,2 до 14,4% и увеличение доли инвалидов третьей группы с 51,0 до 53,3%. Среди инвалидов старше трудоспособного возраста установлено увеличение доли инвалидов первой группы с 32,5 до 34,9% и третьей группы с 33,9 до 35,7%. Таким образом, среди впервые признанных инвалидами вследствие ЦВБ лиц старше трудоспособного возраста доля инвалидов первой группы больше, а третьей группы меньше, чем среди инвалидов трудоспособного возраста. Это связано с высокой распространенностью ЦВБ и сниженными компенсаторными способностями нервной системы у лиц пожилого и старческого возраста вследствие наличия гипертонической болезни, атеросклероза, сахарного диабета и другой патологии [5].

В г. Уфе функционируют первичные сосудистые отделения на базе МБУЗ «Больница № 18» и «Больница № 13», а также реги-

ональные сосудистые центры на базе ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи № 22» и «Больница № 21», что позволяет своевременно оказывать специализированную медицинскую помощь, проводить мероприятия по ранней мультидисциплинарной реабилитации больных с ЦВБ.

Для оценки социально-экономической эффективности медико-организационных мероприятий были определены потери трудового потенциала, экономические потери в результате первичной инвалидности от ЦВБ в 2008 и 2012 гг.

За период наблюдения число человеко-лет несостоявшейся трудовой деятельности в результате первичной инвалидности вследствие ЦВБ снизилось на 24,9% (с 2146,2 до 1612,1 человеко-лет), в том числе среди мужчин на 14,2% (1341,1 до 1151,3 человеко-лет) и среди женщин на 42,8% (с 805,1 до 460,8 человеко-лет). Вместе с тем отмечается рост потерь трудового потенциала в результате первичной инвалидности вследствие всех болезней системы кровообращения на 8,5% (с 19579,7 до 21251,8 человеко-лет), как в целом среди всех инвалидов, так и на 26,0% (с 12139,4 до 15301,3 человеко-лет) среди мужчин, однако среди женщин выявлено снижение потерь трудового потенциала на 20,0% (с 7440,3 до 5950,5 человеко-лет) (табл. 2).

**Таблица 2**

Потери трудового потенциала в результате первичной инвалидности за 2008 и 2012 гг. (человеко-лет)

Причины инвалидности	Годы					
	2008			2012		
	мужчины	женщины	итого	мужчины	женщины	итого
Все причины	12139,4	7440,3	19579,7	15301,3	5950,5	21251,8
ЦВБ	1341,1	805,1	2146,2	1151,3	460,8	1612,1

Инвалидность от сосудистых заболеваний головного мозга наносит огромный экономический ущерб государству и обществу. Для определения эффективности реализации мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями головного мозга нами определена динамика

экономических потерь в связи с первичной инвалидностью вследствие ЦВБ в 2008 и 2012 гг. Валовой региональный продукт в г. Уфе увеличился с 367 млрд рублей в 2008 г., до 549,5 млрд рублей в 2012 г., средний размер годовой пенсии – с 44995,6 до 83681,2 рублей. Экономические потери в 2008 г. составили

$$\text{ЭП} = (2146,2 \text{ человеко-лет} \cdot 44995,6 \text{ рублей}) + 2146,2 \text{ человеко-лет} \times \\ \times (367 \text{ млрд рублей} / 535679 \text{ человек}) = 1566,9 \text{ млн рублей};$$

в 2012 г.

$$\text{ЭП} = (1612,1 \text{ человеко-лет} \cdot 83681,2 \text{ рублей}) + 1612,1 \text{ человеко-лет} \times \\ \times (549,5 \text{ млрд рублей} / 556924 \text{ человек}) = 1725,5 \text{ млн рублей}.$$

Несмотря на снижение потерь трудового потенциала, отмечается увеличение

экономических потерь на 10,1%. Это объясняется ростом валового регионального про-

дукта и увеличением размера пенсии по инвалидности. В связи с этим экономические потери в результате первичной инвалидности вследствие ЦВБ в 2012 г. рассчитали с учетом данных валового регионального продукта и среднего размера годовой пенсии за 2008 г. Таким образом, установлено снижение экономических потерь на 27,6% – с 1566,9 до 1134,9 млн рублей в год.

### Выводы

1. За период 2008–2013 гг. выявлено снижение показателя первичной инвалидности среди взрослого населения г. Уфы вследствие ЦВБ на 27,5% и уменьшение доли инвалидов первой и второй групп (соответственно с 28,0 до 22,3% и с 33,4 до 29,5%), увеличение числа инвалидов третьей группы (с 38,6 до 41,5%).

2. Среди лиц старше трудоспособного возраста, впервые признанных инвалидами вследствие ЦВБ, доля инвалидов первой группы больше, а третьей группы меньше, чем среди инвалидов трудоспособного возраста.

3. Снижение первичной инвалидности вследствие ЦВБ привело к снижению потерь трудового потенциала в результате инвалидности (на 24,9%), значительное снижение отмечено среди женщин (на 42,8%). Рост экономических потерь объясняется увеличением за эти годы произведенного ВРП и размера пособий по инвалидности.

4. Результаты исследования показывают эффективность медико-организационных мероприятий по совершенствованию организации оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями.

### Список литературы

1. Дмитриев В.И., Ощепкова Е.В., Хальфин Р.А., Какорина Е.П., Соломонов А.Д., Курьянов А.К., Бальгин М.М. Методика расчета медико-социальной и экономической эффективности реализации программ, направленных на улучшение здоровья населения (на примере болезней системы кровообращения): методические рекомендации. – 2005. – Available at: <http://www.consultant.ru>.

2. Кашицина В.В., Блинов Д.С., Семенова Н.Ф. Анализ динамики первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Республике Мордовия за 2006–2009 гг. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2011. – № 3. – С. 29–32.

3. Петросян К.М. Анализ первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Российской Федерации, Центральном федеральном округе и городе Москве // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 21–23.

4. Рожкова Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ульяновск, 2011. – 24 с.

5. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. // Неврология и психиатрия. – 2013. – № 5. – С. 4–10.

6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – № 3 – С. 4–11.

### References

1. Dmitriev V.I., Oshchepkova E.V., Halbin R.A., Kakorina E.P., Solomonov A.D., Kur'yanov A.K., Balygin M.M. *The method of calculation of medico-social and economic efficiency of the implementation of programs aimed at improving the health of the population (for example, diseases of the circulatory system). Methodical recommendations, 2005*, Available at: <http://www.consultant.ru>.

2. Kashicina V.V., Blinov D.S., Semenova N.F. Analysis of the dynamics of primary disability due to cerebrovascular diseases in the Republic of Mordovia for 2006–2009. *Medical-social examination and rehabilitation*, 2011, no. 3, pp. 29–32.

3. Petrosyan K.M. Analysis of primary disability due to cerebrovascular diseases in the Russian Federation Central Federal district and the city of Moscow. *Medical-social examination and rehabilitation*, 2014, no. 2, pp. 21–23.

4. Rozhkova T.I. Clinico-epidemiological analysis of the quality of medical care for acute stroke patients in some regions of the Russian Federation (according to hospital register): *Abstract of the candidate of medical sciences*, Ulyanovsk, 2011, 24 p.

5. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. *The Neurology and Psychiatry Magazin*, 2013, no. 5, pp. 4–10.

6. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. *The Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2009, no 3, pp. 4–11.

### Рецензенты:

Хуснутдинова З.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой охраны здоровья и безопасности жизнедеятельности, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа;  
Ахмадуллина Х.М., д.м.н., профессор, директор Института психологии и социальной работы академии ВЭГУ, Уфа.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 547.853:615.099

## АНТИТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

<sup>1</sup>Мышкин В.А., <sup>2</sup>Еникеев Д.А., <sup>2</sup>Игбаев Р.К.

<sup>1</sup>ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», Уфа;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: enikeev@mail.ru

Впервые сделана попытка обобщить и систематизировать сведения по экспериментальному (доклиническому) изучению антитоксической активности производных 1,3-пиримидина (ПП) – их влиянию на динамику токсического процесса при различных формах его проявления – острых, подострых, субхронических интоксикациях ксенобиотиками, а также при химически индуцированных видах патологии. Выявлена связь между химическим строением и антитоксическими свойствами ПП, установлено, что наибольшей активностью обладают производные, содержащие окси- или аминогруппы в 5-м положении пиримидинового кольца. Проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о многообразии потенциальных функций, свойственных этим соединениям, которые могут быть связаны с их способностью регулировать взаимопревращения свободно радикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате, стабилизирующие действия на клеточные мембраны. Сделан важный вывод о том, что антитоксические свойства производных 1,3-пиримидина являются неотъемлемой составной частью их фармакологического спектра и могут служить основой для поиска новых лекарственных средств – направленных регуляторов гомеостаза.

**Ключевые слова:** атокопиримидины, 5-гидроксипроизводные пиримидина, 5-аминопроизводные пиримидина, антитоксические эффекты, антиоксиданты пиримидиновой структуры

## ANTITOXIC CHARACTERISTICS OF PYRIMIDINE DERIVATIVES

<sup>1</sup>Myshkin V.A., <sup>2</sup>Enikeev D.A., <sup>2</sup>Igbaev R.K.

<sup>1</sup>Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa;

<sup>2</sup>Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: enikeev@mail.ru

In the present investigation, we have first attempted to generalize and systemize findings on experimental (preclinical) study of antitoxic activity of 1,3-pyrimidine derivatives (PD) and their effects on dynamics of the toxic process with its various manifestations – acute, subacute, subchronic intoxications by xenobiotics as well as chemically induced pathologies. The relationship between the chemical structure and antitoxic properties of PD has been revealed. The derivatives containing oxo- or amino groups in 5-m position of the pyrimidine ring have been shown to be highly active. The analysis carried out gave rise to the hypothesis about multiplicity of potential functions typical of these compounds which can be related to their ability to regulate transmutations of free-radical compounds determining cellular «oxidative potential», resulting in stabilizing effects on cellular membranes. We may conclude that antitoxic properties of 1,3-pyrimidine derivatives are an integral part of their pharmacologic spectrum and may serve as a basis for a search of new drugs – hemostasis aimed regulators.

**Keywords:** atoxopyrimidines, pyrimidine 5-hydrooxyderivatives, pyrimidine 5-aminoderivatives, antitoxic effects, pyrimidine structural antioxidants

Термины «токсопиримидины» и «атоксопиримидины» возникли в результате обнаружения феномена идентичности судорожных приступов, вызванных действием на организм гидразидов (тиосемикарбазида, семикарбазида, изоникотинилгидразида) с действием токопиримидина (ТП, 2-метил-5-оксиметил-4-аминопиримидин). Испытание ряда его производных выявило, что токсичность этих соединений связана с наличием метильных группировок в пиримидиновом кольце [11]. Производные *б* имеют большую токсичность, чем производные *в*, что указывает на роль метильной группы в 5-м положении. Производное, которое не имеет метильной группы ни в 5-м, ни в 6-м положениях – нетоксично. Наибольшая токсичность обнаружена у 2,5,6-триметил-4-аминопиримидина –

производное *д* [9, 11]. При изучении механизма судорог, вызванных разными производными ТП, во всех случаях было показано торможение глутаматдекарбоксилазы (ГДК) мозга и снижение уровня ГАМК.

Структурные аналоги ТП-атоксопиримидины (рис. 2), имеющие либо иную боковую цепь в 4-м положении, либо гидроксильную группу в 5-м положении, обладают способностью подавлять судороги, вызванные ТП. Их введение снижает степень торможения активности ГДК [9].

При судорожных состояниях, вызванных введением 4-дезоксипиримидина или его фосфорилированной формы, активность ГДК мозга резко падает [11].

### Материал и методы исследования

В настоящее время нами накоплен значительный экспериментальный материал, свидетельствующий

о том, что некоторые производные 1,3-пиримидина оказывают положительное влияние на динамику токсического процесса при различных формах его проявления – острых, подострых, хронических интоксикациях ксенобиотиками, а также химически индуцированных видах патологии. Установлено, что антитоксическими свойствами обладают, как правило, производные 1,3-пиримидина, содержащие

окси- или аминогруппы в 5-м положении. Им присуще положительное поливалентное воздействие на организм, при весьма малой токсичности: пиримидины стимулируют нуклеиновый и белковый обмен, ускоряют клеточный рост и размножение, оказывают противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, обладают широким спектром фармакологических эффектов.

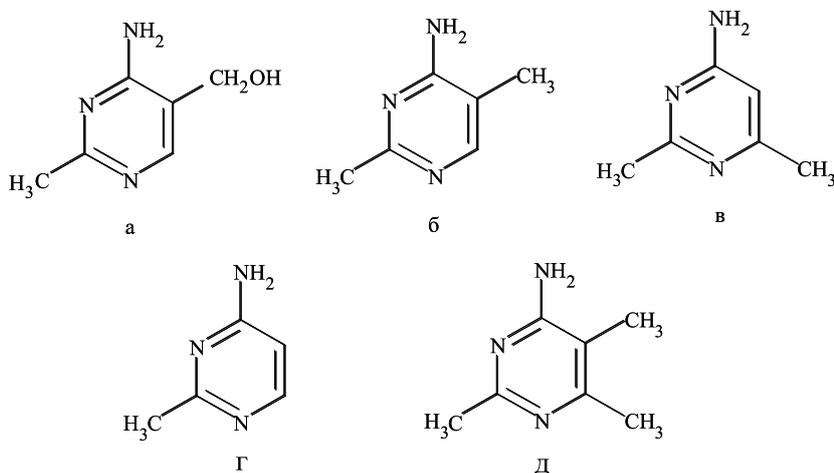


Рис. 1. Производные токсипиримидина (а-д).

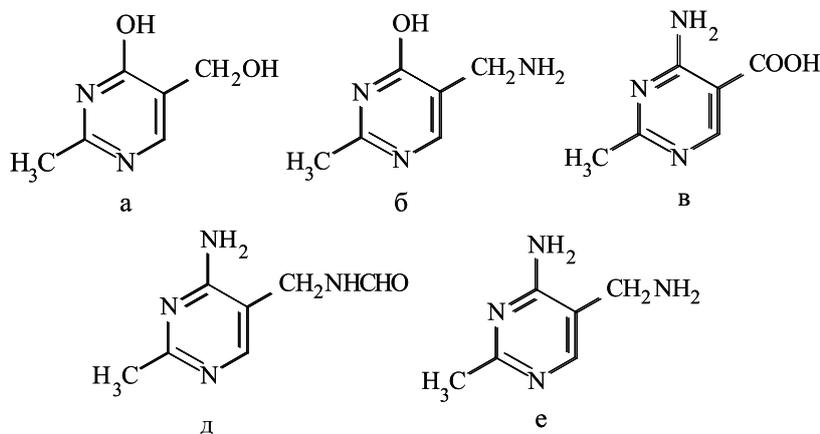


Рис. 2. Атоксипиримидины (а-е)

В значительной степени это связано с их структурным сходством с пиримидиновыми основаниями, нуклеозидами и нуклеотидами, играющими определенную роль в механизмах наследственности и обмена веществ. В этой связи представлялись целесообразными систематизация и обобщение полученного экспериментального материала – антиоксических (лечебно-профилактических) эффектов производных пиримидина, содержащих в 5-м положении пиримидинового кольца окси- и аминогруппы.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ позволил выдвинуть гипотезу о многообразии потенциаль-

ных функций, свойственных этим соединениям, которые могут быть связаны с их способностью регулировать взаимопревращения свободно радикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате стабилизирующие действия на клеточные мембраны. За основу были положены результаты исследования, представленные в таблице.

Они свидетельствуют о многообразии потенциальных функций, свойственных этим соединениям. На уровне современных знаний это многообразие в большинстве случаев может быть сведено к важной фун-

даментальной особенности – способности пириимидинов регулировать взаимопревращения свободнорадикальных соединений, обуславливающих «окислительный потенциал» клеток, оказывая в результате стабилизирующее действие на клеточные мембраны [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Однако этим не исчерпывается их защитный потенциал.

Антитоксические эффекты производных 1,3-пириимидина при различных формах токсического процесса [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]

№ п/п	Производное пириимидина	Токсический агент, модель патологии	Эффект, условия эксперимента
1	2	3	4
1	5-гидрокси-6-метилурацил	метафос	повышение выживаемости мышей в условиях острой интоксикации
2	5-гидрокси-6-метилурацил	октаметил	повышение выживаемости мышей при острой интоксикации
3	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	зарин	снижение токсичности (по критерию $DL_{50}$ ) зарина для мышей
4	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	карбофос	повышение защитной эффективности атропина – предупреждение отдаленного летального эффекта
5	5-гидрокси-6-метилурацил+атропин	армин	повышение антидотной эффективности атропина, мембраностабилизирующий эффект
6	5-гидрокси-6-метилурацил+антидот П-3	армин	повышение эффективности профилактического антидота П-3
7	5-гидрокси-6-метилурацил	дихлордиэтил-сульфид	актопротекторный эффект у крыс, отравленных $2DL_{50}$ токсиканта
8	5-гидрокси-6-метилурацил	карбофос	мембраностабилизирующий эффект (по изменению флуоресценции зонда АНС в «тенях» эритроцитов)
9	5-гидрокси-6-метилурацил	ПХБ – содержащий препарат «совтол-1»	повышение выживаемости крыс в условиях подострой интоксикации
10	1,3,6- триметил-5-гидрокси-урацил	токсическая гепатопатия, моделируемая совтолом-1	гепатопротекторный эффект
11	5-гидрокси-6-метилурацил	токсический цирроз печени, моделируемый сочетанием «совтол-1+этанол»	гепатопротекторный эффект
12	5-гидрокси-6-метилурацил	токсический гепатит, моделируемый тетра-хлорметаном	гепатопротекторный эффект
13	1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил	токсическая гепатопатия, моделируемая дихлорэтаном	гепатопротекторный эффект
14	5-гидрокси-6-метилурацил+ витамины: В6, С, Е	токсическая гепатопатия, моделируемая подострой интоксикацией 2,4-дихлорфенолом	гепатопротекторный эффект, повышение выживаемости крыс
15	5-гидрокси-6-метилурацил	жировой гепатоз, моделируемый этанолом	гепатопротекторный эффект
16	Комплексное соединение 5-гидрокси-6-метилурацил+ Na сукцинат	токсическое поражение печени трихлорметафосом	гепатопротекторный эффект
17	5-аминоурацил	токсическая метгемоглобинемия, моделируемая $NaNO_2$	деметгемоглобинизирующий эффект
18	5-гидрокси-6-метилурацил	токсическая метгемоглобинемия, моделируемая $NaNO_2$	деметгемоглобинизирующий эффект

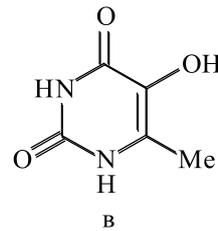
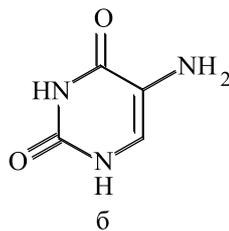
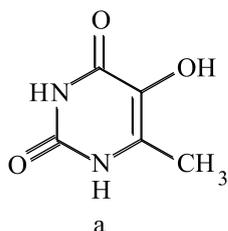
## Окончание таблицы

1	2	3	4
19	5-гидрокси-6-метилурацил	поражение печени гидразидом изоникотиновой кислоты	гепатопротекторный эффект
20	5-аминоурацил	острое отравление крыс натрия нитритом	антидотный эффект
21	5-гидрокси-6-метилурацил	острое отравление крыс натрия нитритом	антиоксидантный, церебропротекторный эффекты
22	комплексное соединение 1,3,6-триметил-5-гидроксиурацил+Na сукцинат	острое отравление мышей натрия нитритом	антидотный эффект
23	5-гидрокси-6-метилурацил+агропин	подострое отравление крыс карбофосом	мембранопротекторный, церебропротекторный эффекты
24	5-гидрокси-6-метилурацил	подострое отравление крыс карбофосом	мембраностабилизирующий эффект
25	5-гидрокси-6-метилурацил+ ИТ-229	острое отравление крыс карбофосом	ослабление пульмонотоксического действия
26	5-гидрокси-6-метилурацил	цистамин	снижение токсичности, повышение радиозащитной эффективности
27	5-гидрокси-6-метилурацил	острая алкогольная интоксикация	повышение выживаемости мышей и крыс
28	литиевая соль 5-гидрокси-6-метилурацила	коразол	противосудорожный эффект у мышей
29	5-гидрокси-6-метилурацил	строфантин	ослабление токсичности, усиление кардиотонического действия (кошки, кролики, лягушки)
30	5-гидрокси-6-метилурацил	острое отравление метанолом	повышение выживаемости мышей
31	5-гидрокси-6-метилурацил-Li	бикукулин	противосудорожный эффект, повышение выживаемости

По-видимому, благодаря тому, что 5-гидрокси- и 5-аминопроизводные совмещают в одной молекуле разные виды биорегуляторной активности, эти соединения могут принимать участие в осуществлении разнообразных гомеостатических реакций не только молекулярного, но и более высоких уровней – с участием клеток, тканей, функциональных систем и целого организма [3, 5].

Антиоксидантные, а затем и мембранопротекторные свойства 5-гидрокси-6-метилурацила (оксиметилурацила) впервые были обнаружены В.А. Мышкиным [2, 3], что позволило в дальнейшем успешно развивать это направление исследований, используя различные экспериментальные модели интоксикаций и химически индуцированных видов патологии [3, 4, 5].

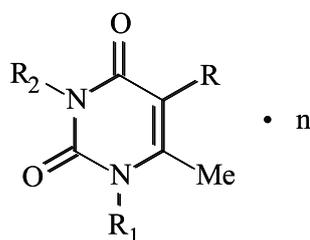
Многочисленные исследования анти-токсической и антиоксидантной активности производных 5-гидрокси-6-метилурацила, выполненные на различных моделях, показывают, что указанные производные являются эффективными «ловушками» свободных радикалов [1, 2, 5]. Установлено, что антиоксидантная и антирадикальная активность соединений зависит от положения и природы заместителя в молекуле урацила. На проявления антиоксидантной активности оказывают влияние заместители в положении С-5, N-1 и N-3. Антиоксидантная активность возрастает с увеличением индуктивных свойств заместителя при С-5. При отсутствии электронодонорных заместителей в положении С-5 на проявление активности оказывает влияние наличие заместителя в положениях N-1 и N-3 [10].



Наряду с обнаружением антиоксидантов пиримидиновой структуры, обладающих антитоксической активностью, в синтетической химии сформировался подход, основанный на методе кластрирования фармаконов с природными веществами. Созданные таким путем лекарственные композиции оказывают терапевтическое воздействие в меньшей дозе, менее токсичны и обладают целым рядом новых полезных свойств. Ранее одним из авторов (В.А. Мышкин) было высказано предположение, что эффективными средствами коррекции мембранотоксического действия могут быть комплексные соединения, об-

ладающие антиоксидантными свойствами со стимулирующим действием на систему энергетического обмена. В этой связи в ИОХ Уфимского научного центра РАН был получен ряд комплексов производных 6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами – янтарной, fumarовой, аскорбиновой, лимонной, проявляющих противогипоксическую и токсико-гипоксическую активность [1, 10].

Высокая противогипоксическая активность установлена у комплексного соединения 6-метилурацила и янтарной кислоты [7] и 1,3-бис(2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила и fumarовой кислоты [8].



R = H, OH; OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; R<sub>1</sub> = H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;  
R<sub>2</sub> = H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

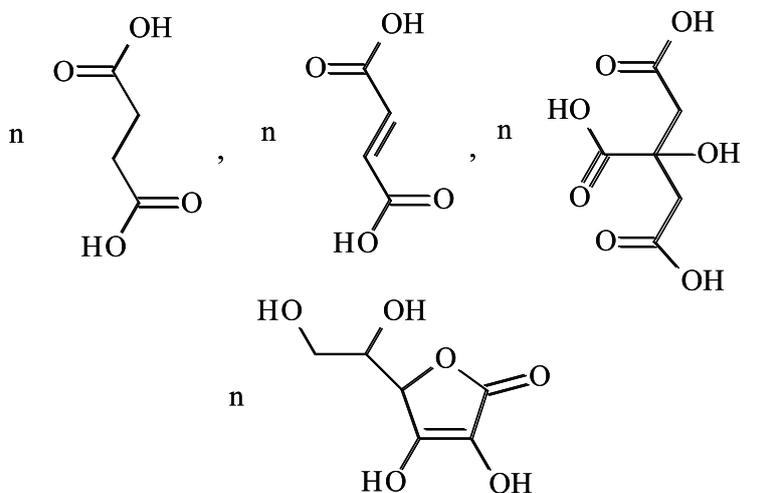


Рис. 3. Комплексные соединения производных 6-метилурацила с полифункциональными карбоновыми кислотами (янтарной, fumarовой, аскорбиновой, лимонной и др.), проявляющие антитоксическую активность

### Выводы

Таким образом, антитоксические свойства производных 1,3-пиримидина являются важной составной частью их фармакологического спектра. Они служат основой для дальнейших целенаправленных исследований в этой области фармакологии, интерес к которой в настоящее время возрастает. Не исключено, что будущие лекарства будут найдены именно

среди описанного класса фармакологических средств – направленных корректоров токсического дисгемеостаза на основе производных пиримидина.

### Список литературы

1. Гимадиева А.Р., Мышкин В.А., Мустафин А.Г., Чернышенко Ю.Н., Фаттахов А.Х., Абдрахманов И.Б., Толстиков Г.А. 5-амино-6-метилурацил – перспективный антиоксидант пиримидиновой структуры // Доклады академии наук. – 2013. – Т. 448. – № 4. – С. 1–3.

2. Мышкин В.А., Хайбуллина З.Г., Башкатов С.А., Кривоногов В.П., Еникеев Д.А. Влияние метилурацила и оксиметилурацила на свободно-радикальное окисление в модельных системах // Бюлл. экспер. биологии и медицины. – 1995. – № 8. – С. 142–145.
3. Мышкин В.А., Бакиров А.Б. Оксиметилурацил (очерки экспериментальной фармакологии). – Уфа, 2001. – 218 с.
4. Мышкин В.А. Антиоксидантная коррекция отравлений / В.А. Мышкин, Д.А. Еникеев. – Уфа, 2009. – 393 с.
5. Мышкин В.А. Окислительный стресс и повреждение печени при химических воздействиях / В.А. Мышкин, А.Б. Бакиров. – Уфа, 2010. – 176 с.
6. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Коррекция перекисного окисления липидов при повреждающих воздействиях (гепатотропные яды, гипоксия, стресс). – Уфа, 2012. – 163 с.
7. Патент РФ № 2259357 от 27.08.2005 Комплексное соединение 6-метилурацила с янтарной кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения / Кривоногов В.П., Мышкин В.А., Ибатуллина Г.Б., Чернышенко Ю.Н., и др.
8. Патент РФ № 2330025 от 27.07.2008 г. Комплексное соединение 1,3-бис (2-гидроксиэтил)-5-гидрокси-6-метилурацила с фумаровой кислотой, проявляющее антигипоксическую активность и способ его получения / Мышкин В.А., Ибатуллина Р.Б., Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Бакиров А.Б. и др.
9. Сытинский И.А. Гамма-амино-масляная кислота-медиатор торможения. Из-во «Наука», Ленинградское отделение. – Л., 1977. – 139 с.
10. Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью: дис. ... канд. хим. наук. – Уфа, 2008. – 133 с.
11. Nishizava Y., Kadawa T., Hayashi M. Atopyrimidine group substances. – Y. Vitaminol., 1958. – Vol. 4. – P. 132–137.
12. Myshkin V.A., Khaibullina Z.G., Bashkatov S.A., Krivonogov V.P., Enikeev D.A. Effect of methyluracil and oksimethyluracil on free radical oxidation in model systems // Bull. Exper. Biology and meditsiny. 1995. no. 8. pp. 142–145.
13. Myshkin V.A., Bakirov A.B. Oxymethyluracil (descriptions of experimental pharmacology). Ufa. 2001 218 p.
14. Myshkin V.A. Antioxidant correction poisoning / V.A. Myshkin, D.A. Enikeev. Ufa, 2009. 393 p.
15. Myshkin V.A. Oxidative stress and liver damage in chemical exposures / V.A. Myshkin, A.B. Bakirov. Ufa. 2010. 176 p.
16. Myshkin V.A., Bakir A.B., Repin E.F. Correction of lipid peroxidation with damaging effects (hepatotropic poisons, hypoxia, stress). Ufa, 2012. 163 p.
17. Patent Russian Federation no. 2259357 from 27.08.2005 complex compound 6-methyluracil with succinic acid exhibiting antihypoxic activity and its production method / Krivonogov V.P., Myshkin V.A., Ibatullina G.B., Chernyshenko Y.N., et al.
18. Patent RF no. 2330025 from 27.07.2008 g. Complex compound 1,3-bis (2-hydroxyethyl)-5-hydroxy-6-methyluracil with fumaric acid exhibiting antihypoxic activity and its production method / Myshkin V.A., Ibatullina R.B., Abdrahmanov I.B., Mustafin A.G., Bakirov A.B. et al.
19. Sytinsky I.A. Gamma-amino-butyric acid, a neurotransmitter inhibition. Because «Наука», Leningrad Department. Leningrad. 1977. 139 p.
20. Chernyshenko Y.N. Synthesis of new derivatives of 6-methyluracil possessing pharmacological activity: Diss. Ph.D., Ufa, 2008 133 p.
21. Nishizava Y., Kadawa T., Hayashi M. Atopyrimidine group substances. Y. Vitaminol., 1958. Vol. 4 pp. 132–137.

### References

1. Gimadieva A.R., Myshkin V.A., Mustafin A.G., Chernyshenko Y.N., Fattakhov A.H., Abdrahmanov I.B., TOLSTIKOV GA 5-amino-6-methyluracil – promising antioxidant pyrimidine structure // Doklady nauk. 2013. T. 448. no. 4. pp. 1–3.
2. Myshkin V.A., Khaibullina Z.G., Bashkatov S.A., Krivonogov V.P., Enikeev D.A. Effect of methyluracil and oksimethyluracil on free radical oxidation in model systems // Bull. Exper. Biology and meditsiny. 1995. no. 8. pp. 142–145.

### Рецензенты:

Миннибаев М.М., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Фролов Б.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.

УДК 616.72

## ИЗМЕНЕНИЯ В ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

<sup>1</sup>Патрухин А.П., <sup>1</sup>Кирьянова В.В., <sup>2</sup>Прощаев К.И., <sup>2</sup>Бессарабов В.И.

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, e-mail: apatr@mail.ru;

<sup>2</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология»,  
Москва, e-mail: drvib500@gmail.com

Статья посвящена исследованию изменений в цитокиновой системе сыворотки крови пожилых пациентов, которые страдают остеоартрозом (ОА). Установлено, что концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ОА может служить дополнительным индикатором стадии воспалительного процесса. Концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови возможно рассматривать как дополнительные маркеры I и II стадий остеоартроза у людей пожилого возраста, а концентрацию IL-8 – как дополнительный маркер I–III стадий. При нарастании воспалительного процесса, особенно на первой и второй стадии ОА, концентрация IL-4 в сыворотке крови практически не изменяется. Показано, что при развитии иммунного воспаления, от первой к четвертой стадии ОА, концентрация IL-10 в сыворотке крови значительно уменьшается, однако экспрессия этого цитокина при ОА недостаточна и не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию TNF- $\alpha$  и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава.

**Ключевые слова:** остеоартроз, цитокины, пожилой возраст

## CHANGES IN CYTOKINE SYSTEM IN SERUM OF ELDERLY PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

<sup>1</sup>Patruhin A.P., <sup>1</sup>Kiryanova V.V., <sup>2</sup>Proshaev K.I., <sup>2</sup>Bessarabov V.I.

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov,  
Saint-Petersburg, e-mail: apatr@mail.ru;

<sup>2</sup>«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: drvib500@gmail.com

The article investigates the changes in cytokine system in serum of elderly patients who suffer from osteoarthritis (OA). The concentration of TNF- $\alpha$  in serum when OA may serve as an additional indicator of the stage of an inflammatory process. The concentration of IL-1 $\beta$  and IL-6 in serum may be regarded as additional markers I and II stages of osteoarthritis in the elderly, and the concentration of IL-8 – as an additional marker I–III stages. With the development of the immune inflammation, especially in the first and second stages of OA, the concentration of IL-4 in the serum does not practically change. It has been shown that the development of the immune inflammation, from the first to the fourth stage of OA, the concentration of IL-10 in serum is significantly reduced but the expression of this cytokine in OA is insufficient and does not allow sufficiently inhibit overproduction of TNF- $\alpha$  and thus cause inhibition remodeling joint cartilage.

**Keywords:** osteoarthritis, cytokines, old age

Остеоартроз (ОА) является самым распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата и встречается у трети пациентов в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% пациентов старше 65 лет. Социальная значимость ОА определяется связанным с ним высоким уровнем потери трудоспособности, особенно в пожилом возрасте, и существенным снижением качества жизни пациентов за счет ограничения подвижности и выраженности сопутствующего болевого синдрома [1, 4]. Вместе с тем специфические реабилитационные мероприятия, учитывающие возрастную специфику, для пациентов старших возрастных групп с остеоартрозом практически не разработаны.

Понимая, что ОА является преимущественно заболеванием пожилого и старческого возраста, следует учитывать полиморбидность заболеваемости у пациентов

этой возрастной категории, что вызывает проблемы при назначении лечебно-реабилитационных программ [2, 3, 5]. Эти особенности пожилого возраста являются прямым следствием существенных функциональных и биохимических изменений в организме по мере старения.

Этиология ОА на сегодня недостаточно изучена, однако в последнее десятилетие появились данные о существенной роли цитокинов в поддержании баланса процессов катаболизма и анаболизма в тканях сустава [6]. В то же время все еще небольшое количество работ затрагивает такую важную проблему, как нейроиммунная клеточная регуляция при ОА в пожилом возрасте.

**Целью исследования** стало изучение изменений в цитокиновой системе сыворотки крови пожилых пациентов, которые страдают ОА.

### Материал и методы исследования

В исследование было включено 526 человек пожилого возраста (возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0 \pm 2,0$  года). Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди пожилого возраста ( $n = 42$ , мужчин – 20 чел., женщин – 22 чел.).

2. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I стадии ( $n = 122$ , мужчин – 58 чел., женщин – 64 чел.).

3. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава II стадии ( $n = 125$ , мужчин – 59 чел., женщин – 66 чел.).

4. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава III стадии ( $n = 117$ , мужчин – 57 чел., женщин – 60 чел.).

5. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава IV стадии ( $n = 120$ , мужчин – 58 чел., женщин – 62 чел.).

Диагноз ОА коленного сустава верифицировался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1991 г.). Критериями исключения являлись: наличие патологических изменений в общем и биохимическом анализах крови, которые сопровождались клинической симптоматикой; наличие в анамнезе аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Все пациенты проходили клиническое и инструментальное обследование, которое включало: объективный осмотр, определение индекса массы тела, оценку интенсивности болевого синдрома при движении по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ: 0 = отсутствие боли; 100 = невыносимая боль), оценку интенсивности боли в покое по 100 мм визуальной аналоговой шкале, общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенограмму коленных суставов, ультразвуковое исследование коленных суставов.

У каждого пациента было получено согласие на проведение данных исследований.

Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы в развитии ОА у больных ОА и практически здоровых людей из контрольной группы в утреннее время натощак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Полученный субстрат помещали в пробирки типа Ерпендорф и хранили при температуре  $-20^\circ\text{C}$  до момента проведения анализа.

Уровень цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови существенно зависит от стадии заболевания. Достоверно показано

( $p < 0,05$ ), что, в отличие от данных других исследований, увеличение этого показателя даже в острой первой стадии по сравнению с группой контроля не превышает уровень в 3,1 раза.

Уровень TNF- $\alpha$  при ОА наиболее высок при острой первой стадии заболевания и значительно отличается от такового у здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Развитие патологического процесса достоверно приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови, однако даже на IV стадии заболевания концентрация сигнальной молекулы приближается, но не достигает контрольного уровня. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил  $212,4 \pm 7,0$  пг/мл против  $69,0 \pm 3,2$  пг/мл у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), при переходе ко II, III и IV стадии –  $109,6 \pm 4,3$ ;  $95,0 \pm 3,6$  и  $78,0 \pm 3,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Таким образом, можно полагать, что концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, при ОА может служить дополнительным индикатором стадии хронического воспалительного процесса. В случае нарастания полиморбидности интегральные показатели концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови более полно характеризуют уровень комплексной провоспалительной реакции за счет суммарного вклада в экспрессию цитокина как моноцитов, так и клеток эндотелия сосудистой стенки и клеток кишечника.

Уровень ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови людей пожилого возраста, которые страдают ОА, значимо отличается от контрольных значений в группе сравнения только на острой первой стадии заболевания и на второй стадии. Достоверно показано ( $p < 0,05$ ), что концентрация этого цитокина более чем в 1,5 раза превосходит контрольный уровень на первой стадии и примерно на 25% – на второй стадии ОА по сравнению с контролем (табл. 1).

Таким образом, можно полагать, что концентрация ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови, как одного из ключевых агентов иммунного воспаления, при ОА может служить дополнительным индикатором первой и второй стадии хронического воспалительного процесса.

При исследовании сыворотки крови людей пожилого возраста с диагнозом ОА установлено, что уровень ИЛ-4 не отличается от контрольных значений в группе сравнения: уровень ИЛ-4 в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил  $5,5 \pm 1,0$  пг/мл против  $5,0 \pm 0,9$  пг/мл у относительно здоровых людей, при переходе ко II, III и IV стадии –  $5,4 \pm 1,0$ ;  $5,4 \pm 0,9$  и  $5,2 \pm 0,9$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Таблица 1

Зависимость уровня IL-1β в сыворотке крови больных ОА  
пожилого возраста от стадии заболевания

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови				
	Здоровые	I стадия ОА	II стадия ОА	III стадия ОА	IV стадия ОА
IL-1β, пг/мл	192,0 ± 20,0	296,4 ± 26,1*	243,1 ± 23,3*	225,0 ± 22,6**	187,0 ± 20,3**

Примечания:

\* p < 0,05 по сравнению со здоровыми людьми;

\*\* p > 0,05 по сравнению со здоровыми людьми.

Полученные экспериментальные данные по концентрации IL-4 в сыворотке крови, по-видимому, свидетельствуют о том, что в пожилом возрасте снижается активность противовоспалительной системы организма (если судить по уровню IL-4 в сыворотке крови). При развитии иммунного воспаления, особенно на первой и второй стадии ОА, концентрация IL-4 в сыворотке крови практически не изменяется. Соответственно, этот цитокин не может оказать ингибирующее влияние на выявленную нами сверхпродукцию TNF-α и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава.

Установлено, что уровень IL-6 существенно зависит от стадии заболевания: у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, он составил 23,3 ± 2,2 пг/мл против

6,9 ± 1,3 пг/мл у относительно здоровых людей, при переходе ко II, III и IV стадии – 17,8 ± 1,9; 9,9 ± 1,3 пг/мл (p < 0,05) и 7,2 ± 1,1 пг/мл (p > 0,05) соответственно.

Такая динамика изменения концентрации IL-6 в сыворотке, по-видимому, отражает дуализм регулирующего влияния этого медиатора на иммунное воспаление при ОА: с одной стороны – подавление, с другой – активация. Учитывая существенные значимые (p < 0,05) различия в уровне IL-6 в сыворотке крови, цитокинэмию по IL-6 возможно использовать как дополнительный маркер острых воспалительных стадий ОА – первой и второй.

Одновременно установлено, что уровень IL-8 в сыворотке крови пожилых пациентов с ОА существенно зависит от стадии заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость уровня IL-8 в сыворотке крови больных ОА  
пожилого возраста от стадии заболевания

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови				
	Контроль	I стадия ОА	II стадия ОА	III стадия ОА	IV стадия ОА
IL-8, пг/мл	5,2 ± 0,7	20,2 ± 1,7*	16,1 ± 1,5*	9,8 ± 1,2*	6,9 ± 1,1#

Примечания:

\* p < 0,05 по сравнению с контролем;

#p > 0,05 по сравнению с контролем.

Наши экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уровень IL-8 в сыворотке крови является одной из показательных характеристик воспалительной иммунной реакции при ОА. При развитии иммунного воспаления, на первой и второй стадии ОА, концентрация IL-8 в сыворотке крови существенно возрастает, почти в 4 и более чем в 3 раза соответственно по сравнению с контролем. При этом уровень цитокина имеет максимальное значение на первой стадии. Концентрация IL-8 на вто-

рой стадии ОА достоверно отличается от таковой на первой стадии (p < 0,05). При дальнейшем развитии патологического воспалительного процесса, на третьей стадии, уровень сигнальной молекулы в сыворотке крови заметно падает и к четвертой стадии практически приходит в норму и не отличается от контрольного.

Дополнительные исследования позволили установить, что уровень IL-10 в сыворотке крови людей пожилого возраста, которые страдают ОА, существенно зависит

от стадии патологического процесса: у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, он составил  $10,5 \pm 1,5$  пг/мл против  $1,5 \pm 0,2$  пг/мл у относительно здоровых людей, при переходе ко II, III и IV стадии –  $7,4 \pm 1,0$ ;  $5,4 \pm 0,8$  и  $2,9 \pm 0,7$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Выявленная динамика изменения концентрации IL-10 в сыворотке крови больных ОА согласуется с динамикой изменения концентрации провоспалительных цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-8.

Очевидно, что экспрессия IL-10 при ОА недостаточна и не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию TNF- $\alpha$  и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава.

### Выводы

1. Концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при ОА может служить дополнительным индикатором стадии воспалительного процесса.

2. Концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови возможно рассматривать как дополнительные маркеры I и II стадий остеоартроза у людей пожилого возраста, а концентрацию IL-8 – как дополнительный маркер I–III стадий.

3. При развитии иммунного воспаления, от первой к четвертой стадии ОА, концентрация IL-10 в сыворотке крови значительно уменьшается, однако экспрессия этого цитокина при ОА недостаточна и не позволяет в достаточной мере ингибировать сверхпродукцию TNF- $\alpha$  и, таким образом, вызвать торможение процессов ремоделирования хрящевой ткани сустава.

### Список литературы

1. Остеоартрит: Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.

2. Прошаев К.И. Физиологическое и преждевременное старение человека и человечества в контексте обеспечения безопасности жизнедеятельности / К.И. Прошаев, Н.М. Позднякова, Х.С. Мартинес Гарсес, Ю.Ф. Дуке Кальдерон, А.Н. Ильницкий, Т.В. Павлова, В.В. Башук // Безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 12. – С. 45–51.

3. Прошаев К.И. Клиническая патология полиморбидности в гериатрической практике / К.И. Прошаев, А.Н. Ильницкий, Л.И. Постникова и соавт. // Успехи геронтологии. – 2011. – № 2. – С. 285–289.

4. Эрлес Ш.Ф. Проблема ревматических заболеваний в России с позиции общества и пациента / Ш.Ф. Эрлес, О.М. Фоломеева, В.Н. Амирджанова // Вестник Российской Академии медицинских наук: ежемесячный научно-теоретический журнал. – 2003. – № 7. – С. 11–14.

5. Лазебник Л.Б. Полиморбидность у пожилых // Сердце. – 2007. – № 7. – С. 25–27.

6. Fernandes J.C. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology / J.C. Fernandes, J. Martel-Pelletier, J.P. Pelletier et al. // *Biorheology*. – 2002. – Vol. 39, № 1–2. – P. 237–246.

### References

1. *Osteoarthritis: Diagnostika i vedenie bol'nykh osteoartritom kolennykh i tazobedrennykh sustavov* [Osteoarthritis: Diagnosis and management of patients with osteoarthritis of the knee and hip joints]. Ed. O.M. Lesnyak. Moscow, GEOTAR-Media, 2006. 176 p.

2. Prashchayev K.I., Pozdnjakova N.M., Martines Garses H.S., Duke Kal'deron Ju.F., Il'nickij A.N., Pavlova T.V., Bashuk V.V. *Bezopasnost' zhiznedejatel'nosti*, 2011, no. 12, pp. 45–51.

3. Prashchayev K.I., Il'nickij A.N., Postnikova L.I. et al. *Advances in Gerontology*, 2011, no. 2, pp. 285–289.

4. Jerdes Sh. F., Folomeeva O.M., Amirdzhanova V.N. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*, 2003, no. 7, pp. 11–14.

5. Lazebnik L.B. *Heart*, 2007, no. 7, pp. 25–27.

6. Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. *Biorheology*, 2002, Vol. 39, no. 1–2, pp. 237–246.

### Рецензенты:

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, первый заместитель директора, АНО НИМЦ «Геронтология», г. Москва;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения организации планирования и управления научными исследованиями, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 612.014:612.017.2

## УРОВЕНЬ ОБМЕННО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЮНОШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОГО ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

**Пуликов А.С., Москаленко О.Л.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,  
Красноярск, e-mail: Pulik\_off@mail.ru; gre-ll@mail.ru*

Исследованы функциональные и антропометрические показатели у 295 юношей в условиях техногенного загрязнения г. Красноярск. Индекс Робинсона – показатель, характеризующий энергопотенциал, – совместно с адаптационным потенциалом является наиболее чувствительным маркером состояния сердечно-сосудистой системы и адаптационных механизмов организма человека. У юношей с адаптационным потенциалом, характеризующим напряжением механизмов адаптации, происходит снижение «резерва» сердечно-сосудистой системы до низкого уровня. При физической нагрузке уровень обменно-энергетических процессов повышается, особенно у юношей астенического типа. У пикников с напряжением механизмов адаптации индекс Робинсона находился на низком уровне. Индекс Робинсона у юношей всех типов телосложения статистически значимо не зависит от полового диморфизма. «Резерв» сердечно-сосудистой системы у юношей андроморфного типа телосложения является наиболее устойчивым.

**Ключевые слова:** адаптация, юноши, индекс Робинсона, конституция, экология

## LEVEL OF THE EXCHANGE-ENERGY PROCESSES IN YOUNG MEN IN URBAN TECHNOGENIC POLLUTION

**Pulikov A.S., Moskalenko O.L.**

*Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems  
of the North», Krasnoyarsk, e-mail: Pulik\_off@mail.ru; gre-ll@mail.ru*

Investigated the functional and anthropometric parameters in 295 boys in the conditions of technogenic pollution of Krasnoyarsk. Robinson index – an indicator of the energy potential, together with the adaptive capacity are the most sensitive markers of the cardiovascular system and the adaptive mechanisms of the human body. The young men with the adaptive capacity that characterizes the voltage adaptation mechanisms, there is a decrease in «reserve» of the cardiovascular system to a low level. With physical activity level of the exchange-energy processes is increased, especially in young asthenic type. At a picnic with stress adaptation mechanisms index Robinson was at a low level. Robinson index in boys all body types were not significantly dependent on the sexual dimorphism. «Reserve» the cardiovascular system in young men andromorfno body type is the most stable.

**Keywords:** adaptation, the young men, the index Robinson, Constitution, ecology

У молодого поколения большинства регионов России в последнее время наблюдается отчетливая тенденция к снижению адаптационных возможностей, как одного из показателей состояния здоровья и «резервной мощности» [1, 5].

Адаптационные резервы в общем виде представляют собой возможности клеток, тканей, органов, систем органов и целостного организма противостоять воздействию различного вида нагрузок, адаптироваться к этим нагрузкам, минимизируя их воздействие на организм и обеспечивая должный уровень эффективности деятельности человека. Адаптационные резервы организма – это, по существу, критерий физического здоровья [12].

В юношеский возрастной период происходит окончание роста и стабилизация основных габаритных параметров организма, характеризующих степень его физического здоровья [3], однако помимо физического статуса наиболее важным показателем здоровья является физиологическое развитие,

поэтому изучение особенностей физиологической реакции системы вегетативной регуляции функциональных систем является актуальным для определения качества адаптации макроорганизма в целом [6].

Адаптационный потенциал является важнейшим физиологическим показателем жизнедеятельности, формирования уровня которого осуществляется всем комплексом изменений физиологических систем организма (гормоны гипофиза и надпочечников, состояние нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и прочих систем) под влиянием стресс-факторов (физическая, умственная работа, сдвиги атмосферного давления, температуры). При этом формируется новое адаптивное поведение индивида, обеспечивающее наиболее благоприятное приспособление организма к этим факторам. Адаптационный потенциал является наиболее чувствительным показателем состояния адаптационных механизмов организма человека и прекрасным инструментом диагностики [4].

Чаще всего в практике исследуют показатели сердечно-сосудистой системы и дыхания, так как они легче, чем другие, регистрируются с помощью современных приборов [2].

Исследование variability сердечного ритма (ВСР) и артериального давления в различных экологических условиях у здоровых людей позволяет оценивать качество и резервы регуляции [14, 7].

Для количественной оценки энергопотенциала организма человека применяется показатель резерва – индекс Робинсона (Robinson, 1967) [13], позволяющий оценивать уровень обменно-энергетических процессов, происходящих в организме.

**Цель исследования** – определить особенности энергопотенциала организма юношей в условиях городского техногенного загрязнения.

#### **Материал и методы исследования**

Проведено обследование 295 юношей, родившихся и выросших в г. Красноярске, которые согласно схеме возрастной периодизации онтогенеза человека относятся к юношескому возрасту (17–21 год). Все юноши являлись европеоидами.

В настоящее время (2013 г.) по уровню техногенной загрязненности Красноярский край и г. Красноярск находятся на 3 месте в РФ [9]. При этом на организм юношей действуют комплексы разнообразных факторов, к которым вынуждены приспосабливаться все системы и организм в целом [11, 8], что требует применения также более комплексных исследований, характеризующих морфофункциональное состояние организма.

Функциональные и антропометрические измерения [10, 15] с оценкой индивидуального здоровья проводились методом расчета адаптационного потенциала (АП) и резерва системы кровообращения в покое и на высоте физической нагрузки (Р.М. Баевский, 1987; Г.Л. Апанасенко, 2000; Robinson, 1967).

Результаты полученных исследований вносились в индивидуальные протоколы и в электронную базу данных. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistika v.8.0.

#### **Результаты исследований и их обсуждение**

Анализ полученных функциональных данных показывает, что у юношей г. Красноярска средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое составляла  $79,11 \pm 1,62$  уд./мин. Артериальное давление систолическое (АДс) в покое  $121,94 \pm 1,23$  мм рт.ст., диастолическое (АДд)  $72,40 \pm 1,04$  мм рт.ст. После физической нагрузки (20 приседаний за 30 с) ЧСС находилась в пределах  $88,62 \pm 1,67$  уд./мин., увеличилась в среднем на 9,57 сокращений. АДс –  $125,84 \pm 1,14$  мм рт.ст. увеличилось на 3,9 мм рт.ст., АДд –  $70,80 \pm 1,21$  мм рт.ст. уменьшилось на 1,6 мм рт.ст.

Расчет «резерва» сердечно-сосудистой системы, определяемый по индексу Робинсона (ИР), в группе юношей с удовлетворительной адаптацией в покое показал величину  $87,83 \pm 1,62$  ед., после физической нагрузки данный показатель увеличивается до  $105,43 \pm 1,91$  ед., что свидетельствует о среднем уровне «резервов», или обменно-энергетических процессов сердечно-сосудистой системы, у юношей в условиях техногенного загрязнения. Для группы юношей с напряжением механизмов адаптации ИР в покое находится в пределах  $115,28 \pm 2,46$  ед., а после физической нагрузки –  $124,87 \pm 2,42$  ед., что указывает на низкий уровень «резерва» сердечно-сосудистой системы. Учитывая функциональные свойства индекса Робинсона, характеризующего систолическую работу сердца и имеющего прямую зависимость на высоте физической нагрузки с функциональной способностью мышц сердца, и на основании валового обследования юношей в условиях техногенного загрязнения при удовлетворительной адаптации и при напряжении механизмов адаптации их организма при нагрузке, мы отмечаем возрастание ИР, а значит, и улучшение функциональной способности мышц сердца. Однако уровень увеличения ИР при удовлетворительной адаптации и при нагрузке выше (17,6 ед.), чем при напряжении механизмов адаптации (9,6 ед.), и, хотя показатели функциональной способности мышц сердца в обеих адаптивных группах юношей довольно высокие и имеют одинаковый вектор направленности, все же прирост показателей при удовлетворительной адаптации в 2 раза выше, чем при напряжении механизмов адаптации. В целом ИР в группе юношей с напряжением механизмов адаптации свидетельствует о снижении резерва сердечно-сосудистой системы до низкого уровня.

Оценка «резерва» сердечно-сосудистой системы согласно физической конституции показала, что у юношей астенического типа телосложения ИР в покое находится в пределах  $93,0 \pm 2,33$  ед., у нормостеников  $101,0 \pm 2,61$  ед., у пикников  $106,5 \pm 1,37$  ед. После физической нагрузки показатели соответственно типам телосложения возрастают ( $110,74 \pm 2,09$ ;  $111,42 \pm 2,58$ ;  $120,94 \pm 2,18$  ед.). При этом адаптационный потенциал в покое от астеников к нормостеникам и пикникам также повышался ( $2,01 \pm 0,15$ ;  $2,07 \pm 0,18$ ;  $2,31 \pm 0,10$  балла). После физической нагрузки данные показатели не претерпели изменений ( $2,01 \pm 0,19$ ;  $2,05 \pm 0,27$ ;  $2,31 \pm 0,21$  балла). Из чего следует, что при физической нагрузке уровень обменно-энергетических процессов, про-

исходящих в организме юношей всех типов телосложения, повышается, особенно у юношей астенического типа, но при этом возрастание адаптационного потенциала и уровня ИР свидетельствует о некотором снижении резервов сердечно-сосудистой системы у астеников и нормостеников, а показателей ИР у пикников – до низкого уровня и адаптационного потенциала до напряжения механизмов адаптации.

Анализ состояния и «резервов» сердечно-сосудистой системы в зависимости от расчетного показателя индекса полового диморфизма свидетельствует, что ИР в покое у юношей гинекоморфного типа составляет  $96,93 \pm 2,45$  ед., мезоморфного –  $97,09 \pm 2,43$  ед., андроморфного –  $96,82 \pm 1,97$  ед., статистически значимо не зависит от полового диморфизма и находится на среднем уровне. При физической нагрузке происходит возрастание ИР у юношей всех типов телосложения по половому диморфизму, но особенно среди юношей гинекоморфного ( $110,93 \pm 2,26$  ед.) и мезоморфного ( $113,95 \pm 2,22$  ед.) типов телосложения, при этом происходит увеличение числа юношей с низким уровнем «резервов» сердечно-сосудистой системы, юноши-андроморфы остаются на среднем уровне ( $105,70 \pm 2,13$  ед.).

### Заключение

Таким образом, ИР – показатель характеризующий энергопотенциал, – совместно с адаптационным потенциалом является наиболее чувствительным маркером состояния сердечно-сосудистой системы и адаптационных механизмов организма человека.

В условиях городского техногенного загрязнения при удовлетворительной адаптации и при напряжении механизмов адаптации организма юношей при нагрузке происходит улучшение функциональной способности мышц сердца, что приводит постепенно к истощению функциональных «резервов» сердца и уровня адаптационных возможностей. У юношей с адаптационным потенциалом, характеризующим напряжение механизмов адаптации, происходит снижение «резерва» сердечно-сосудистой системы до низкого уровня.

При физической нагрузке уровень обменно-энергетических процессов, происходящих в организме юношей всех типов телосложения, повышается, особенно у юношей астенического типа, при некотором снижении резервов сердечно-сосудистой системы у астеников и нормостеников, а у пикников – показателей ИР до низкого уровня и адаптационного потенциала до напряжения механизмов адаптации. Индекс

Робинсона у юношей всех типов телосложения статистически значимо не зависит от полового диморфизма и находится при мышечном покое на среднем уровне, а при физической нагрузке происходит увеличение числа юношей с низким уровнем «резервов» сердечно-сосудистой системы. «Резерв» сердечно-сосудистой системы у юношей андроморфного типа телосложения является наиболее устойчивым.

### Список литературы

1. Аслоньянц А.М. Об адаптационном потенциале как одном из показателей состояния здоровья студентов медицинского колледжа / А.М. Аслоньянц, Л.В. Нефедова, П.В. Нефедов // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – Т.14, № 4. – С. 84.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника. Лечение. Диагностика. – М.: Мед. информ. агенство, 2003. – 752 с.
3. Взаимосвязь физического развития и полового диморфизма с адаптационными возможностями юношей / А.С. Пуликов, О.Л. Москаленко // Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал). – 2012. – № 1. – С. 1158–1168.
4. Вовк В.М. Адаптация и ее взаимоотношение с предрешенностью физического воспитания средней и высшей школы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://lib.sportedu.ru/books/xxpi/2001n2/p50-54.htm> (дата обращения 18.10.2014.)
5. Динамика массы и плотности тела в зависимости от конституции, полового диморфизма и возраста юношей в условиях городского антропогенного загрязнения / А.С. Пуликов, О.Л. Москаленко // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 8–3. – С. 77–80.
6. Клиорин, А.И. Соматотипы и парадигма индивидуальных конституций. Развитие учения о конституциях человека в России во второй половине 20 столетия // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 3. – С. 151–164.
7. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V., Balashova N.O., Rossovsky M.L., Tapygina E.V. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the far north to new climatic conditions / International // Journal of Circumpolar Health. – 2012. – Т. 72. – № S1. – С. 337–339.
8. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Конституциональные особенности кардио-респираторной системы и адаптационные возможности юношей // В мире научных открытий. – 2012. – № 5.3. – С. 87–111.
9. Красноярск стал третьим в стране по загрязненности воздуха [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dela.ru/news/vozdukh-grjaznyi/> (дата обращения 18.10.2014.)
10. Мартиросов Э.Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э.Г. Мартиросов, Д.В. Николаев, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
11. Поливанова Т.В., Манчук В.Т. Морфо-функциональные параметры коллагена в норме и при патологии // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 2. – С. 25–30.
12. Никифоров, Г.С. Практикум по психологии здоровья. – СПб.: Питер, 2005. – 350 с.
13. Пробы с физической нагрузкой [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lassamed.ru/articles/detail.php?ID=577> (дата обращения 18.10.2014.)
14. Яблунчанский Н.И. Вариабельность сердечного ритма. В помощь практическому врачу / Н.И. Яблунчанский, А.В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с.

15. Rees W.L. A Factorial Study of Some Morphological and Psychological Aspects of Human constitution / W.L. Rees, H. J. Eisenck // *Br. J. Psych.* – 1945. – Vol. 91, № 382. – P. 8–21.

### References

1. Aslonyants A.M., Nefedov L.V., Nefedov P.V. On the adaptive capacity as one of the indicators of the health of students of medical college, *Vestn. new honey. technology.* 2007. T.14, no. 4. pp. 84.
2. Wayne A.M. Vegetative rastrojstva Clinic. Treatment. Diagnosis. Moscow: Honey. Inf. Agency, 2003. 752 p.
3. The relationship of physical development and sexual dimorphism with the ability to adapt boys. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *Modern Research of Social Problems* (electronic scientific journal). 2012. no. 1. pp. 1158–1168.
4. Vovk V. Adaptation and its relationship with a succession of physical education secondary and higher education [electronic resource]. – Mode of access: <http://lib.sportedu.ru/books/xxpi/2001n2/p50-54.htm> (date accessed 18/10/2014).
5. Dynamics of mass and density of the body, depending on the constitution of sexual dimorphism and age youths in urban antropotehnogenogo pollution. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *International Journal of applied and fundamental research.* 2014. no. 8–3. pp. 77–80.
6. Kliorin A.I. Somatotypes and the paradigm of individual constitutions. The development of the doctrine of the constitutions of human rights in Russia in the second half of the 20th century. *Physiological Journal of them. Sechenov.* 1996. T. 82, no. 3. pp. 151–164.
7. Re-adaptation of patients with arterial hypertension long-term residents of the far north to new climatic conditions. Polikarpov L.S., Yaskevich R.A., Derevyannich E.V., Balashova N.O., Rossovsky M.L., Taptygina E.V. *International Journal of Circumpolar Health.* 2012. T. 72. no. S1. pp. 337–339.
8. Constitutional especially cardio-respiratory system and adaptability of young men. Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *In the world of scientific discoveries.* 2012. no. 5.3. pp. 87–111.
9. Krasnoyarsk was the third in the country for air pollution [electronic resource]. – Mode of access: <http://www.dela.ru/news/vozdukh-grjaznyi/> (date accessed 18/10/2014.)
10. Martirosov E.G., Nikolaev D.V., Rudnev S.G. Technologies and methods for determining the composition of the human body. Moscow: Science, 2006. 248 p.
11. Morpho-functional parameters of collagen in normal and pathological conditions. Polivanova T.V., Manchuk V.T. *Successes of modern science.* 2007. no. 2. pp. 25–30.
12. Nikiforov G.S. Workshop on Health Psychology. St. Peter., 2005. 350 p.
13. Exercise stress testing [electronic resource]. Mode of access: <http://www.lassamed.ru/articles/detail.php?ID=577> (date accessed 18/10/2014).
14. Yabluchansky N.I., Martinenko A.V. Heart rate variability. To help the practitioner. Kharkov, 2010. 131 p.
15. Rees W.L. A Factorial Study of Some Morphological and Psychological Aspects of Human constitution. *Br. J. Psych.* 1945. Vol. 91, no. 382. pp. 8–21.

### Рецензенты:

Игнатова И.А., д.м.н., профессор кафедры специальной психологии, ГОУ ВПО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», г. Красноярск;

Новицкая В.П., д.б.н., ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 615.277.3

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДНК-КОНЬЮГИРОВАННЫХ ФОРМ  
ДОКСОРУБИЦИНА И ЦИСПЛАТИНА  
ПРИ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЕ У КРЫС**

<sup>1</sup>Пятаев Н.А., <sup>1</sup>Минаева О.В., <sup>1</sup>Зыряева Н.Н., <sup>1</sup>Кокорев А.В.,

<sup>2</sup>Гуревич К.Г., <sup>2</sup>Заборовский А.В., <sup>1</sup>Щукин С.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва, e-mail: msmsu@msmsu.ru

Изучена эффективность химиотерапии конъюгатами «ДНК-доксорубин» и «ДНК-цисплатин» у крыс с перевитой холангиоцеллюлярной карциномой РС-1. Противоопухолевая активность оценивалась по индексу массы опухоли и индексу торможения роста опухоли. Контролем служили животные без лечения и животные, получавшие препарат ДНК без цитостатика. Для оценки побочных эффектов исследовали гематологические и биохимические показатели крови. Показано, что при введении в эквимольных дозах конъюгированные с ДНК формы доксорубина и цисплатина обладают меньшей антибластомной активностью, чем водорастворимые формы этих препаратов. Изолированная ДНК не оказывала противоопухолевого эффекта. Установлено, что токсические эффекты на фоне химиотерапии конъюгатами «ДНК-доксорубин» и «ДНК-цисплатин» развиваются реже, чем при применении водорастворимых форм этих препаратов. Для конъюгата «ДНК-доксорубин» характерно уменьшение миело- и кардиотоксичности, для конъюгата «ДНК-цисплатин» – снижение нефротоксичности.

**Ключевые слова:** доксорубин, цисплатин, ДНК, холангиоцеллюлярная карцинома РС-1

**EFFICIENCY OF DNA-CONJUGATED FORMS OF DOXORUBICIN AND CISPLATIN  
IN RATS WITH CHOLANGIOCELLULAR CARCINOMA RS-1**

<sup>1</sup>Pyataev N.A., <sup>1</sup>Minaeva O.V., <sup>1</sup>Zyrnyaeva N.N., <sup>1</sup>Kokorev A.V., <sup>2</sup>Gurevich K.G.,

<sup>2</sup>Zaborovskiy A.V., <sup>1</sup>Schukin S.A.

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru;

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine and Dentistry

named after A.I. Evdokimov, Moscow, e-mail: msmsu@msmsu.ru

The efficiency of chemotherapy with conjugates DNA-doxorubicin and DNA-cisplatin in rats with cholangiocellular carcinoma RS-1 was investigated. Antitumor activity was evaluated by tumor weight index and the tumor growth inhibition index. Animals were divided for one control and five experimental groups. Animals from the control group were not treated. The first experimental group was formed of animals treated with water-soluble doxorubicin. Animals from the second group were treated with DNA-doxorubicin conjugate. In the third and fourth groups they received water-soluble cisplatin, and DNA-cisplatin conjugate respectively. The fifth group was formed of animals treated with bare DNA. Total blood count and biochemical blood tests were used to evaluate the side effects. It is shown that antineoplastic activity of DNA-conjugated forms of doxorubicin and cisplatin were less than effect of water-soluble forms of these drugs (referred to equal molar doses). The bare DNA does not demonstrate any antitumor effect. It was found that the toxic effects of DNA-doxorubicin and DNA-cisplatin conjugates were lower in comparison with the water-soluble forms of these drugs. Decrease in myelotoxicity and cardiotoxicity was observed for DNA-conjugated doxorubicin and reduction of nephrotoxicity was revealed for DNA-cisplatin conjugate.

**Keywords:** doxorubicin, cisplatin, DNA, cholangiocellular carcinoma RS-1

Высокая токсичность противоопухолевых препаратов ограничивает возможности лечения онкологических заболеваний. Одним из путей решения данной проблемы является повышение избирательности противоопухолевой терапии за счет использования специфических векторов (гормоны, онкофетальные белки, антитела и др.), обладающих тропностью к опухолевым клеткам [4, 6]. В ряде исследований в качестве вектора предлагается использование молекул ДНК [3, 4]. Показано, что экзогенная ДНК размером 50–120 нм избирательно накапливает-

ся в ткани опухоли у крыс с перевитой саркомой М-1 [3]. В литературе имеются сведения о создании конъюгатов ряда противоопухолевых химиопрепаратов (доксорубин, карминоцин) с ДНК *in vitro* [1, 2, 5]. Однако до настоящего времени антибластомная активность химиопрепаратов при их введении в форме конъюгатов с ДНК мало изучена. Данные обстоятельство и послужили основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель работы** – изучить антибластомную эффективность конъюгатов «ДНК-доксорубин» и «ДНК-цисплатин» при

холангиоцеллюлярной карциноме РС-1 у крыс в эксперименте.

### Материалы и методы исследования

В работе использованы следующие препараты: Доксорубин, «Teva», Израиль; Цисплатин, «Teva», Израиль; Деринат, «Техномедсервис», Россия.

Приготовление конъюгатов доксорубина и цисплатина осуществляли по методике Мельникова Д.Ю. [3] в собственной модификации. В стерильных условиях смешивали 2 мл водного раствора химиопрепарата (доксорубин в концентрации 12 мг/мл или цисплатин в концентрации 1 мг/мл) и 1 мл 10%-го человеческого сывороточного альбумина. Инкубировали 30 минут при 4°C и непрерывном шейкении, затем добавляли 2 мл 1,5% раствора ДНК (препарат «Деринат»), продолжали инкубацию в тех же условиях в течение 60 минут. Свободный химиопрепарат удаляли диализом ацетатным буфером. Степень конъюгации для обоих препаратов составляла 60–70%.

Для оценки эффективности и безопасности полученных конъюгатов выполнены эксперименты на 72 нелинейных лабораторных крысах. Животным по достижении массы 80–100 г под кожу передней брюшной стенки перевивали штамм холангиоцеллюлярной карциномы РС-1. Животные были разделены на 6 групп, по 12 особей в каждой. В контрольной группе животные лечения не получали. В опытных группах проводилась химиотерапия, которую начинали на 7-й день после перевивки опухоли (табл. 1).

Инъекции производились внутривенно трехкратно с интервалом в 3 суток. На 21-е сутки после начала лечения животных забивали и определяли показатели, характеризующие эффективность химиотерапии: индекс массы опухоли (отношение массы опухоли к массе тела животного); индекс торможения роста опухоли (ИТРО), рассчитываемый по формуле

$$\text{ИТРО} = (M_k - M_0) / M_k \cdot 100,$$

где  $M_k$  и  $M_0$  – средняя масса опухоли соответственно в контрольной и опытных группах.

Таблица 1

### Схемы проводимой терапии

Группа	Препарат	Доза
Контроль	–	–
1-я опытная	Водорастворимый доксорубин	2 мг/кг
2-я опытная	Конъюгат доксорубин – ДНК	2 мг/кг (по доксорубину)
3-я опытная	Водорастворимый цисплатин	2,5 мг/кг
4-я опытная	Конъюгат цисплатин – ДНК	2,5 мг/кг (по цисплатину)
5-я опытная	Деринат	7,5 мг/кг (по ДНК)

Для оценки побочных и токсических эффектов проводили исследование клеточного состава и биохимических показателей крови. Показатели определяли до начала исследования и на 10-е сутки после начала химиотерапии. Анализ крови, включавший подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также определение концентрации гемоглобина, выполняли на гематологическом анализаторе ABX Micros 60 (Horiba ABX Diagnostics Inc, Франция). Биохимический анализ крови включал определение общего белка, креатинина, билирубина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АлТ и АсТ) и креатинфосфокиназы. Биохимические показатели определяли на анализаторе Humalyzer 3000 (Human GmbH, Германия).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента и критерия хи-квадрат. Критический уровень значимости различий принимался равным 5% ( $p < 0,05$ ). По ходу изложения уровни значимости при сравнении показателей обозначены подстрочными индексами: 0 – для контрольной и 1–5 для опытных групп.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования эффективности различных схем противоопухолевой химиотерапии приведены в табл. 2. В 1-й опытной группе (доксорубин, 2 мг/кг) индекс массы опухоли был до-

стоверно ниже такового в контроле, составляя  $14,5 \pm 1,4\%$  ( $p_{0-1} < 0,001$ ); индекс торможения роста опухоли был равен 67,1%.

Во 2-й опытной группе (конъюгат «ДНК-доксорубин», 2 мг/кг) индекс массы опухоли был ниже, чем в контрольной группе, но выше, чем в группе, получавшей водный доксорубин. Оба различия были статистически значимыми ( $p_{0-2} < 0,001$ ,  $p_{1-2} < 0,05$ ). ИТРО в данной группе составил 53,2%, что на 20% меньше, чем при использовании «чистого» доксорубина.

Цитостатический эффект цисплатина был более выраженным, чем эффект доксорубина. В 3-й опытной группе ИМО составил  $10,9 \pm 1,6\%$  ( $p_{0-3} < 0,001$ ), ИТРО – 75,3%. При терапии конъюгатом «ДНК-цисплатин» в дозе 2,5 мг/кг ИМО был равен  $15,6 \pm 2,1\%$  ( $p_{0-4} < 0,001$ ,  $p_{3-4} < 0,05$ ). ИТРО составил 64,7%.

Деринат в виде монотерапии (6-я опытная группа) не оказывал значимого влияния на опухолевый рост.

Результаты исследования гематологических показателей представлены в табл. 3, а биохимических – в табл. 4.

Таблица 2

Противоопухолевая активность различных схем терапии

Группы сравнения	Значения показателей в группах		
	ИМО		ИТРО
	Значение	p	
Контрольная	44,1 ± 3,1	–	–
1-я опытная («чистый» доксорубин, 2 мг/кг)	14,5 ± 1,4	p <sub>0-1</sub> < 0,001	67,1
2-я опытная (конъюгат доксорубин – ДНК, 2 мг/кг)	20,2 ± 2,7	p <sub>0-2</sub> < 0,001 p <sub>1-2</sub> < 0,05	53,2
3-я опытная (водорастворимый цисплатин, 2,5 мг/кг)	10,9 ± 1,6	p <sub>0-3</sub> < 0,001	75,3
4-я опытная (конъюгат цисплатин – ДНК, 2,5 мг/кг)	15,6 ± 2,1	p <sub>0-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,05	64,7
5-я опытная (деринат)	48,1 ± 3,7	p <sub>0-5</sub> > 0,05	–9,1

Таблица 3

Изменения гематологических показателей на фоне проводимой терапии

Показатель	Значение показателей в группах						
	Этап исследования	Контрольная	1-я опытная («чистый» доксорубин, 2 мг/кг)	2-я опытная (конъюгат доксорубин – ДНК, 2 мг/кг)	3-я опытная (водорастворимый цисплатин, 2,5 мг/кг)	4-я опытная (конъюгат цисплатин – ДНК, 2,5 мг/кг)	5-я опытная (ДНК)
Эритроциты	До перевивки	9,5 ± 3,1	10,7 ± 2,2	10,3 ± 1,8	11,0 ± 3,2	11,9 ± 2,6	10,8 ± 2,4
	10 сут	8,5 ± 2,1 p* > 0,05	9,7 ± 1,2 p > 0,05	10,8 ± 2,0 p > 0,05	8,1 ± 2,1 p > 0,05	9,7 ± 1,1 p > 0,05	9,8 ± 2,0 p > 0,05
Лейкоциты	До перевивки	10,9 ± 1,4	11,7 ± 1,6	11,6 ± 1,5	10,5 ± 0,8	11,2 ± 1,2	10,4 ± 2,2
	10 сут	15,8 ± 2,2 p < 0,05	8,5 ± 0,9 p < 0,05	10,7 ± 0,9 p < 0,05	4,2 ± 0,5 p < 0,001	5,9 ± 0,6 p < 0,001	9,1 ± 0,4 p > 0,05
Тромбоциты	До перевивки	334 ± 12	341 ± 16	291 ± 11	279 ± 16	259 ± 20	305 ± 26
	10 сут	320 ± 14 p > 0,05	225 ± 19 p < 0,001	264 ± 24 p < 0,05	104 ± 21 p < 0,001	123 ± 13 p < 0,001	279 ± 17 p > 0,05

Примечание. \* в данной таблице приведен уровень значимости при сравнении показателей на исходном этапе (до перевивки опухоли) и на 10-е сутки после начала химиотерапии.

У нелеченных животных развитие опухоли сопровождалось умеренно выраженным лейкоцитозом, регистрировалось снижение общего белка сыворотки. Биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние почек (креатинин) и печени (билирубин, АлТ, АсТ), значимо не изменялись.

Проведение химиотерапии во всех группах сопровождалось типичными для исследуемых препаратов реакциями кровяной системы – лейко- и тромбоцитопенией. Для животных, получавших доксорубин, было типичным повышение кардиоспецифических ферментов. В группах, получавших химиотерапию цисплатином и его

ДНК-конъюгатом, регистрировалось статистически значимое увеличение концентрации креатинина. Другие биохимические показатели значимо не изменялись.

В целом степень выраженности токсических реакций при введении конъюгированных с ДНК форм исследованных препаратов была меньшей, чем при терапии «чистыми» препаратами.

Так, в группе животных, получавших водный доксорубин, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов по сравнению с исходным этапом составило соответственно 27% (p < 0,05) и 34% (p < 0,001), а при химиотерапии ДНК-конъюгированным доксорубином – 8,5 и 9,2% (p < 0,05).

Таблица 4

Изменения биохимических показателей на фоне проводимой терапии

Показатель	Значение показателей в группах						
	Этап исследования	Контрольная	1-я опытная («чистый» доксорубин, 2 мг/кг)	2-я опытная (конъюгат доксорубин – ДНК, 2 мг/кг)	3-я опытная (водорастворимый цисплатин, 2,5 мг/кг)	4-я опытная (конъюгат цисплатин – ДНК, 2,5 мг/кг)	5-я опытная (ДНК)
Общий белок	До перевивки	89 ± 7,1	84,5 ± 4,5	76,3 ± 5,9	87,4 ± 7,3	79,2 ± 7,0	83 ± 6,8
	10 сут	69 ± 5,1 p* < 0,05	70,7 ± 6,0 p < 0,05	75,4 ± 8,0 p > 0,05	70,4 ± 7,1 p < 0,05	78,5 ± 8,0 p > 0,05	79,3 ± 7,9 p > 0,05
Креатинин	До перевивки	0,061 ± 0,007	0,074 ± 0,006	0,079 ± 0,008	0,054 ± 0,01	0,051 ± 0,05	0,075 ± 0,08
	10 сут	0,059 ± 0,007 p > 0,05	0,085 ± 0,012 p > 0,05	0,087 ± 0,012 p > 0,05	0,197 ± 0,02 p < 0,001	0,169 ± 0,01 p < 0,001	0,087 ± 0,021 p > 0,05
Билирубин	До перевивки	11,3 ± 1,1	16,3 ± 1,2	14,8 ± 1,7	9,9 ± 1,1	10,7 ± 0,5	12,2 ± 2,2
	10 сут	10,4 ± 1,4 p > 0,05	18,8 ± 2,4 p < 0,05	17,8 ± 1,4 p < 0,05	14,0 ± 2,3 p < 0,001	10,5 ± 1,7 p > 0,05	16,7 ± 3,0 p < 0,05
АлТ	До перевивки	34,5 ± 5,2	36,7 ± 2,2	36,3 ± 1,0	37,6 ± 2,8	39,1 ± 2,5	34,4 ± 2,7
	10 сут	30,9 ± 2,2 p > 0,05	41,5 ± 1,7 p < 0,05	39,4 ± 0,6 p < 0,05	42,4 ± 0,9 p < 0,05	40,1 ± 4,0 p > 0,05	34,7 ± 4,2 p > 0,05
АсТ	До перевивки	30,3 ± 5,0	35,9 ± 4,0	31,7 ± 3,0	34,2 ± 0,1	37,7 ± 4,0	32,5 ± 3,0
	10 сут	32,2 ± 2,8 p > 0,05	39,7 ± 4,7 p > 0,05	34,9 ± 4,3 p > 0,05	40,2 ± 0,6 p < 0,05	38,7 ± 4,2 p > 0,05	35,0 ± 3,7 p > 0,05
КФК	До перевивки	10,1 ± 1,2	11,4 ± 1,8	13,1 ± 1,5	12,6 ± 1,2	11,8 ± 0,9	12,2 ± 2,1
	10 сут	11,1 ± 1,1 p > 0,05	38,1 ± 1,1 p < 0,001	22,4 ± 1,3 p < 0,001	13,7 ± 1,0 p > 0,05	14,1 ± 1,1 p > 0,05	13,2 ± 1,1 p > 0,05

Примечание. \* в данной таблице приведен уровень значимости при сравнении показателей на исходном этапе (до перевивки опухоли) и на 10-е сутки после начала химиотерапии.

В группе, где проводилось лечение ДНК-конъюгированным цисплатином, наиболее значимым было уменьшение нефротоксичности. На фоне введения водного раствора цисплатина к 10-м суткам концентрация креатинина увеличилась на 264% (p < 0,001), тогда как при терапии ДНК-конъюгированным цисплатином – на 85% (p < 0,001).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что конъюгация с ДНК приводит к некоторому снижению противоопухолевой активности, но вместе с тем и уменьшает токсичность рассмотренных цитостатиков. Рамки данного исследования не позволяют определить, какой из вышеозначенных эффектов является преобладающим, что диктует необходимость определения эквитоксических доз для во-

дорастворимых и ДНК-конъюгированных форм препаратов.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ в рамках Госзадания ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», проект № 53/3-14.

#### Список литературы

1. Вайнберг Ю.П. Физико-химические и биологические свойства комплекса ДНК с карминомицином // Медицина. – 1980. – № 9. – С. 18–22.
2. Мельников Д.Ю. Применение иммуноконъюгатов в химиотерапии онкологических больных // Медицинская картотека. – 1999. – № 7–8. – С. 28–32.
3. Пятаев Н.А. Особенности тканевого распределения и противоопухолевой активности доксорубина при введении в форме конъюгата с ДНК у крыс с трансплантированной карциномой РС-1 / Н.А. Пятаев, П.И. Скопин, О.В. Минаева, С.А. Щукин, Е.Ю. Коровина, Н.Н. Зыряева // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – № 2. – С. 55–59.

4. Русинова Г.Г. Особенности усвоения экзогенной ДНК и ее низкомолекулярных предшественников в организме животных // Биохимия. – 1971. – Т.36. – № 5. – С. 88–89.

5. Bellini M. Protein Nanocages for Self-Triggered Nuclear Delivery of DNA-Targeted Chemotherapeutics in Cancer Cells / M. Bellini, S. Mazzucchelli, E. Galbiati, S. Sommaruga, L. Fiandra, M. Truffi, M.A. Rizzuto, M. Colombo, P. Tortora, F. Corsi, D. Prosperi // J. Control Release. – 2014. – Vol. 3. – P. 75–85.

6. Deprez-De Campeneere D. Comparative study in mice of the toxicity, pharmacology, and therapeutic activity of daunorubicin-DNA and doxorubicin-DNA complexes / Deprez-De Campeneere D., R. Baurain, M. Huybrechts, A. Trouet // Cancer Chemother. Pharmacol. – 1979. – Vol. 2. – № 1. – P.25–30.

7. Mickan A. Rational Design of CPP-based Drug Delivery Systems: Considerations from Pharmacokinetics / A. Mickan, D. Sarko, U. Haberkorn, W. Mier // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2014. – Vol. 15(3). – P. 200–209.

8. Severin S.E. Antitumor activity of conjugates of the oncofetal protein alpha-fetoprotein and phthalocyanines in vitro // Biochemistry and Molecular Biology International. – 1997. – T. 43. – № 4. – P. 873–881.

9. Shin M.C. Cell-penetrating peptides: achievements and challenges in application for cancer treatment / M.C. Shin, J. Zhang, K.A. Min, K. Lee, Y. Byun, A.E. David, H.He, V.C. Yang // J. Biomed. Mater. Res. – 2014. – Vol. 102(2). – P. 575–587.

#### References

1. Vaynberg YU.P. Medicine. 1980. no 9. pp. 18–22.
2. Mel'nikov D.YU. Meditsinskaya kartoteka. 1999. nn. 7–8. pp.. 28–32.

3. Pyatayev N.A., Skopin P.I., Minayeva O.V., Shchukin S.A., Korovina Ye.YU., Zyrunayeva N.N. Russian Journal of biotherapeutic. 2011. vol. 10. no 2. pp. 55–59.

4. Rusinova G.G. Biokhimiya. 1971. vol. 3 6. no 5. pp. 88–89.

5. Bellini M., Mazzucchelli S., Galbiati E., Sommaruga S., Fiandra L., Truffi M., Rizzuto M.A., Colombo M., Tortora P., Corsi F., Prosperi D.J. Control Release. 2014. vol. 3. pp. 75–85.

6. Deprez-De Campeneere D., Baurain R., Huybrechts M., Trouet A. Deprez-De Campeneere D. Cancer Chemother. Pharmacol. 1979. Vol. 2. no. 1. pp. 25–30.

7. Mickan A., Sarko D., Haberkorn U., Mier W. Curr. Pharm. Biotechnol. 2014. Vol. 15(3). pp. 200–209.

8. Severin S.E. Biochemistry and Molecular Biology International. 1997. Vol. 43. no 4. pp. 873–881.

9. Shin M.C., Zhang J., Min K.A., Lee K., Byun Y., David A.E., He H., Yang V.C. J. Biomed. Mater. Res. 2014. Vol. 102(2). pp. 575–587.

#### Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии, ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Зырянов С.К., д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 10.11.2014.

УДК 616.34-002-053.2

**ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРИТОВ У ДЕТЕЙ****Размахнина О.А.***Читинская государственная медицинская академия Минздрава России,  
Чита, e-mail: pediatr75@bk.ru*

Анализируются причины возникновения хронического гастродуоденита у детей. Приводятся данные о других причинах: аутоиммунной, дуодено-гастральном рефлюксе, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечается, что *Helicobacter pylori* является главным фактором, нарушающим равновесие в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Темпы деструктивных поражений при хроническом гастродуодените и исходы заболевания определяются, прежде всего, состоянием иммунной системы и системы липопероксидации. Четкая связь между этими системами и патогенезом различных клинических вариантов болезни свидетельствует о необходимости комплексного подхода к оценке гомеостаза, его нарушений и решению проблем реабилитации. Делается вывод о полиэтиологическом характере заболевания и необходимости использовать как антибактериальные, так и противовирусные препараты в лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, вирус Эпштейна – Барра, иммунитет, липопероксидация

**THE ETIOLOGY OF CHRONIC GASTRITIS IN CHILDREN****Razmakhnina O.A.***Chita state medical academy, Chita, e-mail: pediatr75@bk.ru*

It is analyzed the causes of chronic gastroduodenitis in children.. The data on other causes: autoimmune, duodeno-gastric reflux, administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs are described. It is noted that *Helicobacter pylori* is a major factor disturbs the equilibrium in the mucosa of the stomach and duodenum. The pace of destructive lesions in chronic disease outcomes and gastroduodenitis determined primarily state immune system and lipid peroxidation. A clear link between these systems and the pathogenesis of various clinical variants of the disease indicates the need of an integrated approach to the assessment of homeostasis, its disorders and addressing rehabilitation. Concludes polyetiologic nature of the disease and need to be used as anti-bacterial and anti-viral drugs in the treatment of this pathology.

**Keywords:** gastritis, *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, the immune system, lipid peroxidation

Хронический гастрит – одно из самых распространенных заболеваний органов пищеварения у детей. Этиология хронических гастритов представлена многими факторами, которые отражены в международной классификации хронических гастритов [7, 12].

Инфекция *H. pylori* имеет глобальное значение и широко распространена, в том числе и в нашей стране, где по эпидемиологическим данным инфицированы более 80% взрослого населения. *H. pylori* практически у всех инфицированных индивидуумов вызывает воспалительные изменения в гастродуоденальной слизистой оболочке, которые и представляют собой собственно субстрат гастрита. Хеликобактерный гастрит – наиболее распространенный вариант гастрита [23]. Так, около 5% всех больных гастритом страдают аутоиммунным гастритом, еще 5% – другими особыми формами гастрита, о которых речь пойдет ниже. Таким образом, воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное *H. pylori*, составляет 90% среди всех форм гастритов [4]. После приема *per os* культуры *H. pylori* удалось воспроизвести возникновение типичных для гастрита морфологических

изменений в раннее нормальной слизистой оболочке в опытах по самозаражению, один из которых провел первооткрыватель бактерии Б. Маршалл [26].

Контакт *H. pylori* с эпителием ведёт к лейкоцитарной инфильтрации, в том числе и шеек желёз, в которых расположены стволовые клетки. Лейкоциты при таком контакте вырабатывают свободные радикалы и оксиды азота – генотоксические агенты [11, 13]. Кроме того, *H. pylori* стимулирует пролиферацию эпителия. Таким образом, данный микроорганизм является одним из канцерогенов, и в 1994 г. Международное Агентство по исследованию рака ВОЗ назвало инфекцию *H. pylori* канцерогенной для человека. В норме в лейкоцитах периферической крови белок с молекулярной массой 53 кДа (p53) не выявляется вообще или выявляется в очень малом количестве. Однако, если в организме человека есть факторы, агенты, приводящие к активации и трансформации лейкоцитов, то в них появляется белок p53 [22].

Одним из патологических процессов, приводящих к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, является перекисное окисление липидов.

При инфекции *H. pylori* свободнорадикальное окисление усиливается, что повышает в крови и желудочном соке содержание продуктов перекисного окисления липидов [13, 16]. Увеличение активных форм кислорода стимулирует выработку интерлейкина-8, способствующего иммунным нарушениям в желудке больных [15].

Согласно современным представлениям, *H. pylori* вызывает изменение нормальных процессов регенерации желудочного эпителия: микроорганизм обуславливает (прямо или косвенно) дисрегенераторные процессы, которые служат важной составляющей в патогенезе гастрита; *H. pylori* влияет и на пролиферацию, и на апоптоз эпителиоцитов слизистой оболочки желудка. Понятно, что нарушение процессов клеточного обновления в слизистой оболочке желудка лежит в основе морфогенеза атрофии при гастрите. Важное доказательство этиологической роли *H. pylori* очень легко получить в повседневной практике, так как после успешного лечения инфекции наступает регрессия отдельных компонентов морфологической картины гастрита. Проблема усугубляется развивающимися метаболическими нарушениями [10, 17, 18].

Анализ гуморального ответа на *H. pylori* выявил снижение CD22+, повышение концентрации IgM и IgG при сохранном уровне IgA [8]. Для ХГ характерны относительный лимфоцитоз, снижение процентного содержания CD3+ и CD4+, повышение абсолютного числа натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение CD4+ при одновременном росте CD8+ приводило к значительному снижению соотношения CD4+/CD8+ [14, 24]. Значительный интерес исследователей вызывает проблема межклеточного взаимодействия, осуществляемая цитокинами, а также лимфоцитами и тромбоцитами [19, 25]. Показано, что CD4+ лимфоциты и макрофаги, инфильтрирующие слизистую оболочку желудка, а также клетки эпителия вырабатывают интерлейкины 1 и 2, интерферон- $\gamma$  и др. [3, 9].

Наиболее существенным признаком хронического гастродуоденита является воспаление, которое гистологически проявляется инфильтрацией собственной пластинки лимфоцитами и плазмócитами, отражая реакцию местной иммунной системы. При обострении процесса присоединяются нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты, базофилы. Выраженная смешанная инфильтрация с наличием полиморфноядерных лейкоцитов, а также нередкое обнаружение лимфоидных фолликулов типично для *H. pylori* – ассоциированного гастрита [1]. Для гастрита типа А характерен чисто лим-

фоцитарный инфильтрат, более выраженный в области главных желез. Атрофия, которая характеризуется уменьшением количества обкладочных и главных клеток в фундальных железах желудка, атрофия в двенадцатиперстной кишке проявляется укорочением ворсин. Высокодифференцированные клетки желудочных желез могут замещаться более примитивными слизеобразующими – бокаловидными. Такой тип поражения характерен для аутоиммунного гастрита, однако при длительном течении Нр-ассоциированного гастрита также обнаруживаются атрофические изменения, но они первоначально появляются в антральном отделе, а затем распространяются на тело желудка [5].

Современными исследованиями установлено, что основным антигеном слизистой оболочки желудка при аутоиммунном хроническом гастрите является  $H^+/K^+$ -АТФаза париетальных клеток желудка [20]. С повышением уровня антител к  $H^+/K^+$ -АТФазе связывают развитие гипохлоргидрии у больных с аутоиммунным гастритом. Накопленные сведения о взаимосвязи аутоиммунного гастрита и *H. pylori* – инфекции позволили выделить форму аутоиммунного гастрита, возникающую на фоне хеликобактериоза.

Главными биологическими и патогенетическими особенностями герпес-вирусов являются их пожизненное персистирование в организме, зависимость течения хронического инфекционного процесса от состояния иммунитета вирусоносителя и склонность к рецидивированию. Инфекция вируса Эпштейна – Барр (ЭБВИ) относится к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям детского возраста. В последние годы во всем мире, в том числе в Российской Федерации, отмечается увеличение количества больных ЭБВИ, что связано не только с улучшением качества диагностики, но и с истинным ростом их числа [2]. Вирус Эпштейна – Барр играет важную роль в патогенезе аутоиммунного гастрита у детей, являясь триггером иммунопатологического процесса в слизистой оболочке желудка, способствует образованию аутоантител к париетальным клеткам, снижению количества париетальных клеток в слизистой оболочке фундального отдела желудка. Париетальные клетки во всех случаях аутоиммунного гастрита гиперплазируются.

В клинических проявлениях аутоиммунного гастрита у детей обращает на себя внимание частота встречаемости синдрома хронической неспецифической интоксикации, часто сопровождающейся субфебрилитетом. Первичная инфекция, вызванная

вирусом Эпштейна – Барр, может отмечаться в детском, подростковом или взрослом возрасте; примерно 50% детей переболевают до 5 лет, у большинства из них инфекция протекает субклинически [6]. У взрослых и подростков, в зависимости от различных факторов, она может протекать как субклинически, так и в виде явного клинического синдрома (инфекционный мононуклеоз, синдром хронической усталости). С вирусом Эпштейна – Барр связаны некоторые В-клеточные новообразования.

Передача вируса может осуществляться при переливании препаратов крови, но наиболее часто она происходит при непосредственных контактах слизистой рта (поцелуях) между неинфицированными и ВЭБ-позитивными лицами. Инкубационный период составляет 30–50 дней. Инфицирование вирусом Эпштейна – Барр приводит к нарушению функциональной активности факторов врожденной резистентности, формированию неполноценного иммунного ответа, прежде всего по клеточному типу. При исследовании цитокинового статуса больных ЭБВИ выявлено увеличение содержания антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1RA), который ингибирует ИЛ-1-зависимые механизмы инициации иммунного ответа по клеточному типу [21].

В настоящее время установлено, что важную роль в формировании ЭБВИ играет нарушение регуляции иммунного ответа Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1, Th2). Известно, что Th1 секретируют интерферон-гамма и направляют иммунный ответ по клеточному типу. Th2 выделяют интерлейкин-4, который стимулирует выработку иммуноглобулинов, прежде всего IgE.

У детей с ЭБВИ зарегистрировано нарушение функциональной активности Th1, что документировано снижением содержания интерферона-гамма. О недостаточности иммунного ответа по клеточному типу свидетельствует уменьшение общего пула Т-клеток (CD3), количества лимфоцитов с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25) и NK-клеток (CD16). Содержание цитотоксических CD8-лимфоцитов у детей с ЭБВИ повышено [2]. Однако сохранение маркеров репликации вируса Эпштейна – Барр у данной категории пациентов на протяжении длительного времени свидетельствует о нарушении элиминации вируса факторами клеточного иммунного ответа, прежде всего специфическими CD8-лимфоцитами. У подавляющего большинства (90%) больных заболевание протекает в форме микстинфекции с участием нескольких герпесвирусов (вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов).

Таким образом, в настоящее время ХГ у детей стоит рассматривать как полиэтиологическое заболевание. Основными факторами, нарушающими равновесие в слизистой оболочке желудка и ДПК, являются *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна – Барра. Поэтому в комплексном лечении необходимо использовать как антибактериальные, так и противовирусные препараты.

### Список литературы

1. Аксенова Т.А., Малеев Л.П., Щербак В.А. Коррекция вентралином иммунного статуса у детей с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Здоровье детей Сибири. – 2003. – № 1. – С. 24–29.
2. Вольнец Г.В. Особенности гуморального звена иммунитета у детей с различными типами хронического гастрита в зависимости от этиологии заболевания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 35–42.
3. Дудник В.М. Оценка содержания интерлейкина-8 в сыворотке крови детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori* // Перинатология и педиатрия. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 98.
4. Корниенко Е.А. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт IV // Вестник практического врача. – 2012. – № 1. – С. 38–43.
5. Леханова С.Н. Морфологическая характеристика НР-ассоциированных гастритов у детей и подростков Якутии // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7, № 1. – С. 72–76.
6. Павленко О.А., Щербак В.А. Роль вируса Эпштейна-Барра в патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 53–55.
7. Поливанова Т.В. Распространенность и клинкоморфологическая характеристика гастродуоденальной патологии у школьников различных регионов Восточной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Красноярск, 2007 – 48 с.
8. Щербак В.А. Роль иммуномодуляторов в комплексной терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, № 1. – С. 30–35.
9. Щербак В.А. Динамика интерлейкинов при лечении детей, больных хроническим гастродуоденитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 120–121.
10. Щербак В.А. Значение селена в патогенезе и лечении детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы детской диетологии. – 2008. – Т.6, № 1. – С. 5–8.
11. Щербак В.А. Перекисное окисление липидов желудочного сока при хроническом гастродуодените у детей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 4. – С. 14–17.
12. Щербак В.А. Современные проблемы детской гастроэнтерологии [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 128–137. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (2 ноября 2012).
13. Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке детей с хроническим гастродуоденитом // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 54–57.
14. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Иммунные нарушения и обоснование их коррекции при хроническом гастродуодените у детей // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 59–66.

15. Щербак В.А., Витковский Ю.А., Кузник Б.И. Цитокины при иммуномодулирующей терапии детей с хроническим гастродуоденитом // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 6. – С. 324–344.
16. Щербак В.А., Хышктуев Б.С., Аксенова Т.А., Малежик Л.П. Влияние вентрамина на перекисное окисление липидов у детей, больных эрозивным гастродуоденитом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 1. – С. 12–14.
17. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей // Педиатрическая фармакология. – 2011. – № 3. – С. 90–93.
18. Щербак В.А., Щербак Н.М., Дремина Г.А. Роль селена в патогенезе и лечении хронического гастродуоденита у детей, проживающих в Читинской области // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 6. – С. 103–104.
19. Щербак В.А., Витковский Ю.А. Значение цитокинов в патогенезе хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 5. – С. 11–13.
20. Alarcón T. *Helicobacter pylori* in pediatrics // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18. – Suppl. 1. – P. 52–57.
21. Duckworth C.A. CD24 is expressed in gastric parietal cells and regulates apoptosis and the response to *Helicobacter felis* infection in the murine stomach. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 8. – P. 915–926.
22. Iwańczak F. *H. pylori* infections in children: clinical, diagnostic and treatment implications // *Pol. Merkur. Lekarski*. – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 187–190.
23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.
24. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2004. – Vol. 27, № 4. – P. 597.
25. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, Suppl. 1. – P. 1559.
26. Warren J.R., Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. – 1983. – Vol. 1. – P. 1273–1275.
8. Shcherbak V.A. *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. 2008; 3(1): 30–5.
9. Shcherbak V.A. *Eksperimentalnaya I klinicheskaya gastroenterologia*. 2003; (1): 120–1.
10. Shcherbak V.A. *Voprosy detskoj dietologii*. 2008; 6 (1): 5–8.
11. Shcherbak V.A. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; (4):14–7.
12. Shcherbak V.A. *Zabaikalskiy Medical Vestnik*. 2012; (2): 128–37. [electronic resource] <http://medacadem.chita.ru/zmv> (accessed 2 November 2012).
13. Shcherbak V.A. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2007; (6): 54-7.
14. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Medit-sinskaya immunologiya*. 2008; 10(1): 59–66.
15. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A., Kuznik B.I. *Immunologiya*. 2005; 26(6): 342–4.
16. Shcherbak V.A., Khyshiktuyev B.S., Aksенова Т.А., Малежик Л.П. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2005; (1): 12–4.
17. Shcherbak V.A., Shcherbak N.M. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2011; (3): 90–3.
18. Shcherbak V.A., Shcherbak N.M., Dremina G.A. *Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2004; (6): 103–4
19. Shcherbak V.A., Vitkovski Ju.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo*. 2005; (5): 11–3.
20. Alarcón T. *Helicobacter pylori* in pediatrics. *Helicobacter*. 2013. Vol. 18. Suppl. 1. pp. 52–7.
21. Duckworth C.A. CD24 is expressed in gastric parietal cells and regulates apoptosis and the response to *Helicobacter felis* infection in the murine stomach. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012; 303 (8): 915–26.
22. Iwańczak F., Iwańczak B. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2013; 35(2): 187–90.
23. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. *Gut*. 2012; 61(5): 646–64.
24. Shcherbak V.A. Influence of peptide bioregulators on cytokine production in children with chronic gastroduodenitis // Abstracts of 12-th International Congress of immunology. – Montreal, 2004. *Clinical and Investigative Medicine*. – 2004; 27 (4): 597.
25. Shcherbak V.A. Lymphocyte-thrombocyte rosette adhesion in children with chronic gastritis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005; 3, Suppl. 1: 1559.

### References

1. Aksенова Т.А., Малежик Л.П., Щербак В.А. *Zdorovje detey Sibiri*. 2003; (1): 24–9.
2. Volynets G.V. *Russkiy Vestnik Perinatologii I Pediatrii*. 2006; 51 (3): 35–42.
3. Dudnik V.M., Rudenko G.N. *Perinatology and pediatrics*. 2011; 47 (3): 98.
4. Kornienko E.A. *Vestnik prakticheskogo vracha*. 2012; (1): 38–43
5. Lekhanova S.N. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta* 2009; 7(1): 72–6.
6. Pavlenko O.A., Shcherbak V.A. *Dalnevostochnyi Meditsinskiy Zhurnal*. 2009; (3): 53–5.
7. Polivanova T.V. *Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoy stepeni doktora meditsinskih nauk*. Krasnoyarsk; 2007. 48.

### Рецензенты:

Богомолова И.К., д.м.н., зав. кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита;

Гаймоленко И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.

УДК 331.526

## ПРОБЛЕМА КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ПУТИ ЕЕ РЕШЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

Смолянинова Е.Н., Просалова В.С.

ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет»  
Минздравсоцразвития Российской Федерации, Владивосток, e-mail: elsmol@yandex.ru

Проанализированы кадровые проблемы в системе здравоохранения Российской Федерации: дефицит кадров, дисбаланс между врачебным и сестринским персоналом, между регионами, асимметрия в распределении врачей по специализации, отток кадров из государственной медицины в коммерческую. Представлен обзор нормативно-правовых актов Российской Федерации, рассматривающих проблемы кадровой политики здравоохранения. Однако до сих пор нет комплексной системы законодательных документов, регламентирующих планирование и прогнозирование развития кадрового потенциала различного профиля в среднесрочной и долгосрочной перспективе на федеральном уровне. В настоящее время существуют программы развития отдельных регионов, одной из которых является государственная программа Приморского края «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2017 годы, анализ был проведен подпрограммы «Развитие кадрового потенциала», где были выявлены источники и направления финансирования Программы.

**Ключевые слова:** дефицит кадров, дисбаланс обеспеченности медицинскими кадрами, асимметрия в распределении врачебного и сестринского персонала, государственная программа

## THE PROBLEM OF STAFFING THE HEALTH CARE SYSTEM AND WAYS OF ITS SOLUTION ON THE EXAMPLE OF PRIMORSKY REGION

Smolyaninova E.N., Prosalova V.S.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: elsmol@yandex.ru

Analyzed staffing problems in the health system of the Russian Federation: the lack of personnel, the imbalance between medical and nursing staff between regions, the asymmetry in the distribution of physicians by specialization, the outflow of personnel from the state of medicine in the commercial. Presents an overview of the normative-legal acts of the Russian Federation, considering the problems of human health policy. However, there is still no comprehensive system of legislation governing the planning and forecasting of development of the personnel potential of different profile in the medium and long term at the Federal level. Currently, there are programs of development of individual regions, one of which is the state program of Primorsky region «health Development of Primorsky region» for 2013–2017, analysis of the program «Human resources Development» was held, where were the sources and funding Programs.

**Keywords:** personnel deficit, the imbalance of availability of medical personnel, the asymmetry in the distribution of medical and nursing staff, the state program

Обеспечение медицинскими кадрами системы здравоохранения является актуальной проблемой в среднесрочной и долгосрочной перспективе. Вопросы планирования кадров на примере конкретного субъекта РФ предполагают ликвидацию диспропорций в структуре и численности медицинских кадров.

**Целью данного исследования** является анализ программы перспективного развития кадрового потенциала территории.

### Материал и методы исследования

При написании статьи были использованы общенаучные методы: эмпирического исследования, теоретического познания, общелогические методы и приемы; а также методы: системного анализа, сравнений и аналогий, обобщений и др.

### Результаты исследования и их обсуждение

Вопросы кадрового голода в медицине не новы. Дефицит медицинских кадров сло-

жился еще в конце XX века «...ввиду низкой заработной платы, больших задержек в ее выплате из системы здравоохранения ушло большее число молодых кадров» [14, с. 7].

Актуальна проблема дисбаланса в обеспечении «...врачебным и сестринским персоналом, ...отсутствием ...необходимой квалификации кадров» [1]. «Численность среднего медицинского персонала в учреждениях России в течение последних 20 лет сократилась в два раза» [2].

Острота этой проблемы находит своё отражение и в нормативно-правовых актах Российской Федерации. Еще в 2002 году вышли три законодательных документа о проблемах кадровой политики здравоохранения [5, 9, 6]. В дальнейшем вопросы реализации кадровой политики находят свое развитие в Приказах Минздравсоцразвития РФ [7, 8]. Правительство России считает, что «дело ...в неравномерном распределе-

нии их по учреждениям здравоохранения» [12]. Асимметрия в распределении врачей и медсестер по регионам России не предоставляет равных возможностей доступа пациентов к медицинской помощи. «Отмечены явные проблемы в сестринской службе: снижение обеспеченности средним медицинским персоналом, ухудшение соотношения числа врачей и медсестер, ...и др.» [11]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отмечает проблемы эффективной расстановки кадров: необходимо, чтобы система здравоохранения «поддерживала инфраструктуру, включая кадровые ресурсы» [3, с. 63].

Российские ученые считают, что «одной из проблем системы здравоохранения России является неоптимальная структура ... медицинских кадров» [13], т.к. у медицинских учреждений нет «...достаточных стимулов к рациональному планированию штатного расписания и эффективному использованию имеющихся кадровых ресурсов» [10].

Таким образом, очевидно, что проблема обеспечения медицинскими кадрами актуальна, но до сих пор «не разработана методология оценки кадрового потенциала, расчёта потребности в специалистах, прогнозы развития кадрового потенциала» [11].

Для решения этих проблем необходима комплексная система мер, включающих

в себя долгосрочное планирование развития медицинских кадров, государственные программы кадровой обеспеченности регионов и пр. На заседании Правительства РФ от 11 апреля 2013 было объявлено о том, что в России начинают «...формировать региональную программу кадровой обеспеченности» [11], примером одной из них является государственная программа Приморского края «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2017 годы, (далее Программа), целью которой является «улучшение состояния здоровья населения края на основе повышения качества и доступности оказания программы медицинской помощи» [4]. В рамках данной Программы (подпрограммы № 3 «Развитие кадрового потенциала») предполагается ликвидация диспропорций в структуре и численности медицинских кадров.

В Программе представлен анализ состояния медицинской отрасли в крае и отмечено, что количество врачей и средних медицинских работников имеет стабильную тенденцию к снижению [там же]. Согласно Программе темпы роста укомплектования краевых государственных учреждений здравоохранения медицинскими кадрами должны превышать темпы роста комплектования кадрами среднего медицинского персонала (рис. 1).



Рис. 1. Темпы роста укомплектования краевых учреждений здравоохранения кадрами государственной Программы за счет средств краевого бюджета (тыс. руб.) [4]

Для реализации краевой Программы предусмотрено финансовое обеспечение в размере 69336933,01 тыс. рублей на весь

период ее действия, из них основную долю берет на себя департамент здравоохранения Приморского края – 65978715,20 тыс. руб.

Средства, выделяемые на эту Программу, будут осваиваться относительно равными траншами, но наибольший объем поступлений предполагается в 2017 году, при этом на Подпрограмму 3 выделяется

138023,00 тыс. руб., что составляет 0,2% от общего финансирования, и основной объем придется на статью «Социальные выплаты на развитие кадрового потенциала» (рис. 2).

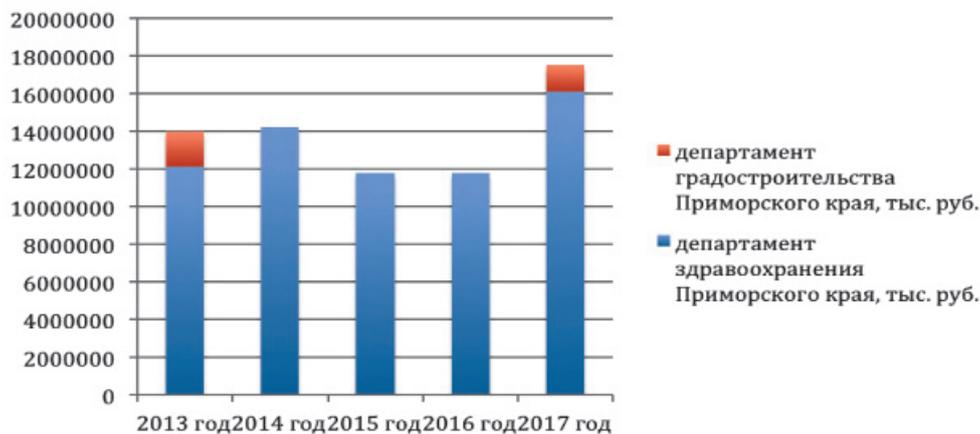


Рис. 2. Ресурсное обеспечение реализации Программы за счет средств краевого бюджета (тыс. руб.) [4]

Источниками ресурсного обеспечения программы выступают бюджеты РФ, При-

морского края, а также территориальные внебюджетные фонды (рис. 3).



Рис. 3. Объемы ресурсного обеспечения государственной Программы на 2013–2017 годы [4]

Из представленного рисунка можно сделать вывод, что наибольший удельный вес расходов принимают на себя территориальные государственные внебюджетные фонды, причем за 2016–2017 годы объем финансирования останется неизменным,

федеральный бюджет снизит свою часть расходов, а расходы краевого бюджета будут максимальными в 2017 году, как и в целом по программе.

Обеспечение социальных гарантий медицинских работников является одним из

элементов комплекса мероприятий по достижению «необходимого уровня кадрового обеспечения учреждений здравоохранения Приморского края» [4]. С этой целью было подписано отраслевое Соглашение между департаментом здравоохранения Приморского края, Приморской краевой организацией профсоюза работников здра-

воохранения и руководством учреждений здравоохранения на 2011–2014 годы.

Если рассматривать общие объемы финансирования Программы, то наибольший удельный вес расходов (59%) несут территориальные государственные внебюджетные фонды, краевой бюджет занимает второе место с 38% (рис. 4).



Рис. 4. Структура ресурсного обеспечения государственной программы Приморского края «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2017 годы [4].

Необходимо отметить, что Подпрограмма 3 финансируется преимущественно из средств краевого бюджета и лишь в 2013 году были выделены 18000 тыс. руб. из средств территориальных внебюджетных фондов на единовременные компенсационные выплаты медицинским работникам в возрасте до 35 лет, прибывшим после окончания образовательного учреждения на работу в сельский населенный пункт.

Непосредственно реализация целей Программы в части совершенствования кадрового обеспечения краевых государственных учреждений здравоохранения Приморского края осуществляется в рамках Подпрограммы 3 «Развитие кадрового потенциала», где указывается на необходимость «укомплектованности краевых государственных учреждений здравоохранения кадрами среднего медицинского персонала и ...врачебными кадрами» [4].

### Вывод

Таким образом, по результатам анализа программы «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2017 годы можно сделать вывод, что реализация программы рассчитана на пять лет и преобладающая доля финансовых ресурсов будет

выделена в 2016–2017 годах, причем источниками будут выступать краевой бюджет и территориальные внебюджетные фонды.

### Список литературы

1. Андреева И.Л. Стратегические направления кадровой политики в условиях модернизации системы здравоохранения // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – № 1.
2. Гусенцова К. Число медсестер в России за 20 лет сократилось вдвое. URL: [http://www.primma.ru/index.php?option=com\\_content&view=section&id=1&layout=blog&Itemid=25](http://www.primma.ru/index.php?option=com_content&view=section&id=1&layout=blog&Itemid=25).
3. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе в 2012 году «Курс на благополучие»/ Всемирная организация здравоохранения. URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/234911/The-European-health-report-2012](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012).
4. Постановление администрации Приморского края от 7 декабря 2012 г. № 397-па «Об утверждении государственной программы Приморского края «Развитие здравоохранения Приморского края» на 2013–2017 годы».
5. Приказ Минздрава РФ от 03.07.2002 г. № 210 «О концепции кадровой политики в здравоохранении Российской Федерации».
6. Приказ Минздрава РФ от 31.12.2002 г. № 418 «О кадровом обеспечении здравоохранения».
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 04.08.06 г. № 584 «О порядке организации медицинского обслуживания населения по участковому принципу».
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 07.07.09 г. № 415Н «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения».

9. Решение Коллегии Минздрава РФ от 17.12.2002 г. № 18 «Кадровое обеспечение здравоохранения в условиях выполнения государственного задания на подготовку специалистов»;

10. Сон И.М., Перхов В.И., Касаева Т.Ч., Белостотский А.В. Некоторые аспекты кадрового обеспечения федеральных государственных учреждений здравоохранения // «Социальные аспекты здоровья населения». – 01.03.2011 г. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/269/30>.

11. Стародубов В.И., Михайлова Ю.В., Леонов С.А. Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – № 1.

12. Стенограмма Заседания Правительства (2013 год, № 12). – URL: <http://government.ru/meetings/1333/stenograms>.

13. Улумбекова Г.Э. Анализ численности, структуры и квалификации медицинских кадров в Российской Федерации и ключевые задачи кадровой политики на период до 2020 года // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2010. – № 1

14. Штернис Т.А., Ивоилов В.М. Определение потребности в медицинских кадрах, необходимых для реализации программы государственных гарантий оказания населению Кемеровской области бесплатной медицинской помощи // Медицина в Кузбассе. – 2013. – № 3. – Т 12.

### References

1. Andreev I. Strategicheskie napravleniya kadrovoy politiki v usloviyah modernizatsii sistemy zdravooxraneniya (Strategic direction of the HR policy in the conditions of modernization of the system of health) Social aspects of health. 2010. no. 1.

2. Gusentzova K. Chislo medsesterza 20 let sokratilos vdvoye (The Number of nurses in Russia for 20 years was halved). Available at: [http://www.primma.ru/index.php?option=com\\_content&view=section&id=1&layout=blog&Itemid=25](http://www.primma.ru/index.php?option=com_content&view=section&id=1&layout=blog&Itemid=25).

3. Doklad o sostoyanii zdravooxraneniya v Evrope v 2012 godu «Kurs na blago poluchiye» (Report on health in Europe in 2012 «Focus on well-being/ world health organization»). Available at: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/234911/The-European-health-report-2012](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0020/234911/The-European-health-report-2012).

4. Postanovleniye administratsii Primirskogo kraya «Razvitiye zdravooxraneniya Primorskogo kraya» (Decree of the administration of Primorsky region) dated 7 December 2012 no. 397-PA «On approval of the state program of Primorsky region» Health Development of Primorsky region for 2013 2017».

5. Prikaz minzdrava RF «O kontseptcii kadrovoy politiki v zdravooxranenii Rossiyskoy Federatsii» (The Ministry of health from g. no. 210 «On the concept of personnel policy in the public health of the Russian Federation»).

6. Prikaz minzdrava RF «O kadrovom obespechenii zdravooxraneniya» (The Ministry of health from 31.12.2002 year. no. 418 «On the health workforce»).

7. Prikaz minzdravotrazvitiya RF «O poryadke organizatsii meditsinskogo gossluzhivaniya naseleniya po utcastko-

vomu printcipu» (The order of the Ministry from g. no. 584 «On the organization of health services in the precinct principle»).

8. Prikaz minzdravotrazvitiya RF no. 415N «Ob utverzhenii kvalifikatsionnyh trebovaniy k spetsialistam s vysshim i poslevuzovskim meditsinskim i farmatsevticheskim obrazovaniem v sfere zdravooxraneniya» (The order of the Ministry from g. no. 415N «On approval of qualification requirements for specialists with higher and postgraduate medical and pharmaceutical education in the field of health»).

9. Resheniye kollegii minzdrava RF ot 17.12.200 g. no. 18 «Kadrovoye obespecheniye zdravooxraneniya v usloviyah vypolneniya gosudarstvennogo zadaniya na podgotovku spetsialistov» (The decision of the Collegium of the Ministry of health of the Russian Federation from g. no. 18 «Staffing of the health conditions of the state job training of specialists»).

10. Son I.M., Perhov V.I., Kasayeva T.C., Belostotsky A.V. Nekotorye aspekty kadrovogo obespecheniya federalnyh gosudarstvennyh uchrezhdeniy zdravooxraneniya (Some aspects of the staffing of the Federal public health agencies. «Social aspects of health of the population») 01.03.2011, Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/269/30>.

11. Starodubov V.I., Mikhailova, Y.V., Leonov S.A. Kadrovye resursy zdravooxraneniya Rossiyskoy Federatsii sostoyaniye problemy i osnovniye tendentsii razvitiya (Human resources for health of the Russian Federation: status, problems and main trends of development) Social aspects of health. 2010. no. 1.

12. Transcript of Government Meeting (2013, no. 12). Available at: <http://government.ru/meetings/1333/stenograms/>

13. Ulumbekova H.E. Analiz tsislennosti struktury i kvalifikatsii meditsinskih kadrov v Rossiyskoy Federatsii i klutchevye zadachi kadrovoy politiki na period do 2020 goda (The analysis of the number, structure, and qualifications of medical personnel in the Russian Federation and key tasks of the personnel policy for the period up to 2020) Medical education and professional development. 2010. no 1. p. 11–24.

14. Sternis T.A., Ivoilov V.M. Opredeleniye potrebnosti v meditsinskih kadrah neobhodimiy dlya realizatsii programmy gosudarstvennyh garantiy okazaniya naseleniyu kemerovskoi oblasti besplatnoi meditsinskoi pomoschi (Determination of need for medical personnel needed to implement the program of state guarantees of rendering to the population of the Kemerovo region free medical care) Medicine in Kuzbass. 2013. no. 3 T. 12.

### Рецензенты:

Гельцер Б.И., д.м.н., профессор, Советник ректора Владивостокского государственного университета экономики и сервиса, г. Владивосток;

Черная И.П., д.э.н., профессор, проректор по учебно-воспитательной работе, Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.

УДК 616.314.18-002.4-097:616.379-008.64

## БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Старикова И.В., Попова А.Н., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград,

e-mail: krajnosergej@yandex.ru, kseni4ka91@bk.ru

Было проведено комплексное обследование 65 больных хроническим генерализованным пародонти- том на фоне метаболического синдрома (МС). Определяли уровень глюкозы, иммунореактивного инсулина, концентрацию С-пептида, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровень липопротеидов вы- сокой плотности (ЛПВП), показатель общего холестерина (ОХ), показатели общего иммунитета оценивали по количеству Т- и В-лимфоцитов, содержанию IgA, IgG, IgM в периферической венозной крови (ПВК). Выявлены высокие показатели ЛПНП на фоне снижения ЛПВП. В ходе иммунологического обследования больных хроническим генерализованным пародонти- том средней степени тяжести на фоне МС установ- лены выраженные изменения в показателях общего иммунитета, заключающиеся в снижении количества Т-лимфоцитов в крови, в увеличении В-лимфоцитов в крови, а также в увеличении содержания IgG, IgA, IgM в периферической венозной крови.

**Ключевые слова:** стоматология, метаболический синдром, пародонтит, инсулин, общий холестерин, общий иммунитет

## BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL BLOOD COUNTS OF PATIENTS WITH CHRONIC GENERALIZED PARODONTITIS WITH METABOLIC SYNDROME

Starikova I.V., Popova A.N., Kraynov S.V., Chaplieva E.M.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: krajnosergej@yandex.ru, kseni4ka91@bk.ru

Comprehensive survey was conducted of 65 patients with chronic generalized parodontitis with metabolic syndrome. We determined index of glucose, immunoreactive insulin, concentration of C-albumen, level low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, level of total cholesterol, parameters of total immunity valued on quality T, B-lymphocytes, IgA, IgG, IgM in peripheral venous blood. Revealed high levels of low density lipoprotein, amid falling high-density lipoprotein. During an immunological survey of patients with chronic generalized parodontitis of medium severity amid metabolic syndrome established changes in index of total immunity, lowering quality T-lymphocytes, increase B- lymphocytes in blood and concentration IgA, IgG, IgM in peripheral venous blood.

**Keywords:** dentistry, metabolic syndrome, parodontitis, insulin, total cholesterol, total immunity

По данным ВОЗ распространенность за- болеваний пародонта с возрастом стремит- ся к 100% и в структуре стоматологической заболеваемости уступает лишь кариесу [2]. Аномалии развития челюстей, нарушения окклюзионных взаимоотношений и ранняя утрата зубов из-за осложненной кариеса на- рушают опорно-удерживающую функцию пародонта и приводят к развитию в его тка- нях деструктивных процессов, а в резуль- тате – к нарушению жевательной эффек- тивности. Одним из факторов, влияющих на встречаемость заболеваний пародонта, является также уровень мотивации паци- ентов к профилактике и лечению основных стоматологических заболеваний [9, 10, 13]. Так, при обследовании состояния тканей пародонта у лиц с различным уровнем мо- тивации было установлено, что распростра- ненность заболеваний пародонта в группах больных с низкой и средней мотиваций зна-

чительно выше, чем в группах с высоким уровнем. Так, если в группе с высокой мо- тивацией она составила 21,86%, то в группе со средней – распространенность пародон- топатий возрастала почти в 2 раза (43,24%), а в группе с низкой мотивацией – в 2,5 раза (54,41%) [12]. Заболевания пародонта ча- сто протекают на фоне расстройства желу- дочно-кишечного тракта, обмена веществ, сенсбилизации, что приводит к ранней потере зубов у трудоспособного населения [1, 3]. Все это позволяет считать заболева- ния пародонта, не только медицинской, но и социальной проблемой [7, 8]. Среди боль- ных с метаболическими нарушениями (ме- таболический синдром, сахарный диабет, системная красная волчанка и др.) большое распространение имеют воспалительно-де- структивные заболевания пародонтального комплекса. В исследованиях многих авто- ров отмечается взаимосвязь патологического

процесса в пародонте с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, причем наиболее часто пародонтопатии встречаются при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, метаболическом синдроме [5, 14]. Распространенность метаболического синдрома по данным разных авторов достигает 20% в популяции [6]. Выделение метаболического синдрома имеет большое клиническое значение, поскольку он лежит в основе нарушений углеводного обмена, атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), носящих в настоящее время характер эпидемии.

Метаболический синдром (МС) – заболевание, основу которого составляет гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, т.е. нечувствительность клеток организма к данному гормону. Нарушения липидного и углеводного обмена, лежащие в основе МС, не могут не оказывать воздействия на иммунокомпетентные клетки, вызывая развитие метаболической иммунодепрессии [15].

На протяжении последних лет остается актуальным вопрос о влиянии различных стоматологических заболеваний и методов их лечения на иммунологическую реактивность организма. Перспективность исследования клеточных и гуморальных факторов иммунной защиты организма при стоматологической патологии показана в ряде работ [4]. Органы и ткани полости рта, в частности пародонт, также вовлекаются в патологический процесс. При этом воспалительно-дистрофические изменения в пародонте находятся в прямой зависимости от таких факторов, как возраст больных, степень тяжести сопутствующих заболеваний, проводимая терапия. Исходя из этого, актуальным и необходимым следует признать изучение особенностей клинического проявления пародонтита в начальной стадии развития метаболического синдрома для своевременного и успешного проведения патогенетической терапии [11].

**Целью настоящего исследования** является определение уровня глюкозы, иммунореактивного инсулина, концентрации С-пептида, уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), показателя общего холестерина (ОХ), показателей общего иммунитета в периферической венозной крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХП) средней степени тяжести на фоне метаболического синдрома.

#### Материалы и методы исследования

Нами было проведено комплексное обследование 65 больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести в возрасте от

35 до 63 лет, также 10 добровольцев (практически здоровых людей) с интактным пародонтом в возрасте 25–35 лет, которые составили контрольную группу (КГ). Исследование стоматологического статуса пациентов включало опрос и осмотр. В ходе обследования определяли следующие индексы: индекс гигиены по Green – Vermillion (1964), PMA, PI по A. Russel (1967), ИК по Muchlemann (1971). Рентгенологическое обследование проводилось с использованием ортопантомограмм и прицельных внутриротовых снимков. Содержание глюкозы определяли в капиллярной крови натощак и после нагрузки глюкозой на полуавтомате «Microlabe-200» (Германия, «Merck») с помощью реагентов фирмы «Lachema». Нагрузку выполняли путем перорального назначения глюкозы с последующим определением ее содержания в крови через 60 и 120 минут после приема. Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке венозной крови определяли натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой с помощью стандартных радиоиммунных наборов института биохимии АН Белоруссии «Рио Инс-ПГ-125». Концентрацию С-пептида определяли иммуноферментным методом на фотометре Lems фирмы Labssystem (Финляндия) с использованием наборов реактивов Bio RAD и Dignostic system Laboratories ins (США). Критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак более 12,5 мкЕд/мл и выше, через 2 часа после нагрузки глюкозой – 28,5 мкЕд/мл и выше. Уровень С-пептида считали повышенным при концентрации базального более 3,6 нг/мл и стимулированного – 4,2 нг/мл.

Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по разнице между концентрацией ОХ и ЛПНП:

$$\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ЛПВП} + \text{ЛПОНП}),$$

где ЛПОНП – это липопротеиды очень низкой плотности. Уровень ЛПВП определяли по формуле

$$\text{ПОНП} = \text{ТГ} \cdot 0,46.$$

Для расчета коэффициента атерогенности (КА) использовали формулу

$$\text{КА} = (\text{ЛПНП} + \text{ЛПНОН})/\text{ЛПВП}.$$

За норму принимали содержание общего холестерина – 3,5–5,2 ммоль/л, ЛПНОП – 0,04–0,35 ммоль/л, ЛПНП – 2,6–3,6 ммоль/л, ЛПВН – 0,91–1,95 ммоль/л. Для подтверждения имеющихся иммунных сдвигов и уточнения их выраженности было проведено комплексное иммунологическое обследование больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Состояние общего иммунитета оценивали по количеству Т- и В-лимфоцитов, содержанию IgA, IgG, IgM в периферической венозной крови.

#### Результаты исследований и их обсуждение

При обследовании больных отмечались следующие жалобы: кровоточивость десен во время чистки зубов и приеме твердой пищи, зуд и чувство дискомфорта в деснах, неприятный запах изо рта, изменение цвета десны, подвижность зубов. При объективном обследовании десневые сосочки и маргинальная десна были отечны, цианотичны, кровоточили при зондировании.

Глубина пародонтальных карманов достигала 4–5 мм. Патологическая подвижность определялась в пределах I–II степени. У всех больных были выявлены обильные над- и поддесневые зубные отложения. При рентгенологическом обследовании у больных ХГП средней степени тяжести отмечалось преобладание вертикального типа резорбции костной ткани, отсутствие компактной пластинки и деструкция межальвеолярной перегородки от 1/3 до 1/2 длины корня, что соответствует второй степени деструкции костной ткани альвеолярной части челюсти.

Индекс гигиены был очень высокий, его среднее значение составило  $2,63 \pm 0,43$  балла, что говорит о плохой гигиене полости рта. Индекс РМА был равен  $41,40 \pm 3,34\%$ , что говорит о наличии у данных групп больных воспалительного процесса в пародонтальном комплексе. Среднее значение РІ в I-й группе составило  $5,46 \pm 0,31$  балла. Индекс кровоточивости –  $2,12 \pm 0,24$  балла. Проведенное обследование показало, что больные имели поражения тканей пародонта, соответствующие средней степени пародонтита, клинически проявляющиеся симптоматическим гингивитом и явлениями кровоточивости.

По результатам лабораторных данных уровень глюкозы крови натощак у всех пациентов находился в пределах нормы:  $4,8 \pm 0,3$  ммоль/л в контрольной группе,  $4,7 \pm 0,24$  ммоль/л у больных с МС. Но через 2 часа после нагрузки глюкозой их уровень был различен и составил  $4,75 \pm 0,24$  ммоль/л в контрольной группе и  $6,05 \pm 0,24$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) у больных с МС. Уровень базального (тощакового) инсулина находился в пределах нормы, хотя у больных МС был выше показателей контрольной группы:  $15,6 \pm 0,9$  и  $11,4 \pm 1,2$  мкЕд/мл соответственно ( $p < 0,001$ ). Уровень стимулированного инсулина через 2 часа после нагрузки глюкозой у пациентов контрольной группы оставался в пределах нормы:  $18,9 \pm 1,2$  мкЕд/мл, а у пациентов с МС возрастал в 3 раза по сравнению с контрольной группой –  $54,4 \pm 2,46$  мкЕд/мл, что свидетельствует о гиперинсулинемии. Повышенный уровень инсулина способствует задержке в организме натрия, что приводит к гипертонии и повышению содержания натрия и кальция в сосудистых стенках. В результате этого усиливается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к прессорным эффектам норадреналина и ангиотензина II, вызывая вазоконстрикцию сосудов, усиление агрегации тромбоцитов. Гиперинсулинемия ведет к пролиферации гладкомышечных клеток,

способствуя утолщению сосудистой стенки, сужению просвета сосудов, повышению общего периферического сопротивления. Уровень стимулированного С-пептида у пациентов с хроническим пародонтитом на фоне МС превышал уровень контрольной группы на 43%  $p < 0,01$ . Уровень ОХ у всех пациентов с МС закономерно превышал показатель контрольной группы и составил  $5,8 \pm 0,2$  ммоль/л. При анализе показателей липидного спектра крови отмечалось закономерное повышение общего холестерина. Это происходило за счет повышения уровня ЛПНП до  $4,9 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). При этом отмечалось снижение ЛПВП до  $1,2 \pm 0,1$  ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) составил  $5,6 \pm 0,3$ , что на 43% выше показателя контрольной группы –  $3,9 \pm 0,3$ . Высокие концентрации свободных жирных кислот подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинорезистентности. Свободные жирные кислоты ингибируют ключевые ферменты – пируватдегидрогеназу и фосфокиназу, снижая окисление глюкозы (цикл Рендла), и участвуют в механизме поддержания инсулинорезистентности. При этом жировая ткань характеризуется избыточным липолизом, нарушением циркуляции липопротеидов, глюкозы, что приводит к усилению гиперинсулинемии, дислипидемии.

Для подтверждения имеющихся иммунных сдвигов и уточнения их выраженности было проведено комплексное иммунологическое обследование больных хроническим пародонтитом средней степени тяжести на фоне метаболического синдрома. Состояние общего иммунитета оценивали по количеству Т- и В-лимфоцитов, содержанию IgA, IgG, IgM в периферической венозной крови. При анализе иммунограмм больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне МС регистрировались значительные иммунные сдвиги по сравнению с показателями в контрольной группе. Так, содержание Т-лимфоцитов было достоверно снижено и составило –  $43,42 \pm 2,21\%$  (контроль  $69,42 \pm 2,36\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Недостаточность Т-системы иммунитета проявляется хроническим затяжным течением, воспалительно-деструктивным процессом в пародонте. Анализ гуморального иммунитета выявил у больных хроническим генерализованным пародонтитом статистически достоверное увеличение количества В-лимфоцитов в 2 раза по сравнению с показателем контрольной группы и составило –  $56,35 \pm 1,40\%$  (контроль  $26,31 \pm 0,65\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Эти результаты свидетельствуют о выраженной активации

В-клеточного звена иммунной системы у больных ХГП средней степени тяжести, особенно при сочетании с метаболическим синдромом. Концентрация Ig классов G, A в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом достоверно выше, чем в контрольной группе. Особенно высоким было содержание IgG:  $23,78 \pm 0,61$  г/л (контроль  $13,97 \pm 0,18$  г/л) ( $p < 0,05$ ), количество которого всегда повышается при воспалении. Количество IgA – составило  $7,51 \pm 0,31$  г/л (контроль  $4,04 \pm 0,14$  г/л) ( $p < 0,05$ ). Концентрация IgM в I-й группе больных составила  $1,93 \pm 0,08$  г/л (контроль  $1,57 \pm 0,07$  г/л) ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, в ходе биохимического исследования крови обнаружено, что у больных ХГП на фоне МС повышено содержание глюкозы, уровень стимулированного инсулина в крови в 3 раза превышал норму. Выявлены высокие показатели ЛПНП на фоне снижения ЛПВП. В ходе иммунологического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести на фоне МС установлены выраженные изменения в показателях общего иммунитета, заключающиеся в снижении количества Т-лимфоцитов в крови, в увеличении В-лимфоцитов в крови, а также в увеличении содержания IgG, IgA, IgM в периферической венозной крови. Таким образом, в план обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом на фоне метаболического синдрома необходимо включать консультации кардиолога, эндокринолога, иммунолога с целью назначения патогенетического лечения.

### Список литературы

1. Алешина Н.Ф., Попова А.Н., Питерская Н.В., Крайнов С.В., Чаплиева Е.М. Эффективность использования виниров при реставрации передней группы зубов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–5. – С. 890–893.
2. Кирсанов А.И., Орехова Л.Ю. Общесоматические аспекты патогенеза генерализованного пародонтита // Стоматология. – 2001. – № 1. – С. 26–34.
3. Крайнов С.В., Михальченко В.Ф., Попова А.Н., Фирсова И.В., Чаплиева Е.М. О демографических предпосылках геронтостоматологии // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2; URL: [www.science-education.ru/116-12310](http://www.science-education.ru/116-12310) (дата обращения: 12.10.2014).
4. Попова А.Н. Клинико-лабораторное обоснование применения современных корневых пломбировочных материалов при лечении пульпита методом витальной экстирпации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2001. – 19 с.
5. Сара Г. Гросси. Воспалительные процессы в полости рта и сердечно-сосудистые заболевания // Клиническая стоматология. – 2006. – № 1. – С. 40–44.
6. Старикова И.В. Эффективность применения эфферентных методов детоксикации в комплексном лечении

хронического генерализованного пародонтита у больных на фоне метаболического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2009. – 31 с.

7. Темкин Э.С., Матвеева Н.И., Петрова И.А., Буланцев А.В. Клиническая эффективность использования препарата «Споробактерин» при лечении воспалительных заболеваний пародонта на основании данных пародонтальных индексов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1(45). – С. 12–14.
8. Фирсова И.В., Крайнов С.В., Попова А.Н. Значение биоэтики в реализации геронтологического подхода в стоматологии // Биоэтика. – 2013. – № 2 (12). – С. 21–25.
9. Фирсова И.В., Михальченко В.Ф. Теоретические и практические аспекты комплаентности в практике стоматологии: методическое пособие. – Волгоград: «MEGAprint», 2008.
10. Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Малюков А.В. Комплаентность пациента в стоматологической практике // Социология медицины. – 2009. – № 1. – С. 20–23.
11. Храмов В.А., Комарова В.И., Темкин Э.С. Антибиотики как ингибиторы нитратредуктазы ротовой жидкости человека // Стоматология. – 2000. – № 2. – С. 4–5.
12. Чаплиева Е.М. Психофизиологические особенности лиц молодого возраста с различным уровнем мотивации к стоматологическим лечебно-профилактическим мероприятиям: дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 141 с.
13. Чаплиева Е.М., Попова А.Н., Крайнов С.В., Старикова И.В., Попова К.А. Роль вегетативного статуса в формировании прогностического стоматологического настроения пациентов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4–1. – С. 186–189; URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10002961](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002961) (дата обращения: 07.10.2014).
14. Asmar R.G. et al. Arterian distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension // Ibid. 1998. – № 6 (suppl.3). – P. 33–39.
15. Pickup J.C. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X / J.C. Pickup, M.B. Mattock, G.D. Chusney, D. Burt // Diabetologia. – 1997. – № 40(11). – P. 1286–1292.

### References

1. Aleshina N.F., Popova A.N., Piterskaja N.V., Krajinov S.V., Chaplieva E.M. Jeftektivnost' ispol'zovanija vinirov pri restavracii perednej gruppy zubov // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 7–5. pp. 890–893.
2. Kirsanov A.I., Orehova L.Ju. Obshhesomaticheskie aspekty patogeneza generalizovannogo parodontita // Stomatologija. 2001. no. 1. pp. 26–34.
3. Krajinov S.V., Mihal'chenko V.F., Popova A.N., Firsova I.V., Chaplieva E.M. O demograficheskikh predposylkah gerontostomatologii//Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2014. no. 2; URL: [www.science-education.ru/116-12310](http://www.science-education.ru/116-12310) (data obrashhenija: 12.10.2014).
4. Popova A.N. Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya sovremennyh kornevych plombirovochnyh materialov pri lechenii pul'pita metodom vital'noj jekstirpacii: Avtoref. dis... kand. med. nauk. Volgograd 2001. 19 p.
5. Sara G. Grossi. Vospalitel'nye processy v polosti rta i serdечно-sosudistye zabolevanija // Klinicheskaja stomatologija. 2006. no. 1. pp. 40–44.
6. Starikova I.V. Jeftektivnost' primeneniya jefferentnyh metodov detoksikacii v kompleksnom lechenii hronicheskogo generalizovannogo parodontita u bol'nyh na fone metabolicheskogo sindroma: Avtoref. dis...kand. med. nauk. Volgograd, 2009. 31 p.
7. Temkin Je.S., Matveeva N.I., Petrova I.A., Bulancev A.V. Klinicheskaja jeftektivnost' ispol'zovanija preparata «Sporobakterin» pri lechenii vospalitel'nyh zabolevanij parodontita

na osnovanii dannyh parodontal'nyh indeksov // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. no. 1(45). pp. 12–14.

8. Firsova I.V., Krajnov S.V., Popova A.N. Znachenie biojetiki v realizacii gerontologicheskogo podhoda v stomatologii // Biojetika. 2013. no. 2 (12). pp. 21–25.

9. Firsova I.V., Mihal'chenko V.F. Teoreticheskie i prakticheskie aspekty komplentnosti v praktike stomatologii: metodicheskoe posobie. Volgograd: «MEGAprint», 2008.

10. Firsova I.V., Mihal'chenko D.V., Maljukov A.V. Komplentnost' pacienta v stomatologicheskoy praktike // Sociologija mediciny. 2009. no. 1. pp. 20–23.

11. Hramov V.A., Komarova V.I., Temkin Je.S. Antibiotiki kak inhibitory nitratreduktazy rotovoj zhidkosti cheloveka // Stomatologija. 2000. no. 2. pp. 4–5.

12. Chaplieva E.M. Psihofiziologicheskie osobennosti lic mladogo vozrasta s razlichnym urovnem motivacii k stomatologicheskim lechebno-profilakticheskim meroprijatijam: dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2008. 141 p.

13. Chaplieva E.M., Popova A.N., Krajnov S.V., Starikova I.V., Popova K.A. Rol' vegetativnogo statusa v formirovanii prognosticheskogo stomatologicheskogo nastroja pacientov // Fundamental'nye issledovanija. 2014. no. 4–1. pp. 186–189; URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=10002961](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10002961) (data obrashhenija: 07.10.2014).

14. Asmar R.G. et al. Arterian distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension // Ibid. 1998. 6 (suppl.3). pp. 33–39.

15. Pickup J.C. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X / J.C. Pickup, M.B. Mattock, G.D. Chusney, D. Burt // Diabetologia. 1997. 40(11). pp. 1286–1292.

**Рецензенты:**

Михальченко Д.В., д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Чижикова Т.С., д.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 10.11.2014.

УДК 616-06

## ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНДЕФИЦИТ В СТРУКТУРЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Сулейменов Е.А., Евстыгина К.А.

ФГБУ «РНЦ Медицинской реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: rncvmik@inbox.ru

Проведен анализ структуры соматических заболеваний у пациентов с эректильной дисфункцией различного генеза. Показано, что различия у лиц с возрастным андрогендефицитом (ВАД) и ЭД другого генеза касаются не столько структуры патологии, сколько ее выраженности (индекс коморбидности). Количество пациентов с высоким уровнем коморбидности оказалось больше в группе с ВАД. Показано, что возрастной андрогендефицит является независимым предиктором формирования коморбидной патологии. Механизм формирования полиморбидности неоднозначен. Один вариант, когда заболевания возникают независимо друг от друга, но их сочетание не меняет картину патологии и не оказывает значительного влияния на прогноз. Другой вариант, когда патогенетические механизмы пересекаются и влияют друг на друга, как, например, сердечно-сосудистая патология и возрастной андрогендефицит. В этом случае в основе лежит единый патогенетический механизм или причинно-следственная связь. Полученные результаты позволяют думать о первичности андрогендефицита и активного его влияния на риск развития и прогрессирования соматических заболеваний. Индекс коморбидности (CIRS > 10) является независимым предиктором низкой эффективности медицинской реабилитации. Полученные данные подтверждают необходимость активной терапевтической тактики в отношении этих пациентов, что одновременно будет являться вторичной профилактикой развития и сердечно-сосудистой, и другой патологии.

**Ключевые слова:** возрастной андрогендефицит, эректильная дисфункция, коморбидность, индекс коморбидности, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония

## OLDER ANDROGEN DEFICIENCY IN THE STRUCTURE OF COMORBIDITY PATHOLOGY

Suleymenov E.A., Evstyagina K.A.

Russian scientific center of Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, e-mail: rncvmik@inbox.ru

We have done the analysis of the structure of somatic diseases in patients with erectile dysfunction (ED) of various origins. It is shown that differences in individuals with older androgen deficiency (OAD) and ED of other genesis is not so much the structure of the pathology, as its severity (comorbidity index). Number of patients with a high level of comorbidity was higher in the group with OAD. It is shown that age is an independent predictor androgen deficiency formation comorbid pathology. The mechanism of formation polymorbidity ambiguous. One option, when diseases occur independently of each other, but their combination will not change the picture pathology and no significant effect on prognosis. Another option, when the pathogenic mechanisms overlap and influence each other, such as cardiovascular disease and androgen deficiency. In this case, it is based on a single pathogenetic mechanism or causation. The obtained results allow us to think about the primacy androgen deficiency and actively influence on the risk of development and progression of somatic diseases. Comorbidity index (CIRS > 10) is an independent predictor of low efficiency of medical rehabilitation. These data confirm the need for the active therapeutic tactics in relation to these patients, at the same time will be the development and secondary prevention of cardiovascular and other diseases.

**Keywords:** Older androgen deficiency, erectile dysfunction, comorbidity, index of comorbidity, cardiovascular disease, arterial hypertension

В последние десятилетия в медицине уделяется серьезное внимание проблемам коморбидной патологии. Большинство системных заболеваний, связанных с нарушением эндокринной регуляции, можно рассматривать как изначально коморбидные. Формирование именно такого подхода со стороны медицинского сообщества мы наблюдаем по отношению, например, к сахарному диабету. Возрастной андрогендефицит также относится к числу системных заболеваний с нарушением регуляторных процессов на уровне целостного организма. Андрологам достаточно часто приходится встречаться с проблемой коморбидной патологии у этой категории пациентов, однако единого мнени-

я и подхода к этой проблеме на практике пока не сформировалось. Возможно, причина кроется даже в самом названии болезни. Слово «возрастной» определяет процесс как естественный, физиологический, что частично маскирует уровень проблемы или приводит к поздней диагностике серьезных соматических заболеваний, т.к. очень многие проявления физических нарушений «списывают» на возраст.

На сегодняшний день проведено большое количество исследований, посвященных связи заболеваний сердечно-сосудистой системы и эректильной дисфункции [1–5]. Известно, что одним из ранних признаков атеросклероза у мужчин является эректиль-

ная дисфункция (ЭД), но и ЭД оказывает влияние на состояние сосудов за счет снижения эндотелий-зависимой вазодилатации артерий, нарушения высвобождения оксида азота, эндотелиально-релаксирующего фактора, уменьшения содержания цГМФ, в метаболизме которого участвует фосфодиэстераза 5 типа (ФДЭ-5) и др. [1, 6, 7]. Изучение этого аспекта проблемы нашло отражение на уровне практического применения. Предложены рекомендации по ведению больных с сексуальной дисфункцией, на основе оценки сердечно-сосудистого риска [1, 6, 7]. Однако на вопрос – что первично, соматическое заболевание или сексуальное расстройство, до сих пор нет однозначного ответа. Системные процессы требуют и системного подхода к оценке, поэтому мы обратились к методикам, которые позволяли бы оценивать связь возрастного андрогендефицита не только с конкретной нозологией, но с уровнем коморбидности в целом [8].

**Цель** – сравнить структуру коморбидной патологии у пациентов с ЭД различного генеза и оценить влияние возрастного андрогендефицита на риск развития коморбидных заболеваний.

#### Материал и методы исследования

Из 211 обследованных нами пациентов, обратившихся по поводу нарушений сексуальной и репродуктивной функции в возрасте от 40 до 60 лет, у 138 чел. был выявлен сниженный уровень тестостерона. Они составили группу наблюдения (средний возраст  $48 \pm 4,4$  г.). Остальные 73 пациента, у которых при наличии жалоб уровень содержания в крови общего тестостерона был нормальным, включены в группу сравнения (средний возраст  $49 \pm 4,7$  г.). Обследование пациентов помимо методов определенных стандартами оказания медицинской помощи включало оценку репродуктивной функции и уровень коморбидности. Оценка эндокринной функции пациентов проводилась на основании определения иммуноферментным методом в сыворотке крови лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона, эстрадиола. Для дифференциальной диагностики различных вариантов ЭД применялась разработанная нами методика (Патент на изобретение № 21993 Kz) [9]. Сексуальную активность оценивали с использованием опросника МИЭФ. Для оценки коморбидности пациентов использовалась кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), согласно которой минимальная сумма баллов 0, максимальная 56 баллов, высоким уровнем коморбидности считается сумма баллов больше десяти [10]. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. версия 6.0, USA).

#### Результаты исследования и их обсуждение

По уровню распространенности воспалительных и гиперпластических процессов уrogenитальной сферы приоритет оказался

за пациентами группы сравнения: доброкачественная гиперплазия предстательной железы диагностирована у 34 чел. (46,6%), хронический простатит у 31 чел. (42,5%). В группе наблюдения эти показатели составили 18,1 и 16,8% соответственно. Что касается основной группы, то в результате тщательного урологического обследования у достаточно большого количества пациентов группы наблюдения был снят диагноз хронический простатит, который маскировал истинную причину нарушения уrogenитальной функции. Более 40% пациентов с выявленным нами андрогендефицитом считали причиной своих уrogenитальных расстройств хронические воспалительные заболевания, текущие или перенесенные раньше (57 чел. – 41,3%). Несмотря на сходство жалоб, связанных с поражением органов мочеполовой системы, что и являлось основанием для обращения пациентов, то уже на начальном этапе исследования по большинству других жалоб наблюдается отличие. У пациентов группы сравнения были менее выражены вегетативные проявления и проявления андрогенной недостаточности, однако психоэмоциональные нарушения и депрессивные проявления были практически одинаково выражены у пациентов с ЭД различного генеза. В структуре жалоб пациентов обеих групп преобладали психоэмоциональные проявления эректильной дисфункции – повышенная раздражительность, быстрая утомляемость, снижение общего самочувствия и работоспособности.

Часто наблюдались вегетососудистые нарушения (91% пациентов) – кардиалгии, «приливы», эректильная дисфункция; метаболические (100% пациентов) – увеличение массы тела, уменьшение объема и силы мышц; мочеполовые расстройства (18%). Очень значимым маркером возрастного андрогендефицита у пациентов группы наблюдения оказались ожирение и прогрессирующая мышечная слабость. По результатам анкетирования с использованием шкалы МИЭФ суммарный балл выраженности эректильной дисфункции соответствовал значительной степени в обеих группах пациентов (наблюдения и сравнения) с андрогендефицитом, что было ожидаемым явлением. Однако общий индекс в группе наблюдения составил  $5,6 \pm 1,2$  баллов, в группе сравнения  $6,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,01$ ), что подтверждает мнение о том, что генез ЭД имеет значение.

По структуре коморбидной патологии группы оказались вполне сопоставимы, небольшой разброс значений находился в пределах статистической погрешности и только подтверждал непредвзятость в рандомизации групп (табл. 1).

Таблица 1

Структура коморбидной патологии в сравниваемых группах

Сопутствующие заболевания: (набл./%)	Группа наблюдения (n = 138 чел.)	Группа сравнения (n = 73 чел.)	p*	z** (t***)
АГ	58/42	44/60,3	0,02	2,38
ИБС	16/11,6	8/10,9	0,94	-0,08
Ожирение	41/29,7	16/21,9	0,29	1,05
Заболевания МПС	25/18,1	16/21,9	0,63	0,48
Заболевания ЖКТ	17/12,3	13/17,8	0,38	0,88
Заболевания ДС	21/15,2	14/19,1	0,59	0,53
Заболевания ЩЖ	5/3,6	2/2,7	0,95	-0,06
Заболевания НС	38/27,5	21/28,7	0,98	0,02
НТГ или СД 2	48/34,7	12/16,4	0,01	0,64
Хронический алкоголизм	12/8,7	6/8,21	0,89	-0,14
Количество СЗ на 1 чел	3,5	3,1		

Примечания: p\* – уровень статистической значимости; z\*\* – статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах; t\*\*\* – критерий Стьюдента. АГ – артериальная гипертензия; МПС – мочеполовая система; ЩЖ – щитовидная железа; НС – нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДС – дыхательная система; СЗ – сопутствующие заболевания.

У пациентов обеих групп преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС), ожирение, заболевания мочеполовой и нервной систем.

Распространенность коморбидной патологии была примерно одинаковой

у пациентов группы сравнения и наблюдения, но структура коморбидности по тяжести отличалась. Среди пациентов группы наблюдения выявлено большее число пациентов с высоким уровнем CIRS (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кумулятивной шкалы рейтинга заболеваний (CIRS) пациентов, принимавших участие в исследовании

Показатели CIRS (баллы)	Группа наблюдения n = 138/59	Группа сравнения n = 73/29	p*	z**
5–7 (чел./%)	8/5,8	6/8,2	0,98	-0,028
8–10 (чел./%)	9/6,5	13/17,8	0,89	-0,14
11–13 (чел./%)	39/28,2	10/13,7	0,90	-0,12
14–16 (чел./%)	3/2,2	0/0	0,96	0,05

Примечания: p\* – уровень статистической значимости; z\*\* – статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах.

Мы провели корреляционный анализ между показателями коморбидности и уровнем эндогенного тестостерона. Индекс коморбидности у обследуемых паци-

ентов не имел прямой зависимости от уровня тестостерона ( $r = -0,63$  при  $p = 0,52$ ), но был связан с самим фактом андрогендефицита (табл. 3).

Таблица 3

Риск развития возрастного андрогендефицита

Показатель	n	ВАД+	ВАД-	RR	p	CI 95%	OR	p
ИК	CIRS > 10 (n = 98) CIRS < 10 (n = 113)	76/0,36 54/0,26	22/0,10 59/0,28	1,62	< 0,001	1,3–2,0	3,7	< 0,001

Примечания: ИК – индекс коморбидности; CIRS – показатель коморбидности; ВАД «+» – диагностирован возрастной андрогендефицит; ВАД «-» отсутствуют проявления возрастного андрогендефицита.

С увеличением уровня коморбидности наблюдалось увеличение риска развития андрогендефицита, хотя и менее значитель-

но ( $RR = 1,62$ ,  $p < 0,001$ ), чем ожидалось, что позволяет думать о первичности андрогенной недостаточности в формировании

коморбидной патологии. И перспективы по вероятности дальнейшего формирования и прогрессирования коморбидной патологии у пациентов с возрастным андрогендефицитом весьма высоки (OR = 3,7,  $p < 0,001$ ). Последующее наблюдение наших пациентов показало, что у тех пациентов, у которых CIRS был выше 10 баллов, эффективность лечения и медицинской реабилитации была значительно ниже по клиническим критериям, а эффект андрогензаместительной терапии проявлялся позднее на 1–1,5 мес. от начала лечения.

### Заключение

Механизм формирования полиморбидности неоднозначен. Один вариант, когда заболевания возникают независимо друг от друга, но их сочетание не меняет картину патологии и не оказывает значительного влияния на прогноз. Другой вариант, когда патогенетические механизмы пересекаются и влияют друг на друга, как например, сердечно-сосудистая патология и возрастная андрогендефицит. В этом случае в основе лежит единый патогенетический механизм или причинно-следственная связь. Полученные результаты позволяют думать о первичности андрогендефицита и активного его влияния на риск развития и прогрессирования соматических заболеваний. Индекс коморбидности (CIRS > 10) является независимым предиктором низкой эффективности медицинской реабилитации. И наши данные подтверждают необходимость активной терапевтической тактики в отношении этих пациентов, что одновременно будет являться вторичной профилактикой развития и сердечно-сосудистой, и другой патологии.

### Список литературы

1. Верткин А.Л. Эректильная дисфункция в практике врача-кардиолога // РМЖ. – 2003. – № 11 (19). – P. 1107–1113.
2. Курникова И.А. Особенности течения сахарного диабета и формирование соматической патологии: стратификация факторов риска // Сборник научных трудов Sworld. – 2013. – Т. 47. – № 3. – С. 59–71.
3. Тепляков А.Т., Пушников Е.Ю., Степачева Т.А., Калужин В.В. Сексуальная дисфункция у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (обзор) // Тер. Архив. – 2002. – № 10. – P. 77–80.
4. Инновационный Патент на изобретение № 21993 от 26.10.2009 г. Комитет по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Казахстан «Способ дифференциальной диагностики эректильной дисфункции при доброкачественной гиперплазии предстательной железы». Патентообладатель: Сулейменов Е.А.
5. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem-2003 update. AACE Male Sexual Dysfunction Task Force (Co-Chairman: Guay A.T. and Spark R.F.) // Endocrine Practice. – 2003. – № 9 (1). – P. 77–95.

6. Greenstein A., Chen J., Miller H., et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? // Int J Impot Res. – 1997. – № 9. – P. 123–126.

7. Kaiser D.R., Billups K., Mason C. et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and -independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol. – 2004. – № 43(2). – P. 179–184.

8. Khan M.A., Thompson C.S., Sullivan M.E. et al. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction // Prostagl Leukotr Essntl Fatty Acids. – 1999. – № 60. – P. 169–174.

9. Khan M.A., Calvert R.C., Sullivan M.E. et al. Normal and pathological erectile function: the potential clinical role of endothelin-1 antagonists // Curr Drug Targets. – 2000. – № 1. – P. 247–260.

10. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J Am Geriatr Soc. – 1968. – № 16 (5). – P. 622–626.

### References

1. Teplyakov A.T., Puchnikova E.Y., Stepacheva T.A., Kalyuzhin V.V. Seksualnaya disfunkcia u bolnyh s zabolovanyami serdechno-sosudistoi sistemy (obzor). Ter. Arhiv 2002; 10: 77–80.
2. Vertkin A.L. Erektlnaya disfunkcia v praktike vrachakardiologa. RMJ 2003; 11 (19): 1107–1113. 3.
3. Kurnikova I.A. Osobennosti techeniya saharnogo diabeta I formirovanie somaticheskoi patologii: stratifikacia faktorov riska. Sbornik nauchnih trudov Sworld. 2013. T. 47. no. 3. pp. 59–71.
4. Innovacionnyi Patent na izobretenie no.21993 ot 26.10.2009 g. Komitet po pravam intellektualnoi sobstvennosti Ministerstva ysticii Respubliki Kazahstan «Sposob differencialnoi diagnostiki erektilnoi disfunkcii pri dobrokachestvennoi giperplazii predstanelnoi jelezzy». Patentooladatel: Suleimenov E.A.
5. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of male sexual dysfunction: a couple's problem-2003 update. AACE Male Sexual Dysfunction Task Force (Co-Chairman: Guay A.T. and Spark R.F.) // Endocrine Practice. 2003. no. 9 (1). pp. 77–95.
6. Greenstein A., Chen J., Miller H., et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? // Int J Impot Res. 1997.no. 9. pp. 123–126.
7. Kaiser D.R., Billups K., Mason C. et al. Impaired brachial artery endothelium-dependent and independent vasodilation in men with erectile dysfunction and no other clinical cardiovascular disease // J Am Coll Cardiol. 2004. no. 43(2). pp. 179–184.
8. Khan M.A., Thompson C.S., Sullivan M.E. et al. The role of prostaglandins in the aetiology and treatment of erectile dysfunction // Prostagl Leukotr Essntl Fatty Acids. 1999. no. 60. pp. 169–174.
9. Khan M.A., Calvert R.C., Sullivan M.E. et al. Normal and pathological erectile function: the potential clinical role of endothelin-1 antagonists // Curr Drug Targets. 2000. no. 1. pp. 247–260.
10. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J Am Geriatr Soc. 1968. no. 16 (5). pp. 622–626.

### Рецензенты:

Моргунов Л.Ю., д.м.н., профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва;

Курникова И.А., д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФПК МР, Российский университет дружбы народов, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 31.10.2014.

УДК 616.72-002:615.825.1

## ВОСПРИЯТИЕ ПОЖИЛЫМИ ПАЦИЕНТАМИ МЕДИЦИНСКИХ СЛУЖБ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОМОБИЛЬНОСТИ

<sup>1,2</sup>Ткачев П.В., <sup>2</sup>Фесенко В.В.

<sup>1</sup>Всероссийский НИИ железнодорожной гигиены Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, e-mail: pvtkachev@mail.ru;

<sup>2</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru

В статье приведены результаты опроса 629 пациентов пожилого возраста с синдромом нарушения передвижения. Проведенный опрос показал отсутствие своевременного начала лечения пожилых пациентов, страдающих остеоартрозом, отсутствие надлежащего уровня диспансерного наблюдения и, как следствие, отсутствие профилактического направления в лечении данного заболевания. Все это привело к неудовлетворенности пациентов пожилого возраста качеством оказываемой помощи. Большинство из них отметили, что назначенное лечение или не помогало вообще, или в большинстве случаев приводило к ухудшению. Также было установлено, что в настоящее время существующие методы обучения по проблеме лечения остеоартроза недостаточно эффективны. Вследствие низкой информированности большинство пациентов не использовали все возможные методы лечения остеоартроза. С учетом полученных данных необходимость создания программ обучения пациентов пожилого и старческого возраста по лечению и профилактике остеоартроза для снижения заболеваемости и улучшения качества жизни. Требуется разработка программ диспансерного наблюдения таких пациентов.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, гипомобильность

## PERCEPTION ELDERLY PATIENTS OF HEALTH SERVICES AT THE HYPOMOBILITY SYNDROME

<sup>1,2</sup>Tkachyov P.V., <sup>2</sup>Fesenko V.V.

<sup>1</sup>All-Russian scientific research institute of railway hygiene of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, e-mail: pvtkachev@mail.ru;

<sup>2</sup>Research medical center «Gerontologiya», Moscow, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru

The article shows the poll results of 629 elderly patients suffering from the violation of movement syndrome. The survey has revealed the lack of early start treatment among the elderly suffering from osteoarthritis, the lack of a proper level of dispensary supervision, and as a consequence, the lack of a preventive direction in treatment of a given disease. All these have resulted in the elderly's dissatisfaction with the quality of medical treatment. The majority of them have noticed that the prescribed treatment either didn't work or in the majority of cases made the situation even worse. We have also found out that at this time the existing tuition methods on the problem of osteoarthritis healing are not so effective. Due to low awareness the majority of patients have not used all possible methods of osteoarthritis healing. Taking in account all findings there is a necessity to create tuition programs on osteoarthritis healing and prevention for old-aged patients to reduce morbidity and to improve the quality of life. There is a need to work out dispensary treatment programs for such patients.

**Keywords:** seniors, hypomobility

В настоящее время гериатрами широко изучаются такие синдромы, как гипомобильность, мальнутриция, недержание мочи и кала, падения, синдром когнитивного дефицита, дегидратация, нарушения терморегуляции и пр., требующие больших затрат на лечение, а также существенно снижающие качество жизни пожилых пациентов [1, 4].

Среди заболеваний, приводящих к нарушению передвижения у пациентов пожилого возраста, наиболее часто встречается остеоартроз; так, авторы отмечают, что данное заболевание присутствует у 10–20% людей развитых стран. Остеоартроз является главной причиной нетрудоспособности и существенно снижает качество жизни пожилых людей, а также является

причиной больших затрат на лечение [5]. В 50 лет остеоартроз встречается у каждого второго человека, а в 70 лет и более рентгенологические признаки данного заболевания присутствуют у 80–90% людей. Особенно данная проблема снижает качество жизни пожилых людей, 50% которых отмечают проблемы при подъеме по лестнице, 15% пациентов старших возрастных групп страдают явным ограничением подвижности [2]. Вышеизложенное указывает на большую социально-экономическую значимость проблемы лечения и профилактики данного заболевания [3].

Задачи исследования – выяснить отношение пациентов к качеству оказываемой им помощи, а также состояние информи-

рованности пациентов о методах лечения остеоартроза.

### Материал и методы исследования

Был проведен опрос 629 пожилых пациентов с синдромом гипомобильности по оригинальному опроснику, отражающему восприятие пациентами медицинской помощи и особенности их взаимодействия с медицинскими службами. Возраст пациентов от 60 до 74 лет, средний возраст  $68,6 \pm 2,2$  года, мужчин – 311 чел., женщин – 318 чел. В ходе опроса задавались следующие вопросы:

1. Когда Вы поставлены на диспансерный учет после установления диагноза остеоартроза?
2. Как часто Вы вызываетесь лечащим врачом для медицинского осмотра?
3. Проводилось ли с Вами обучение по проблеме остеоартроза?
4. Кто проводил это обучение?
5. Периодичность направления Вас на стационарное лечение лечащим врачом?
6. Как Вы оцениваете отношение к Вам медицинского персонала при амбулаторном посещении лечебного учреждения?
7. Какие Ваши конкретные претензии при получении амбулаторно-поликлинической помощи?
8. Как Вы оцениваете результаты лечения периода обострения, назначенного лечащим врачом?
9. При обострении остеоартроза Вы немедленно обращаетесь в лечебное учреждение или занимаетесь самолечением?
10. Что, по Вашему мнению, могли сделать в лечебном учреждении при амбулаторно-поликлиническом обращении, но не сделали?
11. Почему, по Вашему мнению, этого не было сделано?
12. Какова приблизительно, по Вашему мнению, доля лиц пожилого возраста на ежедневном приеме у врача поликлиники?
13. Считаете ли Вы необходимым создание дневных стационаров для пожилых больных для улучшения качества лечения?
14. Считаете ли Вы открытие специальных отделений для пожилых лиц в поликлиниках и больницах способом улучшения качества жизни?
15. Ваша оценка состояния медицинской помощи пожилым больным в отечественных поликлиниках и больницах?
16. Есть ли необходимость создания общественной организации по защите прав пожилых больных и улучшению качества их жизни?
17. Знаете ли Вы что-либо о медицинских образовательных программах для пожилых пациентов с остеоартрозом?
18. Какие медико-образовательные программы для пожилых пациентов с остеоартрозом Вы знаете?
19. В какой форме Вы хотели бы получить информацию о Вашем заболевании?
20. При заболевании остеоартрозом Вы предпочитаете?
21. Считаете ли Вы, что диагноз остеоартроза поставлен своевременно?
22. Удовлетворены ли Вы в целом оказываемой медицинской помощью в связи с остеоартрозом?
23. Уменьшает ли частоту обострений остеоартроза назначенное врачом лечение?

4. Предлагалось ли Вам хирургическое лечение пораженных суставов (эндопротезирование)?

25. Если «да», то почему оно не было проведено?

26. Считаете ли Вы, что квалификация лечащего Вас врача гарантирует правильность постановки диагноза и полноту назначенного лечения?

27. Считаете ли Вы, что остеоартроз является следствием некачественного лечения медицинскими работниками острого воспалительного заболевания сустава?

28. Считаете ли Вы, что Ваше низкое материальное обеспечение влияет на качество лечения из-за недоступности дорогостоящих медикаментов?

29. Считаете ли Вы, что Ваша медицинская информированность позволила бы Вам избежать заболевания остеоартрозом и его прогрессирования?

30. Удовлетворены ли Вы характером осмотра врачом при обращении за медицинской помощью по поводу в суставах?

31. Удовлетворены ли Вы продолжительностью осмотра врачом при обращении за медицинской помощью по поводу болей в суставах?

32. Удовлетворены ли Вы характером беседы с врачом при обращении за медицинской помощью по поводу болей в суставах?

33. От кого Вы получили наиболее полную информацию о заболевании остеоартрозом?

### Результаты исследования и их обсуждение

На вопрос: «Когда Вы поставлены на диспансерный учет после установления диагноза остеоартроза?» мы получили следующие ответы: сразу после выставления диагноза – ответили 215 чел. (34,1% от всех опрошенных нами пациентов), после повторного обращения – 315 (50,0%), после неоднократных обращений – 70 чел. (11,1%), не поставлен – 9 чел. (1,4%), затрудняюсь ответить – 20 чел. (3,1%). Для медицинского осмотра пациенты, страдающие остеоартрозом, вызывались: 1 раз в 3 месяца – 0 человек (0% от всех опрошенных), 1 раз в 6 месяцев – 0 чел. (0%), 1 раз в 12 месяцев – 125 чел. (19,8%), с лечащим врачом встречались только при обострении процесса – 504 чел. (80,1%). Из всех опрошенных 509 человек (80,9% от всех опрошенных пациентов) отметили, что с ними никто не проводил обучение по проблеме остеоартроза, 120 чел. (19,0%) сказали, что не помнят об этом. На вопрос: «Кто проводил это обучение?» – мы не получили ответа. На стационарное лечение 30 человек (4,7%) направлялись 1 раз в 12 месяцев, без периодичности, т.е. при каждом обострении хронического процесса, направлялись 599 чел. (95,2%). 310 человек (49,2%) оценили отношение к ним медицинского персонала, как удовлетворительное и 319 (50,7%) – как неудовлетворительное. Мы выяснили следующие претензии у пациентов с остеоартрозом: невнимательное отношение из-за возраста отметили 150 чел. (23,8%); отсутствие полного опроса жалоб

на здоровье – 169 чел. (26,8%); поверхностный медицинский осмотр без измерения давления, подсчета пульса, прослушивания легких и т.д. – 100 чел. (15,8%); не назначено лечение, дающее облегчение болей – 130 чел. (20,6%); не назначается физиотерапевтическое лечение у 80 чел. (12,7%).

Результат лечения периода обострения 210 чел. (33,3%) оценили как без изменения и 419 чел. (66,6%) как ухудшение; улучшения не отметил ни один пациент. При обострении остеоартроза немедленно обращались к лечащему врачу – 0 чел. (0%), лечились самостоятельно народными средствами – 320 чел. (50,8%), применяли лекарственные средства, назначенные врачом при предыдущем обострении, – 120 чел. (19,0%), обращались к врачу, если самолечение не помогает – 189 чел. (30,0%), что по мнению пациента при обращении в лечебное учреждение (при амбулаторно-поликлиническом обращении) необходимо было сделать, но не сделано: предложить и направить на стационарное лечение, считали 390 чел. (62,0%), назначить дополнительное лечение – 130 чел. (20,6%), назначить дополнительное обследование по сопутствующим заболеваниям – 109 чел. (17,3%). Причиной неоказания желаемой помощи 136 чел. (21,6%) называли невнимательностью лечащего врача к жалобам пациента на здоровье; 124 чел. (19,7%) обуславливали это некомпетентностью врача в лечении данного заболевания; 240 чел. (38,1%) считали причиной снижение заинтересованности медицинского персонала в качественном лечении из-за пожилого возраста; 129 чел. (20,5%) считали малые временные возможности медперсонала. 210 чел. (33,3%) считали, что доля лиц пожилого возраста на ежедневном приеме у врача поликлиники менее 30% ежедневно; 360 чел. (57,2%) считали, что менее 50%; 59 чел. (9,3%) считали, что доля лиц пожилого возраста составляет более 50%. Считали необходимым создание дневных стационаров для пожилых больных для улучшения качества лечения – 427 человек (67,8%), не видели в этом необходимости – 63 чел. (10,0%), 60 чел. (9,5%) устраивали обычные больницы, затруднялись ответить – 79 чел. (12,5%). Открытие специальных отделений для пожилых лиц в поликлиниках и больницах считали способом улучшения качества жизни 530 чел. (84,2%), 30 чел. (4,7%) не видели в этом необходимости, 49 чел. (7,7%) устраивала обычная структура учреждений, затруднялись ответить – 20 чел. (3,1%). 58 чел. (9,2%) оценили состояние медицинской помощи пожилым больным в отечественных поликлиниках и больни-

цах как среднее; 571 чел. (90,7%) дали низкую оценку медицинской помощи, высоко качество оказываемой помощи не оценил никто. 380 чел. (60,4%) считали, что существует необходимость создания общественной организации по защите прав пожилых больных и улучшению качества их жизни, 39 чел. (6,2%) считали, что в этом нет необходимости, затруднялись ответить – 210 чел. (33,3%). О медицинских образовательных программах для пожилых пациентов с остеоартрозом частично знали – 239 чел. (37,9%), не знали – 390 чел. (62,0%). Про медико-образовательные программы для пожилых пациентов с остеоартрозом по предупреждению заболевания знали 39 чел. (6,2%), по основным проявлениям болезни – 60 чел. (9,5%), по рациональному питанию – 15 чел. (2,3%), по режиму физической активности – 25 чел. (3,9%), по немедикаментозному лечению – 0 чел. (0%), по медикаментозному лечению – 490 чел. (77,9%). Информацию о заболевании 132 чел. (20,9% от всех опрошенных пациентов) хотели бы получать из брошюр, 168 чел. (26,7%) из листовок, из бесед с участковой медицинской сестрой – 60 чел. (9,5%), из бесед с участковым врачом – 210 чел. (33,3%), по радио – 19 чел. (3,0%), по телевидению – 40 чел. (6,3%). Лечиться медикаментозно при заболевании остеоартрозом предпочитали – 100 чел. (15,8%), строго соблюдать рекомендации врача с целью недопущения обострения заболевания – 29 чел. (4,6%), лечиться комплексно (медикаменты, физиотерапия, лечебная физкультура и пр.) – 130 чел. (20,6%), лечиться предупредительно – 150 чел. (23,8%), лечиться стационарно – 165 чел. (26,2%), затруднялись ответить – 55 чел. (8,7%). Считали, что диагноз остеоартроза поставлен своевременно – 79 чел. (12,5%), несвоевременно – 490 чел. (77,9%), затруднялись ответить – 60 чел. (9,5%). Удовлетворены в целом оказываемой медицинской помощью в связи с остеоартрозом были 39 чел. (6,2%), неудовлетворены – 550 чел. (87,4%), частично удовлетворены – 40 чел. (6,3%). 410 чел. (65,1%) считали, что назначенное врачом лечение уменьшает частоту обострений остеоартроза, 50 чел. (7,9%) считали, что не уменьшает, 79 чел. (12,5%) считали, что случаи обострений участились, затруднялись ответить – 90 чел. (14,3%). 39 чел. (6,2%) предлагалось хирургическое лечение пораженных суставов (эндопротезирование), не предлагалось – 590 чел. (93,7%). Не было проведено хирургическое лечение остеоартроза из-за отказа самого пациента – 0 пациентам (0%), из-за очереди на лечение – 0 пациентам

(0%), из-за дороговизны лечения – 39 пациентам (6,2%), из-за отсутствия искусственных суставов – 0 пациентам (0%). Считали, что квалификация лечащего врача гарантирует правильность постановки диагноза и полноту назначенного лечения – 79 чел. (12,5%), не гарантирует – 390 чел. (62,0%), затруднились ответить – 160 чел. (25,4%). По данным опроса 465 человек (73,9% от всех опрошенных пациентов с остеоартрозом) считали, что остеоартроз является следствием некачественного лечения медицинскими работниками острого воспалительного заболевания сустава, 164 чел. (26,0%) не связывали остеоартроз с некачественным лечением острого воспаления сустава. 583 чел. (92,6%) считали, что их низкое материальное обеспечение влияет на качество лечения из-за недоступности дорогостоящих медикаментов, 46 чел. (7,3%) считали, что влияет частично, не влияет, так как выбор медикаментов достаточно широк, считали – 0 чел. (0%), затруднились ответить – 0 чел. (0%). 470 чел. (74,7%) считали, что их медицинская информированность позволила бы избежать заболевания остеоартрозом и его прогрессирования, 120 чел. (19,0%) считали, что частично позволила бы избежать, не повлияла бы на заболевание остеоартрозом, считали – 39 чел. (6,2%). Не удовлетворены характером осмотра врачом при обращении за медицинской помощью по поводу остеоартроза были 540 чел. (85,8%), удовлетворены – 89 чел. (14,1%). Удовлетворены продолжительностью осмотра врачом при обращении за медицинской помощью по поводу болей в суставах были – 99 чел. (15,7%), не удовлетворены – 530 чел. (84,2%). Удовлетворены характером беседы с врачом при обращении за медицинской помощью по поводу болей в суставах были – 109 чел. (17,3%), не удовлетворены – 520 чел. (82,6%). Наиболее полную информацию о заболевании остеоартрозом от лечащего врача получили всего 30 чел. (4,7%), от медицинской сестры участка – 20 чел. (3,1%), от участкового терапевта – 130 чел. (20,6%), от больных с таким же диагнозом – 289 чел. (45,9%), от соседей – 120 чел. (19,0%), от родных и знакомых – 40 чел. (6,3%).

Проведенный опрос пациентов пожилого возраста, страдающих остеоартрозом, показал низкое качество оказываемой помощи пациентам пожилого возраста, страдающим остеоартрозом, это обусловлено тем, что пациенты ставятся на учет только при повторных обращениях, что указывает на отсутствие своевременного начала лечения данной патологии. Кроме того, отсутствует надлежащий уровень диспан-

серного наблюдения и, как следствие, отсутствует профилактическое направление в лечении данного заболевания. Все это обуславливает неудовлетворенность пациентов пожилого возраста качеством оказываемой помощи, большинство из которых отмечали, что назначенное лечение или не помогало вообще, или в большинстве случаев приводило к ухудшению. Отношение к себе большинство пациентов оценивает, как неудовлетворительное на основании того, что отсутствовал полноценный опрос врачом, было невнимательное отношение к ним из-за возраста, медицинский осмотр был поверхностный, было назначено неэффективное лечение. Все пациенты считали, что врач не задействовал все возможности в лечении остеоартроза. Причиной низкого качества оказываемой помощи пациенты также называют: низкую заинтересованность в лечении данного заболевания самого врача, некомпетентность специалистов, оказывающих помощь, невнимательность, а некоторые отмечали также нежелание оказывать им помощь.

Большинство пациентов считали, что диагноз был поставлен поздно. И развитие остеоартроза связывали с некачественным лечением острого воспалительного заболевания сустава, редко кому предлагали оперативное лечение.

С другой стороны, большинство пациентов пожилого возраста с остеоартрозом хотели бы больше знать о своем заболевании, т.к. считали, что это помогло бы им избежать развития у них данного заболевания и периодов его обострения. Наибольшее количество пациентов хотели бы лечиться медикаментозно, некоторые комплексно и предупредительно. Однако пациенты отмечают, что сегодня отсутствует обучение по проблеме остеоартроза. Вследствие низкой информированности о лечении остеоартроза большинство пациентов не использовали все методы лечения данного заболевания. При этом большинство пациентов пожилого возраста хотели бы получать информацию из бесед со своим лечащим врачом и брошюр.

Все это привело к тому, что большинство пациентов предпочитали лечиться самостоятельно народными средствами, немногие из них при отсутствии эффекта от лечения обращались за помощью к врачу, далеко не все пациентов применяли средства, назначенные врачом в предыдущий раз.

Большинство опрошенных считают, что основной контингент пациентов на приеме у участкового терапевта это люди старших возрастных групп. Это обуславливает

необходимость создания специализированных отделений для лечения больных пожилого и старческого возраста, а также создание общественной организации по защите прав пациентов данных возрастов.

### Вывод

1. Пациенты не в полной мере удовлетворены качеством оказываемой помощи, т.к. 90,7% опрошенных оценили ее как недостаточную, при этом отмечено было, что назначенное лечение не всегда приносило желаемое улучшение.

2. Пациенты плохо осведомлены о методах лечения остеоартроза – 80,9% из них отметили, что с ними никто не проводил обучение по проблеме остеоартроза, только 37,9% опрошенных лишь частично знали, что существуют такие программы обучения. Результатом вышеизложенного явилось то, что 69,8% пациентов предпочитали лечиться самостоятельно.

3. С учетом полученных данных возникает необходимость создания программ обучения пациентов пожилого и старческого возраста по лечению и профилактике остеоартроза для снижения заболеваемости и улучшения качества жизни.

### Список литературы

1. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.
2. Любшина О.В., Лосихин И.Е. Эффективность фармакотерапии остеоартроза коленных суставов у пациентов с соматической патологией // Профилактическая медицина. – 2012. – № 1. – С. 32–36.
3. Митрофанов В.А., Жаденов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная тера-

пия // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 2. – С. 23–31.

4. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.

5. McNickle A., Provencher M.T., Cole B.J. Overview of existing cartilage repair technology // Sports Med Arthrosc Rev. – 2008. – 16: 4. – P. 196–201.

### References

1. Il'nickij A.N., Prashchaey K.I. Gerontologija – Gerontology, 2013, no 1; available at: www.gerontology.esrae.ru/ru/1-23.
2. Ljubshina O.V., Losihin I.E. Profilakticheskaja medicina – Preventive medicine, 2012, no 1, pp. 32–36
3. Mitrofanov V.A., Zhadenov I.I., Puchin'jan D.M. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – Saratov scientific and medical magazine, 2008, T. 4, no. 2, pp. 23–31.
4. Prashchaey K.I., Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivcunov A.N. Uspehi gerontologii – Achievements of gerontology, 2013, no. 3, pp. 472–475.
5. McNickle A., Provencher M.T., Cole B.J. Overview of existing cartilage repair technology. Sports Med Arthrosc Rev 2008; 16: 4: 196–201.

### Рецензенты:

Медведев Д.С., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексной оценки состояния здоровья и профилактики, ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, ст. Капитолово;

Кветная Т.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 616.72-002:615.825.1

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА ПАЦИЕНТОВ ПО ПОВОДУ РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РЕАБИЛИТАЦИИ И БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ГИПОМОБИЛЬНОСТИ

<sup>1,2</sup>Ткачев П.В., <sup>2</sup>Фесенко В.В., <sup>3</sup>Гурко Г.И., <sup>3</sup>Новикова А.С.

<sup>1</sup>Всероссийский НИИ железнодорожной гигиены Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, e-mail: pvtkachev@mail.ru;

<sup>2</sup>АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», Москва, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: info@gerontology.ru

В статье были проанализированы данные социологического опроса информированности пациентов, страдающих синдромом нарушения передвижения, по поводу существующих базисных методов терапии и технических средств реабилитации деформирующего остеоартроза, а также об эффективности данных методик. Было установлено, что такие традиционные формы терапевтического обучения и информирования пациентов, как «Школа пациента», санитарные бюллетени, в настоящее время недостаточно эффективны. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что учреждениям первичной медико-санитарной помощи необходимо уделять больше внимания вопросам обучения пациентов методам базисной терапии, применению технических средств реабилитации. Особенно важна эта работа в отношении пациентов пожилого возраста, так как они, согласно полученным данным, в большей степени привержены к применению технических средств реабилитации, методик базисной терапии, что будет способствовать улучшению качества жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** пожилой возраст, гипомобильность

## RESULTS OF SOCIOLOGICAL POLL OF PATIENTS CONCERNING VARIOUS ASPECTS OF APPLICATION OF TECHNICAL MEANS OF REHABILITATION AND BASIC THERAPY AT THE HYPOMOBILITY SYNDROME

<sup>1,2</sup>Tkachev P.V., <sup>2</sup>Fesenko V.V., <sup>3</sup>Gurko G.I., <sup>3</sup>Novikova A.S.

<sup>1</sup>All-Russian scientific research institute of railway hygiene of Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, e-mail: pvtkachev@mail.ru;

<sup>2</sup>Research medical center «Gerontologiya», Moscow, e-mail: nimcgerontologija@mail.ru;

<sup>3</sup>St. Petersburg institute of bioregulation and gerontology NWD RAMS, St. Petersburg, e-mail: info@gerontology.ru

In the given article we have analyzed the opinion poll data on patients suffering from the violation of movement syndrome awareness of the existing basic methods of therapy and technical means of rehabilitation of deforming osteoarthritis, as well as of the given methods efficiency. We have found out that such traditional forms of therapeutical training and informing of patients as «A patient's school», sanitary newsletters are no longer effective now. All these findings allow us to conclude that first medical aid establishments should take more notice of issues of teaching patients basic therapy methods and usage of technical means of rehabilitation. This work is especially important among the elderly as according to our research they are more likely to use technical means of rehabilitation and basic therapy methods that will help to improve the quality of such patients' life.

**Keywords:** seniors, hypomobility

По мере увеличения продолжительности жизни к возрастным инволютивным изменениям присоединяются различные хронические заболевания, которые в совокупности формируют так называемые гериастрические синдромы [4]. Одним из наиболее распространенных общегериатрических синдромов является синдром нарушений передвижения (синдром гипомобильности [2, 5]). Именно деформирующий остеоартроз является основной причиной, которая обуславливает ограничение жизнедеятельности людей пожилого возраста, полную или частичную утрату этими людьми воз-

можности к самообслуживанию, передвижению, тем самым резко снижая качество их жизни [3]. Эти заболевания могут значительно снижать качество жизни человека и довольно быстро приводить к его полной инвалидизации, представляя собой не только медицинскую, но и большую социально-экономическую проблему[1].

**Цель исследования** – выяснить информированность пациентов по поводу применения технических средств реабилитации и базисной терапии при суставной патологии, а также мнение об эффективности данных технологий.

### Материал и методы исследования

В ходе опроса были изучены следующие позиции:

1) кто рекомендовал применение технических средств реабилитации и базисной терапии при суставной патологии (врач, медицинская сестра, информация была получена в «Школе пациента» амбулаторно-поликлинического учреждения, пациенты со сходной патологией, средства массовой информации, согласно рекомендациям санитарных бюллетеней в лечебных учреждениях, из Интернета);

2) какова регулярность применения технических и базисных средств реабилитации (постоянно, «иногда», «очень редко»);

3) каково мнение пациентов об эффективности применения технических средств реабилитации и базисной терапии для разгрузки пораженных суставов и улучшения функции передвижения (высокая, средняя, низкая, неэффективный метод);

4) в чем именно заключалась эффективность применения технических средств реабилитации и базисной терапии (снижение болевого синдрома, улучшение функции передвижения, повышение степени переносимости физических нагрузок, улучшение общего самочувствия, снижение одышки, укрепление мышц нижних конечностей, снижение потребности в препаратах (обезболивающих), снижение количества падений).

Для выяснения вопроса по поводу источника рекомендаций по применению мер базисной терапии, применению технических средств реабилитации, а также об эффективности их применения был проведен опрос 245 пациентов среднего возраста (средний возраст пациентов составил  $45,3 \pm 1,7$  лет) и 251 пациентов пожилого возраста (средний возраст пациентов составил  $66,8 \pm 1,9$  лет), которые наблюдались в амбулаторно-поликлинических условиях по поводу синдрома нарушения передвижения.

Для выяснения вопроса о регулярности применения технических и базисных средств реабилитации, а также в чем именно заключалась эффективность применения технических средств реабилитации и базисной терапии мы опросили 66 пациентов среднего возраста (средний возраст пациентов составил  $44,2 \pm 1,4$  лет) и 148 пациентов пожилого возраста (средний возраст пациентов составил  $67,1 \pm 1,5$  лет).

### Результаты исследования и их обсуждение

Мы изучили, кто именно рекомендовал пациенту применение базисной терапии реабилитации, а также применение технических средств по разгрузке пораженных суставов, и выявили следующие обстоятельства (табл. 1, 2).

Таблица 1

Результаты социологического опроса пациентов по поводу источника рекомендаций по применению мер базисной терапии

Источник рекомендаций	Пациенты среднего возраста ( $n = 245$ )		Пациенты пожилого возраста ( $n = 251$ )	
	Абс.	%	Абс.	%
Лечащий врач	102	41,6	107	42,6
Медицинская сестра	43	17,6	44	17,5
«Школа пациентов»	21	8,6	20	7,9
Пациенты	47	19,2	45	17,9
Средства массовой информации	32	13,1	61	24,3
Самостоятельное решение	12	4,9	10	3,9
Санитарные бюллетени	10	4,1	11	4,4
Интернет	58	23,7	20	7,9

Таблица 2

Результаты социологического опроса пациентов по поводу источника рекомендаций по применению технических средств реабилитации

Источник рекомендаций	Пациенты среднего возраста ( $n = 245$ )		Пациенты пожилого возраста ( $n = 251$ )	
	Абс.	%	Абс.	%
Лечащий врач	104	42,4	110	43,8
Медицинская сестра	40	16,3	45	17,9
«Школа пациентов»	22	8,9	21	8,4
Пациенты	46	18,8	48	19,1
Средства массовой информации	34	13,9	64	25,5
Самостоятельное решение	11	4,5	12	4,8
Санитарные бюллетени	12	4,9	11	4,4
Интернет	56	22,9	21	8,4

Анализ полученных данных при проведении данного раздела исследования позволяет прийти к заключению, что роль лечебно-профилактических учреждений в информировании и рекомендации пациенту методов базисной терапии и технических средств реабилитации крайне недостаточна, в данном

отношении невысока эффективность «Школы пациента» и санитарных бюллетеней.

В отношении регулярности применения мер базисной терапии при синдроме нарушения передвижения у пациентов разного возраста были получены следующие результаты (табл. 3).

**Таблица 3**

Результаты социологического опроса пациентов по поводу регулярности применения базисной терапии при синдроме нарушения передвижения

Регулярность применения базисной терапии	Пациенты среднего возраста (n = 66)		Пациенты пожилого возраста (n = 148)	
	Абс.	%	Абс.	%
Постоянно	41	62,1	101	68,2
Иногда	20	30,3	23	15,5
Очень редко	5	7,6	24	16,3

Результаты опроса о степени регулярности применения технических средств реабилитации у пациентов разных возрастных групп свидетельствуют о том, что в обеих возраст-

ных группах наибольший удельный вес принадлежит тем из них, кто постоянно применяет как средства базисной терапии, так и технические средства реабилитации (табл. 4).

**Таблица 4**

Результаты социологического опроса пациентов по поводу регулярности применения технических средств реабилитации при синдроме нарушения передвижения

Регулярность применения технических средств реабилитации	Пациенты среднего возраста (n = 66)		Пациенты пожилого возраста (n = 148)	
	Абс.	%	Абс.	%
Постоянно	40	60,6	102	68,9
Иногда	22	33,3	26	17,6
Очень редко	4	6,1	20	13,5

Распределение пациентов с точки зрения их мнения об эффективности приме-

нения технических средств реабилитации носило следующий характер (табл. 5).

**Таблица 5**

Результаты социологического опроса пациентов по поводу эффективности применения технических средств реабилитации при синдроме нарушения передвижения

Эффективность применения технических средств реабилитации	Пациенты среднего возраста (n = 245)		Пациенты пожилого возраста (n = 251)	
	Абс.	%	Абс.	%
Высокая	66	26,9	148	58,9
Средняя	24	9,8	7	2,8
Низкая	34	13,9	6	2,4
Отсутствие эффективности	121	49,4	90	35,9

Полученные данные социологического опроса свидетельствуют о полюсном распределении мнения пациентов, так как в среднем, и в пожилом возрасте наибольшее количество опрошенных считало, что применение технических средств реабилитации

либо обладает высокой эффективностью, либо полностью лишено эффективности. При этом для пациентов пожилого возраста было характерно преобладание мнения о высокой эффективности применения технических средств реабилитации.

В отношении методов базисной терапии и модификации образа жизни пациентов с синдромом нарушения передвижения нами были получены следующие результаты (табл. 6).

Таблица 6

Результаты социологического опроса пациентов по поводу эффективности применения методов базисной терапии и модификации образа жизни при синдроме нарушения передвижения

Эффективность применения базисной терапии	Пациенты среднего возраста ( $n = 245$ )		Пациенты пожилого возраста ( $n = 251$ )	
	Абс.	%	Абс.	%
Высокая	66	26,9	148	58,9
Средняя	22	8,9	8	3,2
Низкая	39	15,9	4	1,6
Отсутствие эффективности	120	48,3	91	36,3

В отношении позиции пациентов об эффективности применения методов базисной терапии также были получены полярные данные, поскольку наибольшее число опрошенных лиц полагало, что данные методы либо обладают высокой эффективностью, либо неэффективны. Причем позиция о высокой эффективности модификации образа жизни в большей степени была присуща людям пожилого возраста по сравнению с пациентами среднего возраста.

В табл. 7 отображены данные изучения позиции пациентов в отношении того, в чем именно, по их мнению, заключалась эф-

фективность применения как технических средств реабилитации, так и модификации образа жизни, базисной терапии при синдроме нарушения передвижения. Представленные данные социологического опроса пациентов с синдромом нарушения передвижения, которые применяли технические средства реабилитации, свидетельствуют об их высокой эффективности, причем большее количество пожилых людей отмечали их положительное влияние на снижение частоты падений, выраженности болевого синдрома, улучшения общего фона самочувствия, улучшения переносимости физических нагрузок.

Таблица 7

Результаты социологического опроса пациентов по поводу отдельных позиций эффективности применения технических средств реабилитации при синдроме нарушения передвижения

Позиция эффективности	Пациенты среднего возраста ( $n = 66$ )		Пациенты пожилого возраста ( $n = 148$ )	
	Абс.	%	Абс.	%
Снижение болевого синдрома	58	87,9	121	81,8
Увеличение мобильности	56	84,8	118	79,7
Увеличение переносимости физических нагрузок	52	78,8	117	79,1
Улучшение общего самочувствия	42	63,6	125	84,5
Снижение выраженности одышки	34	51,5	74	50,0
Укрепление мышечного аппарата	41	62,1	102	68,9
Снижение потребности в медикаментах	31	46,9	85	57,4
Снижение частоты падений	25	37,9	140	94,6

Полученные результаты опроса пациентов в отношении методов базисной терапии и модификации образа жизни в среднем и пожилом возрасте соответственно, по мнению опрошенных, эффективность их применения по изученным позициям отображены

в табл. 8. Представленные данные свидетельствуют о том, что у тех пациентов, которые высокомотивированы и применяют модификацию образа жизни, она является высокоэффективной по всем изученным позициям вне зависимости от возраста опрошенных. У лиц

пожилого возраста наибольшее количество опрошенных склонялось к тому, что модификация образа жизни при синдроме нарушения передвижения была наиболее эффективна

в плане улучшения общего фона самочувствия, снижения выраженности болевого синдрома в области пораженных остеоартрозом суставов, увеличения степени мобильности.

**Таблица 8**

Результаты социологического опроса пациентов по поводу отдельных позиций эффективности применения методов базисной терапии и модификации образа жизни при синдроме нарушения передвижения

Позиция эффективности	Пациенты среднего возраста (n = 66)		Пациенты пожилого возраста (n = 148)	
	Абс.	%	Абс.	%
Снижение болевого синдрома	59	89,4	122	82,4
Увеличение мобильности	57	86,4	119	80,4
Увеличение переносимости физических нагрузок	54	81,8	116	78,4
Улучшение общего самочувствия	41	62,1	126	85,1
Снижение выраженности одышки	32	48,5	76	51,4
Укрепление мышечного аппарата	44	66,7	104	70,3
Снижение потребности в медикаментах	32	48,5	86	58,1
Снижение частоты падений	26	39,4	121	95,3

**Заключение**

Подводя итог описанным результатам социологического опроса пациентов с синдромом нарушения передвижения в отношении применения технических средств реабилитации и модификации образа жизни, необходимо отметить следующее. В целом определенное количество пациентов среднего и пожилого возраста охвачено применением технических средств реабилитации и базисной терапии, однако интенсивность охвата следует признать недостаточной, постоянно применяют базисную терапию только 62% пациентов среднего возраста и 68,2% пожилого возраста, технические средства реабилитации применяют 60,6% пациентов среднего возраста и 68,9% пожилого возраста. В особенности это касается применения активных методов реабилитации, таких как лечебная физическая культура, которая способствует повышению степени подвижности пациента, улучшению самочувствия и качества жизни. Недостаточный охват пациентов техническими средствами реабилитации и методами базисной терапии обусловлен тем, что во многом учреждения первичной медико-санитарной помощи недостаточно активны в их пропаганде. В частности, большое количество пациентов узнает об обсуждаемых методиках из средств массовой информации (19,2% опрошенных

пациентов), Интернета (15,7% пациентов), от пациентов со схожими проблемами (18,7% пациентов). И это при том, что такие традиционные формы терапевтического обучения и информирования пациентов, как «Школа пациента» (только 8,5% опрошенных пациентов получают информацию), санитарные бюллетени (4,5% опрошенных пациентов) недостаточно эффективны в формировании приверженности к модификации образа жизни и применении технических средств реабилитации. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что учреждениям первичной медико-санитарной помощи необходимо уделять больше внимания вопросам обучения пациентов, прививания навыков модификации образа жизни, применения технических средств реабилитации, т.к. традиционные формы терапевтического обучения и информирования пациентов, такие как «Школа пациента» и санитарные бюллетени, недостаточно эффективны. Особенно важна эта работа в отношении пациентов пожилого возраста, так как они, согласно полученным данным, в большей степени привержены к применению технических средств реабилитации, применению методов и методик базисной терапии, способствуют курации ряда общегериатрических синдромов, таких как болевой синдром, синдром падений.

### Список литературы

1. Бадюкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 70–75.

2. Ильницкий А.Н., Прошаев К.И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Геронтология. – 2013. – № 1; URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2.

3. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Клячкина И.Л. Санаторная реабилитация в гериатрии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2000. – № 1. – С. 35–40.

4. Прошаев К.И., Ильницкий А.Н., Кривецкий В.В., Варавина Л.Ю., Колпина Л.В., Горелик С.Г., Фесенко В.В., Кривцунов А.Н. Особенности клинического осмотра пациента пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2013. – № 3. – С. 472–475.

5. Ware J.E., The MOS 36-Item short-form health survey / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // Medical care. – 1992. – Vol. 30, no. 6. – P. 473–483.

### References

1. Badokin V.V. *Sovremennaja revmatologija – Modern rheumatology*, 2013, no. 3, pp. 70–75.

2. Il'nickij A.N., Prashchaey K. I. *Gerontologija – Gerontology*, 2013, no 1; available at: www. gerontology.esrae.ru/ru/1-2.

3. Kljachkin L.M., Shhegol'kov A.M., Kljachkina I.L. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. Questions of balneology, physical therapy and medical physical culture*, 2000, no. 1, pp. 35–40.

4. Prashchaey K.I., Il'nickij A.N., Kriveckij V.V., Varavina L.Ju., Kolpina L.V., Gorelik S.G., Fesenko V.V., Krivcunov A.N. *Uspehi gerontologii – Achievements of gerontology*, 2013, no 3, pp. 472–475.

5. Ware J.E., *Medical care*, 1992, Vol. 30, no. 6, pp. 473–483.

### Рецензенты:

Медведев Д.С., д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексной оценки состояния здоровья и профилактики, ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, ст. Капитолово;

Кветная Т.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией биogerонтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 24.10.2014.

УДК 581.5 + 612.013:615.9 + 611-018

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА В ОРГАНАХ КРЫС НА МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ CCL<sub>4</sub>

Тышко Н.В., Селяскин К.Е., Тутельян В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт питания», Москва, e-mail: [tnv@ion.ru](mailto:tnv@ion.ru)

На экспериментальной модели *in vivo* проведена сравнительная оценка чувствительности биохимического, морфологического и электрофоретического (ДНК-комет) методов определения апоптоза в органах крыс. Показано, что при активации апоптоза путем внутрибрюшинного введения крысам тетрахлорметана в дозах 0,08 и 0,48 мг/кг массы тела и дозозависимом повышении активности апоптоза в печени, почках и костном мозге динамика изменений активности каспазы-3, уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза имела сходный характер – постепенное возрастание с максимумом через 24 часа. Содержание белков Bcl-2, Вах и p53 в печени достигало максимальных значений через 12 часов. На основании полученных результатов был сделан вывод, что показатели, характеризующие завершающие этапы апоптоза, достигают максимальных значений через 24 часа, поэтому оптимальное время отбора образцов ткани для исследований данных показателей составляет 24 часа после однократного воздействия, при этом чувствительность изученных показателей снижается в ряду индекса апоптоза > уровень фрагментации ДНК > активность каспазы-3. Показатели, характеризующие начало эффекторного этапа апоптоза (содержание белков Bcl-2, Вах и p53), по чувствительности сопоставимы с показателем индекса апоптоза, однако оптимальное время отбора образцов тканей для регистрации содержания данных белков составляет 12 часов после однократного воздействия.

**Ключевые слова:** апоптоз, тетрахлорметан, индекс апоптоза, уровень фрагментации ДНК, активность каспазы-3

## DETECTION OF RAT INTERNAL ORGANS APOPTOSIS ACTIVITY BASED ON MODEL OF CCL<sub>4</sub> TOXIC EFFECTS

Tyshko N.V., Selyaskin K.E., Tutelyan V.A.

FSBI «Institute of Nutrition», Moscow, e-mail: [tnv@ion.ru](mailto:tnv@ion.ru)

Comparative assessment of sensitivity of biochemical, morphological and electrophoretic (DNA comet-assay) methods for the determination of apoptosis in rat organs has been carried out in *in vivo* experimental model. It has been shown that activation of apoptosis by intraperitoneal administration of tetrachloromethane to rats at doses of 0.08 and 0.48 mg/kg body weight and a dose-dependent increase in activity of apoptosis in the liver, kidney and bone marrow, dynamic of changes in the caspase-3 activity, the DNA fragmentation level and apoptosis index had a similar character i.e. gradual increase with its maximum in 24 hours. The concentrations of proteins Bcl-2, Вах and p53 in the liver reached their maximum values after 12 hours. Based on these results, it was concluded that the indicators characterizing the apoptosis final stages reach maximum their values after 24 hours, so the optimal time for tissue sampling for the research of these indicators estimates 24 hours after a single exposure, while the sensitivity of the studied parameters is reduced in a number of apoptosis index > DNA fragmentation level > caspase-3 activity. Indicators characterizing the beginning of the effector phase of apoptosis (the content of proteins Bcl-2, Вах and p53) are comparable to the apoptosis index sensitivity however the optimal time for tissue sampling for recording contents of particular proteins estimates 12 hours after single exposure.

**Keywords:** apoptosis, tetrachloromethane, apoptosis index, DNA fragmentation level, caspase-3 activity

Исследование молекулярных механизмов, отвечающих за контроль процессов апоптоза, позволило выявить ряд диагностически значимых маркеров различных этапов гибели клетки [1, 2, 7]. Поскольку апоптоз является эволюционно-консервативным системным процессом, обеспечивающим поддержание гомеостаза на протяжении всего периода жизни организма, показатели активности апоптоза можно рассматривать как интегральные биомаркеры, отражающие уровень адаптации организма к окружающей среде и обладающие высокой специфичной чувствительностью к воздействиям различной природы [3, 5, 9]. Есть основания предполагать, что определение активности апоптоза может быть эффективно использовано в исследованиях, направленных на изучение влияния эк-

зогенных воздействий различной природы, в том числе низкотоксичных объектов.

Комплексное изучение апоптоза под влиянием разнообразных средовых или онтогенетических факторов широко представлено в научных публикациях [4, 6, 8], однако влияние токсических факторов на предрасположенность клетки к апоптозу остается до настоящего времени наименее изученным аспектом проблемы.

**Целью настоящей работы является** выявление наиболее чувствительных методов определения активности апоптоза на модели воздействия токсических факторов.

### Материал и методы исследования

Эксперимент выполнен на 70 половозрелых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 312,4 ± 10,8 г, полученных из питомника

лабораторных животных «Столбовая». Животные были произвольно разделены на 3 группы: 10 особей – в контрольной группе и по 30 особей в опытных группах. Крысы содержали в пластиковых клетках с древесной подстилкой, в отапливаемом (температурный режим + 21–23 °С) и венти-

лируемом помещении с естественным освещением, доступ к корму и воде *ad libitum*. На протяжении эксперимента не отмечено гибели крыс контрольной и опытных групп. Состав, пищевая и энергетическая ценность использованного рациона представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Состав полусинтетического казеинового рациона

Ингредиенты рациона	Кол-во, г	Белок, г	Жиры, г	Углеводы, г	Калорийность	
					ккал	%
Казеин	25,0	20,20	0,38	–	84,22	22,1
Крахмал маисовый	58,0	0,58	–	50,2	203,12	53,3
Масло подсолнечное	5,0	–	4,99	–	44,91	11,8
Лярд	5,0	–	4,98	–	44,82	11,8
Солевая смесь*	4,0	–	–	–	–	–
Смесь в/р витаминов*	1,0	–	–	1,0	4,0	1,0
Смесь ж/р витаминов*	0,1	–	0,1	–	–	–
Микрокристаллическая целлюлоза	2,0	–	–	–	–	–
ИТОГО	100,1	20,78	10,45	51,2	381,07	100

Примечание. \* по МУ 2.3.2.2306-07.

В исследованиях оценивали изменения показателей апоптоза через 6, 12, 24 часа после однократного внутрибрюшинного введения  $CCl_4$  в дозе 0,08 и 0,48 мг/кг массы тела по сравнению с животными контрольной группы. В эксперименте были изучены показатели, характеризующие начало эффекторного этапа апоптоза – содержание белков Bcl-2, Вах и p53, завершающую стадию эффекторного этапа апоптоза – активность каспазы-3, а также этап деструкции – уровень фрагментации ДНК, индекс апоптоза.

Содержание белков Bcl-2, Вах и p53 определяли с помощью иммуногистохимического исследования (метод двойных антител с иммунопероксидазной (стрептовидин-биотиновой) меткой). Были использованы моноклональные антитела Bcl-2 (кат. № ab7973), Вах (кат. № ab7977), p53 (кат. № ab4060) фирмы Abcam, Великобритания. Анализ иммуногистохимических микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Zeiss AxioImager Z1 в проходящем свете при увеличении  $\times 400$ , программное обеспечение Zeiss AxioImager Version 4.7.

Активность каспазы-3 в тканях лабораторных животных определяли, используя тест-систему «Caspase 3 Colorimetric Kit» фирмы R&D System, США.

Для оценки степени фрагментации ДНК и расчета индекса апоптоза был использован метод щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (ДНК-комет) (по МР 4.2.0014-10).

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ прикладного статистического анализа StatSoft STATISTICA 8.0. Характер распределения количественных признаков определяли с помощью  $\chi^2$ -критерия. Проверка гипотезы о равенстве дисперсий проводилась с помощью критерия Левена. Вычисляли среднее значение (M),

стандартное отклонение (SD) и стандартную ошибку среднего (m). Данные представлены как  $M \pm m$ .

Проводили сравнение количественных признаков двух независимых выборок, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий критерия ANOVA. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

После введения  $CCl_4$  у животных на всех сроках эксперимента не наблюдалось каких-либо видимых проявлений токсического действия. На вскрытии также не было выявлено каких-либо макроскопических изменений внутренних органов. Результаты исследований уровня апоптоза в тканях и органах крыс после однократного внутрибрюшинного введения  $CCl_4$  в дозе 0,08 и 0,48 мг/кг представлены в табл. 2–6.

Как видно из табл. 2, при введении  $CCl_4$  в дозе 0,08 мг/кг массы внутренних органов крыс опытной групп не отличались от аналогичных показателей у крыс контрольной группы на всех сроках отбора материала. При введении  $CCl_4$  в дозе 0,48 мг/кг через 24 часа после введения  $CCl_4$  отмечено повышение массы печени у крыс опытной группы: абсолютной – на 15%, относительной – на 20%; при этом массы почек, тимуса и головного мозга не имели значимых различий между группами.

Таблица 2

Масса внутренних органов крыс после введения  $CCl_4$

Показатели		Контроль	Доза $CCl_4$					
			0,08 мг/кг массы тела			0,48 мг/кг массы тела		
			6 ч	12 ч	24 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Печень	абс. <sup>1</sup>	10,18 ± 0,15	9,95 ± 0,26	10,38 ± 0,31	10,99 ± 0,36	10,50 ± 0,26	10,32 ± 0,37	11,71 ± 0,39*
	<i>Min-Max</i>	9,41–10,79	8,32–11,01	8,90–12,34	9,11–12,93	9,36–12,20	8,92–12,97	9,68–13,36
	отн. <sup>2</sup>	2,49 ± 0,03	2,48 ± 0,05	2,49 ± 0,05	2,53 ± 0,06	2,62 ± 0,06	2,53 ± 0,04	2,99 ± 0,07*
	<i>Min-Max</i>	2,29–2,59	2,25–2,76	2,30–2,85	2,20–2,93	2,27–2,89	2,40–2,75	2,64–3,27
Почки	абс.	2,86 ± 0,07	2,79 ± 0,09	2,78 ± 0,18	2,84 ± 0,10	2,80 ± 0,03	2,72 ± 0,08	2,96 ± 0,04
	<i>Min-Max</i>	2,48–3,28	2,38–3,26	1,10–3,01	2,50–3,32	2,62–2,90	2,36–3,09	2,75–3,27
	отн.	0,71 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,65 ± 0,05	0,65 ± 0,02	0,69 ± 0,01	0,67 ± 0,01	0,69 ± 0,02
	<i>Min-Max</i>	0,60–0,82	0,60–0,77	0,45–0,75	0,56–0,73	0,61–0,80	0,60–0,70	0,61–0,74
Тимус	абс.	0,61 ± 0,02	0,56 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,51 ± 0,04	0,54 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,61 ± 0,06
	<i>Min-Max</i>	0,35–0,50	0,41–0,88	0,36–0,80	0,36–0,68	0,43–0,62	0,37–0,62	0,30–0,91
	отн.	0,10 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02
	<i>Min-Max</i>	0,06–0,12	0,10–0,21	0,10–0,21	0,09–0,15	0,12–0,17	0,10–0,14	0,07–0,20
Мозг	абс.	2,01 ± 0,03	2,01 ± 0,04	1,98 ± 0,04	1,92 ± 0,04	2,00 ± 0,05	1,95 ± 0,06	1,89 ± 0,04
	<i>Min-Max</i>	1,86–2,17	1,85–2,25	1,82–2,33	1,71–2,21	1,73–2,17	1,61–2,22	1,75–2,11
	отн.	0,49 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,50 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,54 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,01
	<i>Min-Max</i>	0,44–0,53	0,47–0,53	0,47–0,56	0,39–0,56	0,46–0,60	0,01–0,02	0,39–0,57

Примечания:

<sup>1</sup> Абсолютная масса внутренних органов,  $M \pm m$ , г;

<sup>2</sup> Относительная масса внутренних органов,  $M \pm m$ , г/100 г массы тела;

\* отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$  ( $n = 10$ ).

Как видно из табл. 3, через 6 часов после однократного внутрибрюшинного введения  $CCl_4$  в дозе 0,08 мг/кг не отмечалось повышения содержания белков Bcl-2, Вах и р53,

через 12 часов зарегистрировано повышение содержания белков Bcl-2 (на 33%,  $p < 0,05$ ) и Вах (на 44%,  $p > 0,05$ ), содержание белка р53 не отличалось от контрольного уровня.

Таблица 3

Содержание Bcl-2, Вах и р53 белков в печени крыс после введения  $CCl_4$

Содержание белков, %		Контроль	Доза $CCl_4$					
			0,08 мг/кг массы тела			0,48 мг/кг массы тела		
			6 ч	12 ч	24 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Bcl-2	$M \pm m$	2,34 ± 0,27	2,01 ± 0,55	3,12 ± 0,21*	3,03 ± 1,05	4,74 ± 0,62*	5,07 ± 0,33*	4,18 ± 0,76*
	<i>Min-Max</i>	1,86–2,68	1,53–2,88	2,68–3,87	2,75–3,79	4,08–5,62	4,13–6,08	3,67–6,11
Вах	$M \pm m$	1,89 ± 0,57	1,78 ± 0,31	2,73 ± 1,34	2,11 ± 0,79	4,07 ± 0,38*	4,70 ± 0,64*	3,17 ± 0,59*
	<i>Min-Max</i>	1,58–4,02	1,48–2,87	2,09–3,77	1,65–3,11	3,15–4,85	4,36–5,51	2,18–6,19
р53	$M \pm m$	2,20 ± 0,53	2,43 ± 0,67	2,19 ± 0,66	2,15 ± 0,44	3,07 ± 0,52	4,15 ± 0,27*	3,44 ± 0,21*
	<i>Min-Max</i>	1,55–2,68	2,14–3,86	1,63–3,47	1,18–3,18	1,54–4,09	3,12–5,22	3,15–4,18

Примечания: представлены средние данные ( $M \pm m$ ) от  $n = 10$ ;

\* отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$ .

После введения  $CCl_4$  в дозе 0,48 мг/кг, повышение содержания белков Bcl-2, Вах и р53 отмечено на всех сроках отбора образцов:

через 6 часов – на 103% ( $p < 0,05$ ), 115% ( $p < 0,05$ ) и 40% ( $p > 0,05$ );

через 12 часов – на 117% ( $p < 0,05$ ), 149% ( $p < 0,05$ ) и 89% ( $p < 0,05$ );

через 24 часа – на 79% ( $p < 0,05$ ), 68% ( $p < 0,05$ ) и 56% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

После введения  $CCl_4$  в дозе 0,08 мг/кг массы тела не наблюдалось изменений активности каспазы-3 в тимусе, мозге и кост-

ном мозге крыс на всех сроках отбора материала. Достоверное возрастание активности каспазы-3 отмечено в печени (на 48%) и почках (на 15%) крыс через 24 часа после введения  $CCl_4$ .

Таблица 4

Активность каспазы-3 в тканях крыс после введения  $CCl_4$ 

Активность каспазы-3, пмоль/мин/мг белка		Контроль	Доза $CCl_4$					
			0,08 мг/кг массы тела			0,48 мг/кг массы тела		
			6 ч	12 ч	24 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Печень	$M \pm m$	23,07 ± 1,02	22,9 ± 1,08	24,38 ± 1,12	34,12 ± 1,27*	28,07 ± 0,92*	27,01 ± 1,09*	45,98 ± 0,87*
	<i>Min-Max</i>	19,15–27,43	17,0–25,0	22,0–29,0	26,0–39,0	24,0–33,0	24,0–34,0	37,0–51,0
Почки	$M \pm m$	8,89 ± 0,27	9,07 ± 0,41	9,31 ± 0,28	10,17 ± 0,49*	9,53 ± 0,44	9,89 ± 0,61	12,09 ± 0,34*
	<i>Min-Max</i>	7,24–10,08	8,13–10,15	8,15–10,85	9,22–10,67	9,03–10,83	8,78–10,78	11,06–12,97
Тимус	$M \pm m$	5,31 ± 0,19	5,21 ± 0,17	5,73 ± 0,29	5,87 ± 0,31	4,83 ± 0,25	5,01 ± 0,26	5,68 ± 0,32
	<i>Min-Max</i>	4,65–6,14	4,87–5,69	5,34–6,13	5,386,87–	4,07–6,00	4,14–5,89	4,78–6,12
Мозг	$M \pm m$	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,10 ± 0,02
	<i>Min-Max</i>	0,06–0,08	0,07–0,09	0,07–0,10	0,07–0,12	0,07–0,09	0,06–0,09	0,09–0,12
Костный мозг	$M \pm m$	2,41 ± 0,12	2,38 ± 0,16	2,47 ± 0,24	2,51 ± 0,13	2,35 ± 0,24	2,28 ± 0,18	3,77 ± 0,29*
	<i>Min-Max</i>	2,12–2,87	1,87–2,67	2,19–2,88	2,31–2,79	2,15–2,69	2,08–2,67	2,95–4,78

Примечания: представлены средние данные ( $M \pm m$ ) от  $n = 10$ ;

\* отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$ .

После введения  $CCl_4$  в дозе 0,48 мг/кг было отмечено достоверное увеличение активности каспазы-3 в печени (через 6 часов – на 21%, через 12 часов – на 17%, через 24 часа – на 99%), почках (через 24 часа – на 27%) и костном мозге (через 24 часа – на 60%). Изменений активности каспазы-3 в тимусе и головном мозге крыс не выявлено.

Как видно из табл. 5–6, характер изменений уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза в тканях крыс в целом соответствовал характеру изменений активности каспазы-3 (табл. 2), однако изменения уров-

ня фрагментации ДНК и индекса апоптоза проявлялись на более ранней стадии: после введения  $CCl_4$  в дозе 0,08 мг/кг массы тела достоверное возрастание уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза отмечено в печени через 12 и 24 часа: на 28 и 29% и на 81 и 155% соответственно. Также отмечено возрастание индекса апоптоза в почках – на 87 и 60% через 12 и 24 часа соответственно. Не выявлено изменений уровня фрагментации ДНК в тимусе, почках, мозге и костном мозге, изменений индекса апоптоза – в тимусе, мозге и костном мозге.

Таблица 5

Уровень фрагментации ДНК в тканях крыс после введения  $CCl_4$ 

Степень фрагментации ДНК, % ДНК		Контроль	Доза $CCl_4$					
			0,08 мг/кг массы тела			0,48 мг/кг массы тела		
			6 ч	12 ч	24 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Печень	$M \pm m$	7,08 ± 0,15	7,34 ± 0,18	9,07 ± 0,23*	9,14 ± 0,14*	12,34 ± 0,28*	14,37 ± 0,23*	18,19 ± 0,44*
	<i>Min-Max</i>	6,28–7,78	6,58–7,91	8,51–9,77	8,44–9,67	11,83–12,69	13,48–14,98	17,25–19,08
Почки	$M \pm m$	7,32 ± 0,29	7,43 ± 0,21	7,29 ± 0,16	7,38 ± 0,21	7,69 ± 0,12	8,42 ± 0,24*	9,54 ± 0,25*
	<i>Min-Max</i>	7,02–7,91	7,08–7,99	6,87–7,73	6,91–7,85	7,03–8,09	8,04–8,93	9,01–10,07
Тимус	$M \pm m$	8,83 ± 0,21	8,71 ± 0,18	8,64 ± 0,15	8,89 ± 0,22	8,71 ± 0,18	8,64 ± 0,15	8,89 ± 0,22
	<i>Min-Max</i>	8,45–9,22	8,15–9,31	8,08–9,12	8,13–9,44	8,30–9,26	8,14–8,97	8,33–9,42
Мозг	$M \pm m$	5,34 ± 0,11	5,14 ± 0,09	5,21 ± 0,12	5,17 ± 0,08	5,14 ± 0,09	5,21 ± 0,12	5,17 ± 0,08
	<i>Min-Max</i>	5,06–5,61	4,87–5,35	4,85–5,89	5,07–5,59	4,87–5,47	4,73–5,81	4,71–5,66
Костный мозг	$M \pm m$	8,31 ± 0,24	8,24 ± 0,31	8,09 ± 0,18	8,16 ± 0,15	8,05 ± 0,17	9,24 ± 0,21*	9,88 ± 0,26*
	<i>Min-Max</i>	7,89–8,73	7,73–8,69	7,59–8,67	7,73–8,71	7,13–8,61	8,75–10,08	9,12–10,59

Примечания: представлены средние данные ( $M \pm m$ ) от  $n = 10$ ;

\* отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$ .

После введения  $CCl_4$  в дозе 0,48 мг/кг было отмечено достоверное повышение уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза в печени (через 6 часов – на 74 и 82%, через 12 часов – на 102 и 190%, через 24 часа – на 156 и 189%), почках (через

12 часов – на 15 и 63%, через 24 часа – на 30 и 99%) и костном мозге (через 12 часов – на 11 и 14%, через 24 часа – на 19 и 22%). Изменений уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза в тимусе и мозге крыс не выявлено.

Таблица 6

Индекс апоптоза в тканях крыс после введения  $CCl_4$

Индекс апоптоза, % ДНК		Контроль	Доза $CCl_4$					
			0,08 мг/кг массы тела			0,48 мг/кг массы тела		
			6 ч	12 ч	24 ч	6 ч	12 ч	24 ч
Печень	$M \pm m$	0,84 ± 0,05	0,98 ± 0,18	1,52 ± 0,23 *	2,15 ± 0,31 *	1,53 ± 0,24*	2,44 ± 0,54 *	2,43 ± 0,19 *
	<i>Min-Max</i>	0,75–1,03	0,78–1,24	1,14–1,87	1,69–2,54	1,28–1,79	2,04–3,19	1,98–2,87
Почки	$M \pm m$	1,12 ± 0,12	1,23 ± 0,14	2,09 ± 0,17 *	1,79 ± 0,26 *	1,19 ± 0,15	1,83 ± 0,11 *	2,23 ± 0,12 *
	<i>Min-Max</i>	0,92–1,34	1,07–1,43	1,78–2,34	1,51–2,13	0,98–1,44	1,48–2,08	2,01–2,51
Тимус	$M \pm m$	1,34 ± 0,14	1,23 ± 0,11	1,44 ± 0,17	1,34 ± 0,27	1,27 ± 0,15	1,33 ± 0,18	1,48 ± 0,19
	<i>Min-Max</i>	1,15–1,54	1,08–1,48	1,21–1,68	1,14–1,57	1,09–1,67	1,17–1,67	1,28–1,78
Мозг	$M \pm m$	0,59 ± 0,06	0,55 ± 0,04	0,65 ± 0,05	0,60 ± 0,10	0,61 ± 0,04	0,58 ± 0,03	0,64 ± 0,05
	<i>Min-Max</i>	0,48–0,67	0,42–0,64	0,53–0,78	0,51–0,74	0,48–0,72	0,46–0,71	0,53–0,73
Костный мозг	$M \pm m$	1,18 ± 0,15	1,09 ± 0,09	1,20 ± 0,12	1,15 ± 0,12	1,19 ± 0,15	1,34 ± 0,06*	1,48 ± 0,04*
	<i>Min-Max</i>	1,02–1,31	0,91–1,21	1,08–1,39	1,04–1,33	1,05–1,39	1,14–1,48	1,35–1,69

Примечания: представлены средние данные ( $M \pm m$ ) от  $n = 10$ ; \* отличия от контроля достоверны при  $p < 0,05$ .

Таким образом, моделирование токсического воздействия путем внутрибрюшинного введения  $CCl_4$  приводит к увеличению активности апоптоза в печени, почках и костном мозге лабораторных животных, при этом динамика изменений активности каспазы-3, уровня фрагментации ДНК и индекса апоптоза имеет сходный характер: значения этих показателей возрастают постепенно, достигая максимума через 24 часа после введения  $CCl_4$ . Динамика изменения содержания белков Bcl-2, Вах и р53 имеет иной характер, их содержание в печени начинает увеличиваться через 6 часов после введения  $CCl_4$ , достигая максимальных значений через 12 часов и снижаясь через 24 часа. Следует отметить, что время реализации каждой стадии апоптоза не зависело от использованных доз воздействующего фактора: начало эффекторного этапа отмечено через 6 часов, максимальное развитие эффекторного этапа – через 12 часов, завершение эффекторного этапа и этап деструкции – через 24 часа. Полученные данные соответствуют современным представлениям о молекулярных механизмах регуляции апоптоза и времени реализации стадий апоптоза.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что показатели, ха-

рактеризующие завершающие этапы апоптоза, достигают максимальных значений через 24 часа, поэтому оптимальное время отбора образцов ткани для исследований данных показателей составляет 24 часа после однократного воздействия, при этом чувствительность изученных показателей снижается в ряду индекс апоптоза > уровень фрагментации ДНК > активность каспазы-3. Показатели, характеризующие начало эффекторного этапа апоптоза (содержание белков Bcl-2, Вах и р53), по чувствительности сопоставимы с показателем индекса апоптоза, однако оптимальное время отбора образцов тканей для регистрации содержания данных белков составляет 12 часов после однократного воздействия.

*Результаты получены в рамках прикладных научных исследований на средства субсидии Минобрнауки России, предоставленной из федерального бюджета (Соглашение № 14.604.21.0142).*

*Уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI60414X0142. Шифр лота 2014-14-576-0160 по теме: «Использование показателей активности апоптоза в качестве биомаркеров воздействия генно-инженерно-модифицированных организмов на здоровье млекопитающих».*

## Список литературы

1. Bilyy R., Stoika R. Search for novel cell surface markers of apoptotic cells // *Autoimmunity*. – 2007. – Vol. 40. – P. 249–53.
2. Brenner C., Marzo I., Kroemer G. A revolution in apoptosis: From a nucleocentric to a mitochondriocentric perspective // *Exp Gerontol.* – 1998. – Vol. 33. – P. 543–53.
3. Canbakan B., Senturk H., Canbakan M. et. al. Is alanine aminotransferase level a surrogate biomarker of hepatic apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease? // *Biomarkers in Medicine*. – 2010. – Vol. 4. – № 2. – P. 205–214.
4. Coutts S.M., Fulton N., Anderson R.A. Environmental toxicant-induced germ cell apoptosis in the human fetal testis // *Human Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – № 11. – P. 2912–2918.
5. Dick S.A., Megeney L.A. Cell death proteins: an evolutionary role in cellular adaptation before the advent of apoptosis // *Bioessays*. – 2013. – Vol. 35. – № 11. – P. 974–983.
6. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development // *Nature*. – 2000. – Vol. 40. – № 6805. – P. 796–801.
7. Orrenius S., Nicotera P., Zhivotovsky B. Cell death mechanisms and their implications in toxicology // *Toxicological Sciences*. – 2011. – № 119 (1). – P. 3–19.
8. Robertson J.D., Orrenius S. Molecular mechanisms of apoptosis induced by cytotoxic chemicals // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2000. – Vol. 30. – № 5. – P. 609–627.
9. Stone A., Cowley M.J., Valdes-Mora F. et. al. BCL-2 hypermethylation is a potential biomarker of sensitivity to antimetabolic chemotherapy in endocrine-resistant breast cancer // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol. 12. – № 9. – P. 1874–1875.

## References

1. Bilyy R., Stoika R. Search for novel cell surface markers of apoptotic cells. *Autoimmunity*, 2007, Vol. 40, pp. 249–53.
2. Brenner C., Marzo I., Kroemer G. A revolution in apoptosis: From a nucleocentric to a mitochondriocentric perspective. *Exp Gerontol.*, 1998, Vol. 33, pp. 543–53.

3. Canbakan B., Senturk H., Canbakan M. et. al. Is alanine aminotransferase level a surrogate biomarker of hepatic apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease? *Biomarkers in Medicine*, 2010, Vol. 4, no. 2, pp. 205–214.

4. Coutts S.M., Fulton N., Anderson R.A. Environmental toxicant-induced germ cell apoptosis in the human fetal testis. *Human Reprod.*, 2007, Vol. 22, no. 11, pp. 2912–2918.

5. Dick S.A., Megeney L.A. Cell death proteins: an evolutionary role in cellular adaptation before the advent of apoptosis. *Bioessays*, 2013, Vol. 35, no. 11, pp. 97–983.

6. Meier P., Finch A., Evan G. Apoptosis in development. *Nature*, 2000, Vol. 40, no. 6805, pp. 796–801.

7. Orrenius S., Nicotera P., Zhivotovsky B. Cell death mechanisms and their implications in toxicology. *Toxicological Sciences*, 2011, 119 (1): 3–19.

8. Robertson J.D., Orrenius S. Molecular mechanisms of apoptosis induced by cytotoxic chemicals. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2000, Vol. 30, no. 5, pp. 609–627.

9. Stone A., Cowley M.J., Valdes-Mora F. et. al. BCL-2 hypermethylation is a potential biomarker of sensitivity to antimetabolic chemotherapy in endocrine-resistant breast cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 2013, Vol. 12, no. 9, pp. 1874–1875.

## Рецензенты:

Ханферьян Р.А., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией спортивного питания с группой алиментарной патологии, ФГБНУ «НИИ питания», г. Москва;

Дурнев А.Д., д.м.н., профессор, руководитель лабораторий лекарственной токсикологии и фармакологии мутагенеза, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 06.11.2014.

УДК 612.12:616.4

## ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИЕ ВЕТЕРАНОВ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ЮГЕ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Янтимилова Р.А., <sup>2</sup>Наймушина А.Г.

<sup>1</sup>Тюменский государственный университет, Тюмень, e-mail: 110110tmn@mail.ru;

<sup>2</sup>Тюменский государственный нефтегазовый университет, Тюмень, e-mail: all6239@yandex.ru

Проведена комплексная оценка состояния здоровья и организации медико-социальной поддержки ветеранам Великой Отечественной войны и членам их семей (вдовам) в период с 2010 по 2013 годы. Первое место в структуре заболеваний и ранговой значимости в структуре общей смертности у ветеранов ВОВ занимают болезни системы кровообращения. Сахарный диабет II типа является ведущей эндокринологической патологией у данной категории пациентов. Коммуникативные функции ограничены в силу естественных инволюционных процессов – развития вторичной тугоухости и снижения зрения. На основании метода прямого опроса респондентов установили, что основная проблема сохранения здоровья кроется не в организации медицинской помощи, а в формальном отношении со стороны общественных организаций и близкого окружения пожилого человека.

**Ключевые слова:** здоровье, ветераны Великой Отечественной войны, медицинская помощь

## HEALTH-SAVING OF THE WORLD WAR II VETERANS LIVING IN THE SOUTH OF THE TYUMEN REGION

<sup>1</sup>Yantimirova R.A., <sup>2</sup>Naymushina A.G.

<sup>1</sup>Tyumen state university, Tyumen, e-mail: 110110tmn@mail.ru

<sup>2</sup>Tyumen state oil and gas university, Tyumen, e-mail: all6239@yandex.ru

The complex assessment of a health state and the organization of medico-social support of the World War II veterans and to members of their families (widows) during the period from 2010 to 2013 is carried out. The first place in the structure of diseases and the grade importance in the structure of the general death rate from the Second World War veterans is occupied by blood circulatory system diseases. Diabetes of the II type is the leading endocrinological pathology at this category of patients. Communicative functions are limited owing to natural involution processes – developments of secondary deafness and the depletion sense of sight. On the basis of a direct poll method respondents established that the main problem of health preservation is covered not only in the organization of medical care, and in a conventional attitude from public organizations but in the inner circle of the elderly person.

**Keywords:** health, the World War II veterans, medical care

Ветераны и участники Великой Отечественной войны (ВОВ) стали тем символом гражданственности и патриотизма, забота о которых выражается в реализации государственных программ по сохранению здоровья и улучшения качества жизни особой категории граждан, чей социальный статус «ветеран ВОВ» определен только в конце 60-х годов XX века [3, 6, 8]. Основные меры социальной поддержки ветеранов прописаны в Федеральном законе от 12 января 1995 г. № 5-ФЗ «О ветеранах», ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г., Национальном проекте «Здоровье». В рамках межведомственной программы по повышению качества жизни пожилых людей в Тюменской области на 2011–2013 годы «Старшее поколение», Постановления Правительства Тюменской области от 24 декабря 2012 г. № 560-п «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2013 год и плановый период 2014 и 2015 годов», региональной Государственной програм-

мы Тюменской области «Основные направления развития здравоохранения» на 2014–2016 годы в Тюменской области реализуется комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на здоровьесбережение ветеранов и участников Великой Отечественной войны [1, 2, 4, 5, 7, 9].

В то же время особые климато-географические, социально-демографические, культурологические и медико-биологические условия проживания на юге Тюменской области диктуют необходимость комплексного исследования состояния здоровья у пожилых людей и ветеранов ВОВ каждого административного района.

**Цель исследования** – оценить состояние здоровья и уровень оказания медико-социальной помощи ветеранам Великой Отечественной войны и членам их семей в Нижнетавдинском районе.

### Материалы и методы исследования

Метод прямого опроса направлен на выявление основных проблем оказания социальной поддержки пожилым жителям Нижнетавдинского района. Углубленное клинико-диагностическое обследование

включало: осмотр кардиолога, эндокринолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, ревматолога, развернутый биохимический анализ крови, электрокардиографию и холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, рентгенологическое обследование по клиническим показаниям. Оценка эмпирических данных проведена с соблюдением норм и правил этической экспертизы, принятых для биомедицинских исследований.

### Результаты исследования и их обсуждение

За период с 2012 по 2013 гг. обследовано 586 человек, из них 17 лиц старше 75 лет. В 2012 году по приказу № 1810с Департамента здравоохранения Тюменской области от 16.04.2012 г. «О порядке проведения углубленного диспансерного обследования участников Великой Отечественной войны в Тюменской области в 2012 г.» было осмотрено 77 человек. Организация медицинской помощи ветеранам Великой Отечественной войны и их вдовам, проживающим на территории Нижнетавдинского района, включает:

1) оказание амбулаторно-поликлинической помощи в поликлинике ГБУЗ ТО «Областная больница № 15», в поликлиниках Велижанской участковой больницы, Бухтальской участковой больницы, Чугунаевской врачебной амбулатории, Антипинской амбулатории, ФАПе № 31;

2) стационарная помощь осуществляется на базе круглосуточного стационара, размещенного в селе Нижняя Тавда, в Ве-

лижанской участковой больнице, в Бухтальской участковой больнице;

3) реализация программы оказания доступной специализированной медицинской помощи выполняется за счет работы выездных бригад, в частности: эндокринологического центра г. Тюмени, Областного онкологического диспансера, Центра здоровья ГБУЗ ТО «Областная больница № 19».

В госпитале для ветеранов ВОВ в г. Тюмени пролечено 32 человека, из них участники ВОВ – 7 человек. В Тюменском кардиоцентре специализированная медицинская помощь оказана 6 лицам из числа участников и инвалидов ВОВ.

При планировании и реализации лечебно-профилактических мероприятий необходимо учитывать следующие медико-биологические особенности данной категории пациентов:

1) полиморбидный характер патологических состояний;

2) ограниченный перечень реабилитационных мероприятий (преимущественно медикаментозное лечение);

3) необходимость проведения лечебно-диагностических манипуляций в условиях круглосуточного стационарного наблюдения, из-за высокой вероятности ожидаемого уровня летальности данной категории пациентов.

Структура заболеваний, выявленных у 77 участников ВОВ и членов их семей по результатам диспансеризации, представлена в таблице.

Структура заболеваний участников Великой Отечественной войны (%)

№ п/п	Структура заболеваний	Распределение заболеваний по ранговой значимости (%)
1	Болезни системы кровообращения	40,2%
2	Болезни уха и сосцевидного отростка	17,6%
3	Болезни глаза	15,8%
4	Болезни костно-мышечной системы	8,3%
5	Болезни эндокринной системы	7,3%
6	Болезни желудочно-кишечного тракта	6,2%
7	Прочие	4,6%

Первое место в структуре заболеваний у ветеранов ВОВ занимают болезни системы кровообращения. Следует отметить и тот факт, что болезни системы кровообращения по ранговой значимости в структуре общей смертности среди инвалидов и участников ВОВ также занимают первое место. Основным методом поддержания должествующего функционального состояния организма пожилого человека остается фармакологическая коррекция основных симптомов и синдромов заболевания: достижение целевого уровня артери-

ального давления, купирование ангинозных приступов и уменьшение интенсивности болевого синдрома. Второе место – болезни уха и сосцевидного отростка, среди которых лидирует вторичная тугоухость. Обеспечение слуховыми аппаратами ветеранов района осуществляется бесплатно согласно программе реабилитации во время работы выездного бюро МСЭК № 5. На третьем месте расположились болезни глаза. Инволюционные изменения сенсорных систем – снижение зрения и вторичная тугоухость – существенно ограничивают

коммуникативные способности лиц преклонного возраста. Сахарный диабет II типа является ведущей эндокринологической патологией у данной категории пациентов.

В настоящее время разрабатывается профилактическая программа мероприятий «Школа пожилого человека», учитывающая основные факторы окружающей среды и особенности организации оказания медицинской помощи населению Нижнетавдинского района:

1) гипокомфортные климатические условия и зону высокого риска земледелия юга Тюменской области;

2) низкую плотность проживающего на территории Нижнетавдинского района населения (3,5 человека на 1 км<sup>2</sup>);

3) радиус обслуживания при оказании скорой медицинской помощи – 100 км;

4) время проезда на общественном транспорте из самых отдаленных поселений до ГБУЗ ТО «Областная больница № 15» – 1,2 часа.

Для сохранения должествующего уровня здоровья ветеранов и участников ВОВ в Нижнетавдинском районе реализуется комплекс взаимосвязанных лечебно-профилактических, социально-психологических и образовательных мероприятий. Ежегодно, в преддверии празднования Дня Победы, проводятся встречи с ветеранами, выставки и концерты художественной самодеятельности. Но, как считают сами ветераны, такие мероприятия носят «разовый» характер. По результатам прямого опроса 94 респондентов установили, что основной проблемой оказания социальной поддержки лицам преклонного возраста является формальное отношение со стороны близкого окружения пожилого человека и отсутствие планомерности в организации социально-психологической поддержки ветеранов со стороны общественных организаций.

#### Заключение

По международным критериям, население Нижнетавдинского района, имея в возрастной структуре удельный вес лиц старше трудоспособного возраста более 30%, считается «демографически старым». Лечебно-профилактическая помощь ветеранам и участникам Великой Отечественной войны, проживающим на территории Нижнетавдинского района, организована на должествующем уровне. Социально-психологическая поддержка ветеранов должна включать не только культурно-массовые мероприятия, но и организацию индивидуально-личностной помощи для каждого человека. Преклонный возраст, хрупкое физическое здоровье, психологическая ранимость и высокая эмоциональная чувствительность становятся основными факторами, определяющими заболеваемость и высокую веро-

ятность ожидаемого уровня летальности данной категории граждан. Создание «Школа пожилого человека» должно способствовать здоровьесбережению ветеранов ВОВ.

#### Список литературы

1. Болотнова Т.В., Юсупов А.Р. Интеграция деятельности медицинских и социальных служб при оказании помощи пожилым // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 3. – С. 6–7.
2. Дорофеев А.Л. Состояние здоровья лиц пенсионного возраста в сельских районах Хабаровского края // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 105–108.
3. Зориктуева А.В. Социальная защита ветеранов Великой Отечественной войны как объект государственного управления // Вестник Бурятского госуниверситета. – 2010. – № 2. – С. 116–120.
4. Мясотных В.С. Геронтологические аспекты послевоенной медицины (о настоящем и будущем госпиталей для ветеранов войн) // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – № 4. – С. 599–605.
5. Ржанникова Н.И., Карамова Ф.А., Соловьева Е.Ю. Особенности реабилитации ветеранов Великой отечественной войны // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16. – № 2. – С. 61.
6. Суркова И.Ю. Социальная защита ветеранов Великой Отечественной войны: юбилейная забота или помощь каждый день // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2011. – № 2. – С. 116–120.
7. Туровская Е.В., Фоменко О.И., Сердюков А.Г. Клинико-статистическая характеристика состояния здоровья и оказания медицинской помощи лицам пенсионного возраста // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 6 (231). – С. 45–47.
8. Физилер Б. «Нищие победители»: инвалиды Великой отечественной войны в Советском Союзе. Память о войне 60 лет спустя: Россия, Германия, Европа. – М.: Новое литературное обозрение, 2005. – С. 577–591.
9. Шабалин В.Н., Яковлев О.Г., Бадалян И.Е. Современное состояние охраны здоровья ветеранов Великой Отечественной войны // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 3. – С. 9–14.

#### References

1. Bolotnova T.V., Yusupov A.R. *The Academic magazine of Western Siberia*. 2012. No. 3. pp. 6–7.
2. Dorofeyev A.L. *The Far East medical magazine*. 2014. no. 1. pp. 105–108.
3. Zoriktuyeva A.V. *Bulletin of the Buryat state university*. 2010. no. 2. pp. 116–120.
4. Myakotnykh V.S. *Achievements of gerontology*. 2010. Vol. 23. no. 4. pp. 599–605.
5. Rzhannikova N.I., Karamova F.A., Solovyova E.Yu. *Tyumen medical magazine*. 2014. Vol. 16. no. 2. pp. 61.
6. Surkova I.U. *Saratov state technical university*. 2011. no. 2. pp. 116–120.
7. Turovskaya E.V., Fomenko O.I., Serdyukov A.G. *Health of the population and habitat*. 2012. no. 6 (231). pp. 45–47.
8. Fiziler B. «Poor winners»: disabled people of the Second World War in the Soviet Union. War memory 60 years later: Russia, Germany, Europe. M.: New literary review, 2005. pp. 577–591.
9. Shabalin V.N., Yakovlev O.G., Badalyan I.E. *Health care of the Russian Federation*. 2010. no. 3. pp. 9–14.

#### Рецензенты:

Соловьев В.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека и животных, ГБОУ ВПО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень;

Койносов П.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физического воспитания, ЛФК и ВК, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 31.10.2014.

УДК 616.71-089:617-089[3]

**ОСТЕОТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИИ  
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ****Дохов М.М., Барабаш А.П.***ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: sarniito@yandex.ru*

Дисплазия тазобедренных суставов (ДТС) – сложное генетически детерминированное заболевание, сопровождающееся нарушением развития сустава. Патология характеризуется развитием тяжелых анатомо-морфологических и биомеханических изменений в области тазобедренного сустава. Особое место в лечении данной патологии у детей занимают хирургические методы. Среди реконструктивных операций в области тазобедренного сустава можно выделить остеотомию (ОТ) таза, а также их комбинацию с межвертельной остеотомией проксимального отдела бедра. Все реконструктивные операции на тазобедренном суставе направлены на восстановление правильных пространственных взаимоотношений компонентов сустава и восстановление нормальной биомеханики нижней конечности. В данном обзоре представлены их различные виды, особенности техник, показания к применению, а также отдаленные клинические результаты. Представленный алгоритм в нашей статье может быть принят в практику оперирующего ортопеда.

**Ключевые слова:** дисплазия тазобедренных суставов, остеотомии таза, хирургическое лечение**OSTEOTOMIES IN THE TREATMENT OF HIP DYSPLASIA IN CHILDREN****Dokhov M.M., Barabash A.P.***Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics,  
Saratov, e-mail: sarniito@yandex.ru*

Developmental Dysplasia of the Hip (DDH) is a complex genetically determined condition that occurs with impaired development of the hip joint. The pathology is characterized by the development of severe anatomical, morphological and biomechanical changes in the hip. Surgical techniques occupy a special place in the treatment of this condition in children. Among hip reconstructive surgeries, pelvic osteotomies and their combination with intertrochanteric proximal femoral osteotomies can be distinguished. All hip reconstructive surgeries aim to restore the correct spatial relationships between components of the joint as well as the normal lower limb biomechanics. This review presents the different types of osteotomies, the techniques and their features, indications and long-term clinical results. The algorithm in this paper can be adopted by orthopedic surgeons.

**Keywords:** developmental dysplasia of the hip, pelvic osteotomies, surgical treatment

Дисплазия тазобедренного сустава (ДТС) представляет собой сложный симптомокомплекс анатомо-функциональных нарушений, связанных с различной степенью недоразвития вертлужной впадины, проксимального отдела бедра на фоне слабости парартикулярных тканей (капсула, связки и сухожилия, мышцы) [5, 25, 30, 50]. До недавнего времени доминировала теория мультифакториальности заболевания, среди основных причин возникновения называли тератогенное воздействие, патологию интранатального периода, ягодичное предлежание и др. [4, 6, 31]. Однако современные исследования ряда авторов доказывают генетически детерминированную предрасположенность к ДТС [40, 44], связанную с дефектами многочисленных генетических локусов типа GDF5, COL1A1, COL2A1, NOXB9, кодирующих свойства коллагена I-II-III типов структур тазобедренного сустава (ТБС). Скорее всего, генетическая природа болезни, явление как полимерии, так и плейотропии генов обуславливают разнообразие анатомо-фенотипических

особенностей заболевания и классификаций форм [24].

В хирургической практике ортопедов классифицирование патологии основывается на характере суставных взаимоотношений [2, 17]. Так, Chung описывал следующие варианты: дисплазия без децентрации, подвывих бедра, вывих бедра [17], Tonnis выделяет две степени подвывиха и вывиха [43]. Ряд авторов описывают ДТС в виде типов с преобладанием тазового или бедренного компонента [1, 19], что, на наш взгляд, логично для выбора тактики хирургического лечения. Основными показаниями для хирургического лечения ДТС являются: тяжелые формы в виде подвывихов и вывихов, особенно на фоне мышечной слабости; прогрессирование нестабильности и остаточных дефектов после консервативного лечения; формирование многоплоскостной деформации проксимального отдела бедра; наличие интерпозита мягких тканей в вертлужной впадине [15, 29].

В зависимости от выраженности диспластических процессов (ацетабулярный

тип, бедренный тип, комбинированное недоразвитие ТБС) применяют остеотомии таза; межвертельные корригирующие остеотомии; комбинацию остеотомий таза и бедра; открытое вправление вывиха головки бедра, которое в последнее время используется в сочетании с остальными методами [10]. Однако по праву накопленного мирового клинического опыта остеотомии таза занимают лидирующее место.

Остеотомии таза (ОТ) являются эффективным методом лечения ацетабулярной дисплазии у детей и подростков, получившим особенное распространение за рубежом [35, 48]. Основным принципом данных операций является ятрогенное нарушение целостности тазового кольца (полное или частичное) с целью создания полноценного покрытия головки вертлужной впадины (ВП) за счет ее пространственной переориентации и изменения формы. Благодаря созданию адекватного покрытия головки бедра достигается относительная конгруэнтность в ТБС, что позволяет избежать или отсрочить прогрессирование дистрофических изменений в суставе (коксартроз).

#### **Остеотомии таза с полным пересечением тазового кольца**

Данная группа ОТ меняет пространственную ориентацию ВП с сохранением полноценного кровоснабжения и ориентации, что позволяет увеличить степень покрытия головки бедренной кости [3]. Авторство подобной ОТ по праву принадлежит канадскому ортопеду Salter (рис. 1).

В 1950–1960 гг. он разработал операцию, подтвердившую свою эффективность на протяжении более полувека и высокий потенциал модернизации [41]. При ОТ по Salter выполняют полное пересечение тела подвздошной кости и смещение ВП наружу и впереди за счет мобильности лонного сочленения в детском возрасте. Операция как метод выбора при скошенности ВП до 35–42° применяется известными ортопедическими школами всего мира для коррекции ацетабулярной дисплазии до 8–9 лет, поскольку в более старшем возрасте наступает ригидность лонного сочленения [7]. Недостатком ОТ по Salter является ротация большого фрагмента тазового кольца, что приводит к латерализации сустава и нарушению правильного распределения сил гравитации и мышц, повышению внутрисуставного давления, что увеличивало риск осложнения в виде асептического некроза [3], поэтому ряд ортопедов предложили модифицированные варианты ОТ с повышением мобильности ВП, например ОТ по Sutherland&Greenfield, ОТ по Поздникому

[3]. Тем не менее результаты данной реориентирующей ОТ (классическая модификация), по сообщениям многих хирургов-ортопедов [14, 41], впечатляющие. В 2007 г. Salter et al. сообщили об отдаленных результатах (45 лет) применения операции при тяжелом вывихе бедра у 60 пациентов (80 суставов) [41]. Авторы отмечают полную функциональность ТБС в 2/3 случаях. Hung et al. [27] сообщают о результатах модифицированной ОТ у 95 детей в возрасте от года до 4-х лет со сроком наблюдения 3 года. Хирургам удалось ликвидировать дефицит покрытия в 43°, достигнув послеоперационной коррекции до 19°. Отличные результаты были получены у 70 детей (66%), хорошие – 27,4%, неудовлетворительные – 6,8%. Среди осложнений отмечали рецидив подвывиха (5 пациентов), аваскулярный некроз (3 человека) и соха magna у 5 детей. Bohm et al. [13] докладывают о выполнении Salter ОТ у 61 ребенка (от 1,8 года до 8 лет) в сроки наблюдения 26–35 лет: хорошие результаты отмечали у 46 уже взрослых пациентов и 15 неудовлетворительных результатов в связи с потерей функциональной способности ТБС (Harris Hip Score менее 70 баллов). Vanskota et al. [10] выполнили 9 ОТ по Salter со сроком наблюдения 5 лет у детей в возрасте 1–7 лет и сообщили об отличных результатах в 77,7% и хороших в 22% случаев без осложнений или неудачных операций. Chang et al. [14] доложили об отличных результатах Salter в 92% случаев (63 ребенка в возрасте 1–5 лет со сроком наблюдения 10 лет) Среди неудовлетворительных результатов отмечали: развитие многоплоскостной деформации головки бедра, аваскулярный некроз и соха valga.

Для лечения ацетабулярной дисплазии у детей старшего возраста ряд хирургов предложили выполнять тройные ОТ (рис. 1) [35, 47].

История тройных ОТ начинается с доклада Konig, Blavier, общую концепцию разработал Le Coer в 1965 г. [30]. Суть данных операций заключается в пересечении всех составляющих тазового кольца: подвздошной, седалищной и лобковой ветвей. Среди наиболее распространенных и применяемых в настоящее время являются тройная ОТ по Steel, Tonnis, Chiari, ротационная ацетабулярная ОТ (RO), а также ряд модификаций типа Ganz, Bernese, децентрирующая RAO [16, 21, 37]. Оперативное вмешательство выполняют из нескольких разрезов, а методики отличаются уровнем пересечения костей таза. Например, операция Steel начинается с остеотомии седалищной кости. В положении больного на

спине при согнутой в ТБС и КС конечности выполняется поперечный разрез мягких тканей проксимальнее ягодичной складки в проекции седалищного бугра. После рассечения надкостницы строго поднадкостнично циркулярно выделяется ветвь седалищной кости. Она рассекается долотом косо в наружно-медиальном направлении. После смены инструментария и простыней переходят к следующему этапу операции. Выполняют стандартный передний разрез по гребню крыла таза с переходом на переднюю поверхность бедра и обеспечение доступа к подвздошной кости с последующим

пересечением. Подвздошная кость пересекается поперечно по технологии Salter, а затем осуществляют ОТ лонной кости. Tonnis усовершенствовал данную технологию путем одномоментного выполнения ОТ седалищной и лонной кости из аддукторного доступа и дополнительной резекцией костного клина [42]. Wall впервые доложил о выполнении эндоскопической тройной ОТ в 2001 г. [49], а Lehman описал перкутанную ОТ в 2004 г. [33]. Kumar et al. доложил о модификации ОТ с выполнением shelf-процедуры для достижения максимальной стабильности ВП [32].

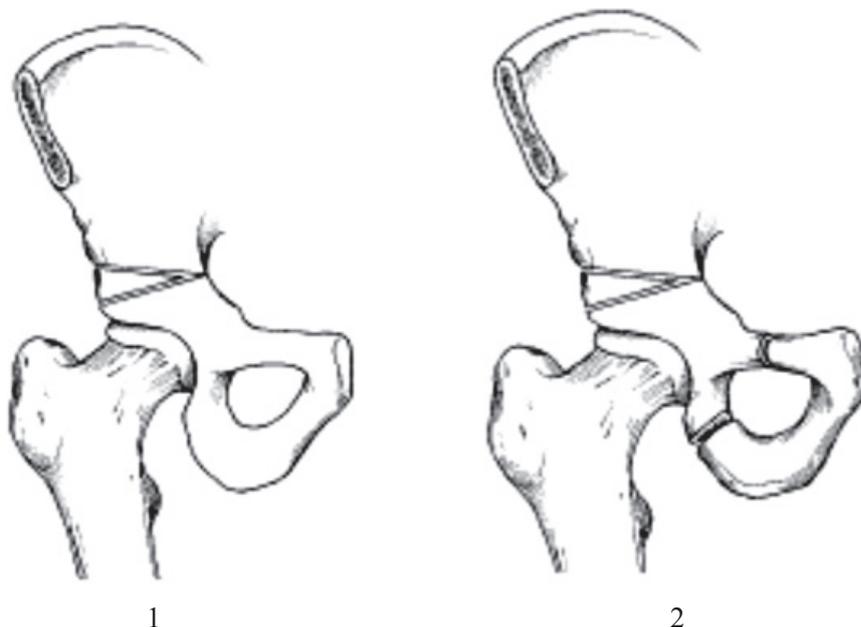


Рис. 1. Остеотомии таза:  
1 – Salter; 2 – тройная ОТ

Тройные ОТ обеспечивают полную мобильность ВП и возможность ее полноценной ориентации при дефиците покрытия головки. Однако в связи с высокой травматичностью, полным пересечением тазового кольца, высокой вероятностью повреждения нервно-сосудистого пучка не все техники вызвали одобрение ортопедических школ [34]. Некоторые хирурги предпочитают не применять данные вмешательства из-за ряда недостатков: возможного расхождения лобковой и седалищной костей, длительного восстановительного периода с ограничением нагрузки на тазовое кольцо, трудностей медиализации бедренной кости, сужение размера тазового кольца у девочек [35]. Однако результаты лечения в большинстве случаев хорошие, как в короткие, так и отдаленные сроки наблюдения [35]. По данным

Steel [40] (1977), изучившего результаты лечения 175 пациентов в возрасте 6–35 лет (70% в возрасте 9–12 лет) в средние и отдаленные сроки (до 13 лет), успех тройной ОТ был в 86% случаев. de Kleuver et al. и van Hellemond et al. [20, 45] докладывали о хороших долгосрочных (15 лет) результатах тройной ОТ у 51 пациента (средний возраст 28 лет): в 88% случаев признаки остеоартроза и болевой синдром в ТБС отсутствовали, у 64% прооперированных функциональный результат по Harris был выше 85 баллов. В то же время исследование Peters et al. показало, что через 9 лет после операции потребность в ТЭП возникла у 47% пациентов [39]. Dungal et al. [21], получили 76% хороших функциональных результатов (сроки наблюдения 12,5 лет, средний возраст во время операции – 15 лет).

**ОТ таза с неполным пересечением  
тазового кольца**

Данная группа ОТ направлена на восстановление анатомической (сферической) формы ВП, поэтому часто их называют «ацетабулопластиками» [35]. При их выполнении обязательно производят ацетабулярное сечение тазовой кости, Y-образный хрящ используют в качестве центра ротации ВП. Наиболее распространенными по всему миру являются методики Pemberton и Dega (рис. 2) [36, 38, 39]. В 1965 г. Pemberton описал неполную ОТ через Y-образный хрящ, при которой ОТ делается через всю толщину кости, а используя U-образный хрящ как шарнир, крыша вертлужной впадины ротируется вперед и латерально. Узким остеотомом производят остеотомию подвздошной кости следующим образом: сначала сверху к передненижней ости подвздошной кости и продолжают кзади приблизительно на 1 см проксимально и параллельно капсуле сустава до тех пор, пока остеотом не будет виден достаточно хорошо кпереди к ретрактору в седалищной выемке. После завершения остеотомии, вводят широкий кривой остеотом в переднюю часть остеотомии и разводят фрагменты. Крышу вертлужной впадины наклоняют вниз так, чтобы в результате этого перемещения ацетабулярный индекс стал равным 0, в дальнейшем резерцируют костный клин и помещают в расщеп меж-

ду фрагментами подвздошной кости. Сам Pemberton et al. изучал результаты операции на 91 пациенте (115 детей): у 46 детей младше 3-х лет были хорошими; у пациентов в возрасте 4–7 лет – 20 хороших и 4 неудовлетворительных исходов; и 12 хороших, 6 удовлетворительных и 3 неудовлетворительных – у детей 7–12 лет [38]. К осложнениям данной ОТ отнесли 12 случаев аваскулярного некроза, 2 случая повреждения седалищного нерва. Faciszewski et al. изучили результаты ОТ Pemberton на 52 ТБС у детей в возрасте 4–10 лет через 5 лет, получив хорошие результаты в 81% случаев и ни одного осложнения [40]. ОТ таза типа Dega также относится к шарнирным, однако ее особенностью является создание запаса задне-латерального покрытия ВП, поэтому основным показанием служит коррекция тяжелой ацетабулярной дисплазии у детей с церебральным параличом на фоне всегда присутствующего дефицита задне-латерального края ВП [39]. Подобные ацетабулопластики невозможно применять у детей с закрытым Y-образным хрящом, которые нуждаются в коррекции проявлений дисплазии [35]. Это побудило ряд ортопедов к поиску новых техник и внедрению в клиническую практику dial («циферблатных») остеотомий, когда участок свода ротируется и накатывается на головку бедренной кости. Пионерами в этой области стали Eppright & Wagner [22, 46].

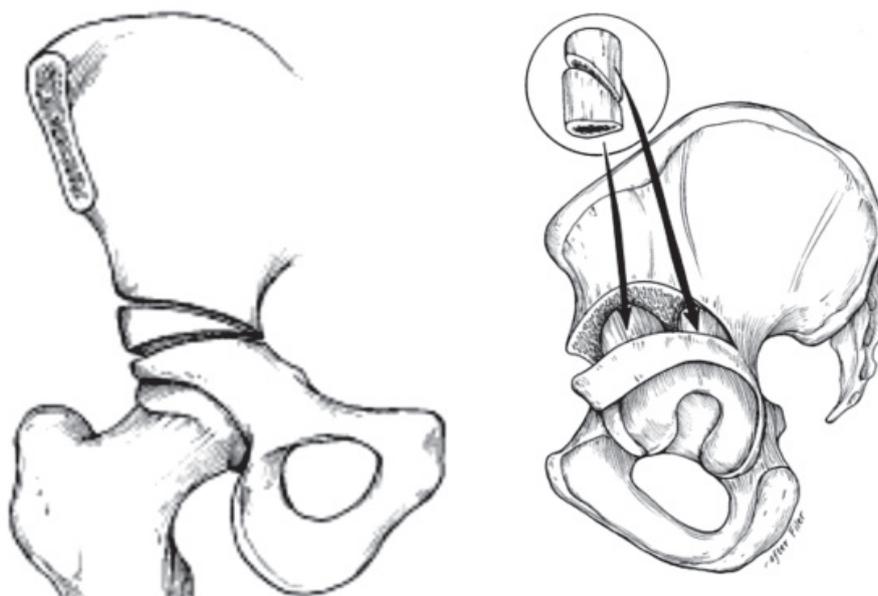


Рис. 2. Остеотомии таза по Pemberton, Dega

Данные ОТ обеспечивают хорошее задне-латеральное покрытие головки, однако ограничивают покрытие передне-лате-

рального края. К сожалению, грозными осложнениями подобных ОТ служат аваскулярные некрозы головки, обеднение

кровоснабжения капсулы сустава. Кроме того, функционирующий Y-образный хрящ является абсолютным противопоказанием, что сокращает профилактическую ценность подобных вмешательств. Широкое распространение эти методики получили только в Японии, где накоплен богатый опыт применения ОТ [35]. Некоторые европейские хирурги публикуют успешные наблюдения после dial-остеотомий: Michael et al. доложил о 84 % успешных результатов за период наблюдения 20 лет (22 сустава) [34].

#### Паллиативные shelf-остеотомии

Впервые операцию «создания навеса» (shelf) описал Konig в 1891 г., которая в последующем была модифицирована Albee&Spitzу [8, 42]. Цель данной операции – создание искусственного навеса и ликвидация дефицита ВП за счет ауто-трансплантата или отщипа подвздошной кости. Некоторые хирурги публиковали положительные результаты shelf-процедуры: Hamanish, Tanaka&Yamamuro демонстрировали положительные результаты применения у детей в отсутствие признаков дегенерации хряща [26]; Staheli&Chew подтвердили 83 % хороших исходов у пациентов за период наблюдения 18 лет [40]. Shelf-остеотомии имеют свои недостатки: ограничение по степени коррекции дефицита за счет навеса, ограничение функции отведения в ТБС, дегенеративное повреждение капсулы сустава в месте навеса,

повреждение абдукторов, поэтому в настоящее время от данной категории изолированных операций при ДТС практически отказались [20].

#### Межвертельные корригирующие остеотомии бедра (МО)

Наряду с более распространенной ДТС ВП у детей часто возникают ротационные дисплазии проксимального отдела бедра в виде соха vala, избыточной антеверсии и т.д. [22]. Показанием для МО является неэффективность изолированной остеотомии таза. Многие ортопеды признают использование межвертельных остеотомий как дополнение для лечения ДТС у детей в возрасте до 14 лет [18, 38], признавая ее неэффективность в виде моновмешательства и применения у детей младше 3-х лет из-за активного формирования ТБС. Негативным последствием МО является нарушение анатомии бедренной кости, что вызывает проблемы для постановки эндопротеза в дальнейшем у взрослых [12, 42]. В долгосрочной перспективе МО типа варизирующей (рис. 3) в сочетании с коррекцией Ввп достигают хороших результатов стабильности бедра и отсутствия боли более чем в 80 % случаев [11, 28].

Кроме того, при коррекции ацетабулярной дисплазии с дефицитом впадины свыше 40° изолированная ОТ таза не снижает риск дислокации проксимального отдела [9, 28].



Рис. 3. Межвертельная варизирующая остеотомия LCP-пластиной под углом 90°

На наш взгляд, Gillingham et al. [23] разработали удачный алгоритм-тактику хирургического лечения ДТС, который учитывает возраст, степень тяжести патологического процесса, анатомические особенности диспластичного ТБС:

1. Впервые диагностированная тяжелая ДТС – метод выбора оперативного лечения – ОТ таза по Salter или ее комбинация с открытым вправлением:

- Пациенты в возрасте 18 мес. – 3 года: межвертельная деротационная остеотомия.

● Пациенты старше 3-х лет: межвертельная деротационная укорачивающая остеотомия.

2. Резидуальная ДТС с сохранением конгруэнтности сустава:

● Пациенты от 2 до 10 лет: ОТ таза по Salter/Pemberton + межвертельная корригирующая остеотомия.

● Пациенты 10–14 лет (открытый Y-образный хрящ): тройная ОТ таза + межвертельная корригирующая остеотомия.

● Пациенты старше 14 лет (закрытый Y-образный хрящ): тройная или периацетабулярная ОТ таза + межвертельная корригирующая остеотомия.

3. Резидуальная ДТС с дисконгруэнтностью сустава:

● Пациенты в возрасте 2–8 лет: ОТ таза по Salter.

● Пациенты в возрасте старше 8 лет: ОТ таза по Chiari, shelf-процедура.

Таким образом, ДТС является облигатным предиктором возникновения раннего коксартроза, поэтому хирургическое лечение рассматривается как эффективный метод коррекции нарушений в ТБС. Идеальным возрастом для операций на тазовом компоненте считается 4–5 лет, что в сочетании с МО позволяет добиться нормальных взаимоотношений в суставе

#### Список литературы

1. Ахтямов И.Ф., Соколовский О.А. Хирургическое лечение дисплазии тазобедренного сустава. – Казань, 2008. – С. 370.
2. Волков М.В., Тер-Егизаров Г.М., Юкина Г.П. Врожденный вывих бедра. – М.: Медицина, 1972. – С. 158.
3. Камоско И.В., Камоско М.М., Григорьев И.В. Остеотомии таза в лечении диспластической патологии тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – № 1. – С. 90–93.
4. Камоско М.М., Волошин С.Ю., Краснов А.И. Патология тазобедренного сустава // Педиатрия: национальное руководство. – М., 2009. – № 2. – С. 516–535.
5. Макушин В.Д., Тепленький М.П. Рентгенологическая классификация врожденной дисплазии тазобедренного сустава // Гений ортопедии. – 2010. – № 2. – С. 103–108.
6. Малахов О.А., Кралина С.Э. Врожденный вывих бедра (клиническая картина, диагностика, консервативное лечение). – М.: Медицина, 2006. – С. 128.
7. Соколовский О.А. Обоснование современных реконструктивно-восстановительных вмешательств при дисплазии тазобедренного сустава у подростков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Минск, 2005. – 19 с.
8. Albee F.H. Bone graft surgery. – Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1965. – P. 253.
9. Al-Ghadir M., Masquijo J.J., Guerra L.A. Combined femoral and pelvic osteotomies versus femoral osteotomy alone in the treatment of hip dysplasia in children with cerebral palsy // J. Pediatr Orthop. – 2009. – № 29. – P. 779–783.
10. Banskota A., Banskota A., Paudel B. Results of simultaneous open reduction and Salter innominate osteotomy for developmental dysplasia of the hip // Kathmandu University Medical Journal. – 2005. – № 1. – P. 6–10.
11. Beer Y., Smorgick Y., Oron A. Long-term results of proximal femoral osteotomy in Legg-Calve-Perthes disease // J. Pediatr Orthop. – 2008. – № 28. – P. 810–824.

12. Benke G.J., Baker A.S., Dounis E. Total hip replacement after upper femoral osteotomy. A clinical review // J. Bone Joint Surg. Br. – 1982. – № 64. – P. 570–571.

13. Bohm P., Brzuske A. Salter innominate osteotomy for the treatment of developmental dysplasia of the hip in children: results of seventy-three consecutive osteotomies after twenty-six to thirty-five years of follow-up // J. Bone Joint Surg. Am. – 2002. – Vol. 84-A. – P. 178–186.

14. Chang C.H., Kao W. Surgical Results and Complications of Developmental Dysplasia of the Hip – One Stage Open Reduction and Salter's Osteotomy for Patients between 1 and 3 Years Old // Chang Gung Med J. – 2008. – № 1. – P. 84–92.

15. Chang C.H., Chiang Y.T., Lee Z.L. Incidence of surgery in developmental dysplasia of the hip in Taiwan // J. Formos Med. Assoc. – 2007. – № 106. – P. 462–466.

16. Chiari K. Pelvic osteotomy in hip arthroplasty // Wien Med Wochenschr. – 1953. – № 103. – P. 707–709.

17. Chung S. M. Hip disorders in infant and children. – Philadelphia: Lea and Febiger, 1981. – P. 396.

18. Clohisy J.C., Schoenecker P.L. Proximal femoral osteotomy adult hip. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. – P. 781–795.

19. Crowe J.F., Mani V.J., Ranawat C.S. Total hip replacement in congenital dislocation and dysplasia of the hip // J. Bone Joint Surg. Am. – 1979. – Vol. 61-A. – P. 15–23.

20. De Kleuver M., Kooijman M.A., Pavlov P.W. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: results at 8 to 15 years // J. Bone Joint Surg. Br. – 1997. – № 79. – P. 225–229.

21. Faciszewski T., Kiefer G.N., Coleman S.S. Pemberton osteotomy for residual acetabular dysplasia in children who have congenital dislocation of the hip // J. Bone Joint Surg. Am. – 1993. – № 75 – P. 643–649.

22. Fawzy E., Mandellos G. Is there a place for shelf acetabuloplasty in the management of adult acetabular dysplasia? A survivorship study // J. Bone Joint Surg. Br. – 2005. – № 87-B. – P. 1197–02.

23. Gillingham B., Sanchez A., Wenger D. Pelvic Osteotomies for the Treatment of Hip Dysplasia in Children and Young Adults // J. Am Acad Orthop Surg. – 1999. – № 7. – P. 325–337.

24. Granchi D., Stea S., Sudanese A. Association of two gene polymorphisms with osteoarthritis secondary to hip dysplasia // Clin Orthop. – 2002. – № 403. – P. 108–117.

25. Gulati V., Eseonu K., Sayani J. Developmental dysplasia of the hip in the newborn: A systematic review // World Journal of Orthopedics. – 2013. – № 4. – P. 32–41.

26. Hamanishi C., Tanaka S., Yamamuro T. The Spitzzy shelf operation for the dysplastic hip: retrospective 10 year study of 124 cases // Acta Orthop. Scand. – 1992. – № 63. – P. 273–277.

27. Hung N. Congenital dislocation of the hip in children between the ages of one and three: open reduction and modified salter innominate osteotomy combined with fibular allograft // Open Journal of Orthopedics. – 2013. – № 3. – P. 137–152.

28. Iwase T., Hasegawa Y., Kawamoto K. Twenty years follow-up of intertrochanteric osteotomy for treatment of the displastic hip // Clin Orthop. – 1996. – № 331. – P. 245–255.

29. Kim H.W., Morcuende J.A., Dolan L.A. Acetabular development in the developmental dysplasia of hip complicated by lateral growth disturbance of the capital femoral epiphysis // J. Bone Joint Surg. Am. – 2000. – Vol. 82-A. – P. 1692–1700.

30. Konig F. Building a cover for the femoral head in congenital dislocation of the hip // Z. Chir. – 1891. – № 17. – P. 146–147.

31. Kosuge D., Yamada N., Azegami S. Management of developmental dysplasia of the hip in young adults // J. Bone Joint Surg. Am. – 2013. – № 95-B. – P. 732–737.

32. Kumar S.J., Mac-Ewen G.D., Jaykumar A.S. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia // J. Pediatr Orthop. – 1986. – № 6. – P. 393–398.

33. Lehman W.B., Mohaideen A., Madan S. Surgical technique for an 'almost' percutaneous triple pelvic osteotomy for femoral head coverage in children 6-14 years of age // *J. Pediatr Orthop.* – 2004. – № 13. – P. 57–62.
34. Michael S., Dietrich H., Martin R.T. Treatment of the dysplastic acetabulum with Wagner spherical osteotomy: a study of patients followed for a minimum of twenty years // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2003. – Vol. 85-A. – P. 808–14.
35. Mimura T., Mori K., Kawasak T. Triple pelvic osteotomy: Report of our mid-term results and review of literature // *J. World Orthop.* – 2014. – № 5 – P. 14–22.
36. Mubarak S.J., Valencia F.G., Wenger D.R. One-stage correction of the spastic dislocated hip: Use of pericapsular acetabuloplasty to improve coverage // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1992. – № 74. – P. 1347–1357.
37. Ninomiya S., Tagawa H. Rotational acetabular osteotomy for the dysplastic hip.
38. Parent H.F., Mascard E., Zeller R. A new technique of osteotomy for femoral varisation in the management of hip dislocation and paralytic subluxation of the hip // *Rev. Chir Orthop.* – 1994. – № 80. – P. 346–350.
39. Pemberton P.A. Pericapsular osteotomy of the ilium for treatment of congenital subluxation and dislocation of the hip. // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1965. – № 47. – P. 65–86.
40. Peters C.L., Fukushima B.W., Park T.K. Triple innominate osteotomy in young adults for the treatment of acetabular dysplasia: a 9-year follow-up study // *Clin. Orthop.* – 2001. – № 24. – P. 565–569.
41. Rouault K., Scotet V. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in Caucasian population // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2009. – № 17. – P. 1099–1105.
42. Salter R. Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip // *J. Bone Joint Surg.* – 1961. – Vol. 43-B. – № 3. – P. 518–539.
43. Soballe K., Boll K.L., Kofod S. Total hip replacement after medial displacement osteotomy of the proximal part of the femur // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1989. – № 71. – P. 692–697.
44. Staheli L.T., Chew D.E. Slotted acetabular augmentation in childhood and adolescence // *J. Pediatr Orthop.* – 1992. – № 12. – P. 569–580.
45. Steel H.H. Triple osteotomy of the innominate bone // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1973. – № 55. – P. 343–350.
46. Thomas S.R., Wedge J.H., Salter R.B. Outcome at forty-five years after open reduction and innominate osteotomy for late-presenting developmental dislocation of the hip // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007. – № 89. – P. 2341–2350.
47. Tonnis D., Behrens K., Tscharani F. A modified technique of the triple pelvic osteotomy: Early results // *J. Pediatr Orthop.* – 1981. – № 1. – P. 241–249.
48. Van Hellemond G.G., Sonneveld H., Schreuder M.H. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: results at a mean follow-up of 15 years // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2005. – № 87. – P. 911–915.
49. Wall E.J., Kolata R., Roy D.R. Endoscopic pelvic osteotomy for the treatment of hip dysplasia // *J. Am Acad Orthop. Surg.* – 2001. – № 9. – P. 150–156.
50. Weinstein S. Congenital hip dislocation // *Clin. Orthop.* – 1992. – № 281. – P. 69–74.
51. [Osteotomy in the treatment of dysplastic hip]. *Vestn. Travmatologii i Ortopedii* in N.N. Priorova. 2010. no. 1. pp. 90–93.
52. 4. Kamosko M.M., Voloshin S.Ju., Krasnov A.I. Patologija tazobedrennogo sustava // *Pediatrija: nacional'noe rukovodstvo.* M., 2009. no. 2. pp. 516–535.
53. 5. Makushin V.D., Teplen'kij M.P. Rentgenologicheskaja klassifikacija vrozhdennoj displazii tazobedrennogo sustava [Radiological classification of congenital dysplasia of the hip] // *Genij Ortop.* 2010. no. 2. pp. 103–108.
54. 6. Malahov O.A., Kralina S.Je. Vrozhdennyj vyvih bedra [Congenital hip dislocation]. Moscow, Medicine, 2008. 128 p
55. 7. Sokolovskij O.A. Obosnovanie sovremennyh rekonstruktivno-vosstanovitel'nyh vmeshatel'stv pri displazii tazobedrennogo sustava u podrostkov: Avtoref. dis. d-ra med. nauk. Minsk, 2005. 19 p.
56. 8. Albee F.H. Bone graft surgery. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1965. pp. 253.
57. 9. Al-Ghadir M., Masquijo J.J., Guerra L.A. Combined femoral and pelvic osteotomies versus femoral osteotomy alone in the treatment of hip dysplasia in children with cerebral palsy // *J. Pediatr Orthop.* 2009. no. 29. pp. 779–783.
58. 10. Banskota A., Banskota A., Paudel B. Results of simultaneous open reduction and Salter innominate osteotomy for developmental dysplasia of the hip // *Kathmandu University Medical Journal.* 2005. no. 1. pp. 6–10.
59. 11. Beer Y., Smorgick Y., Oron A. Long-term results of proximal femoral osteotomy in Legg-Calve-Perthes disease // *J. Pediatr Orthop.* 2008. no. 28. pp. 810–824.
60. 12. Benke G.J., Baker A.S., Dounis E. Total hip replacement after upper femoral osteotomy. A clinical review // *J. Bone Joint Surg. Br.* 1982. no. 64. pp. 570–571.
61. 13. Bohm P., Brzuske A. Salter innominate osteotomy for the treatment of developmental dysplasia of the hip in children: results of seventy-three consecutive osteotomies after twenty-six to thirty-five years of follow-up // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2002. Vol. 84-A. pp. 178–186.
62. 14. Chang C.H., Kao W. Surgical Results and Complications of Developmental Dysplasia of the Hip One Stage Open Reduction and Salter's Osteotomy for Patients Between 1 and 3 Years Old // *Chang Gung Med J.* 2008. no. 1. pp. 84–92.
63. 15. Chang C.H., Chiang Y.T., Lee Z.L. Incidence of surgery in developmental dysplasia of the hip in Taiwan // *J. Formos Med. Assoc.* 2007. no. 106. pp. 462–466.
64. 16. Chiari K. Pelvic osteotomy in hip arthroplasty // *Wien Med Wochenschr.* 1953. no. 103. pp. 707–709.
65. 17. Chung S. M. Hip disorders in infant and children. Philadelphia: Lea and Febiger, 1981. pp. 396.
66. 18. Clohisy J.C., Schoenecker P.L. Proximal femoral osteotomy adult hip. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. pp. 781–795.
67. 19. Crowe J.F., Mani V.J., Ranawat C.S. Total hip replacement in congenital dislocation and dysplasia of the hip // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1979. Vol. 61-A. pp. 15–23.
68. 20. De Kleuver M., Kooijman M.A., Pavlov P.W. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: results at 8 to 15 years // *J. Bone Joint Surg. Br.* 1997. no. 79. pp. 225–229.
69. 21. Faciszewski T., Kiefer G.N., Coleman S.S. Pemberton osteotomy for residual acetabular dysplasia in children who have congenital dislocation of the hip // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1993. no. 75 pp. 643–649.
70. 22. Fawzy E., Mandellos G. Is there a place for shelf acetabuloplasty in the management of adult acetabular dysplasia? A survivorship study // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2005. no. 87-B. pp. 1197–02.
71. 23. Gillingham B., Sanchez A., Wenger D. Pelvic Osteotomies for the Treatment of Hip Dysplasia in Children and Young Adults // *J. Am Acad Orthop Surg.* –1999. no. 7. pp. 325–337.
72. 24. Granchi D., Stea S., Sudanese A. Association of two gene polymorphisms with osteoarthritis

## References

1. Ahtjamov I.F., Sokolovskij O.A. Hirurgicheskoe lechenie displazii tazobedrennogo sustava [Surgical treatment of hip dysplasia]. Kazan, 2008. 370 p.
2. Volkov M.V., Ter-Egiazarov G.M., Jukina G.P. Vrozhdennyj vyvih bedra [Congenital hip dislocation]. Moscow, Medicine, 1972. 158 p.
3. Kamosko I.V., Kamosko M.M., Grigor'ev I.V. Osteomii tazy v lechenii displasticheskoj patologii tazobedrennogo sustava

- secondary to hip dysplasia // *Clin Orthop*. 2002. no. 403. pp. 108–117.
25. Gulati V., Eseonu K., Sayani J. Developmental dysplasia of the hip in the newborn: A systematic review // *World Journal of Orthopedics*. 2013. no. 4. pp. 32–41.
26. Hamanishi C., Tanaka S., Yamamuro T. The Spitzzy shelf operation for the dysplastic hip: retrospective 10 (5-25) year study of 124 cases // *Acta Orthop. Scand*. 1992. no. 63. pp. 273–277.
27. Hung N. Congenital dislocation of the hip in children between the ages of one and three: open reduction and modified salter innominate osteotomy combined with fibular allograft // *Open Journal of Orthopedics*. 2013. no. 3. pp. 137–152.
28. Iwase T., Hasegawa Y., Kawamoto K. Twenty years follow-up of intertrochanteric osteotomy for treatment of the dysplastic hip // *Clin Orthop*. 1996. no. 331. pp. 245–255.
29. Kim H.W., Morcuende J.A., Dolan L.A. Acetabular development in the developmental dysplasia of hip complicated by lateral growth disturbance of the capital femoral epiphysis // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2000. Vol. 82-A. pp. 1692–1700.
30. Konig F. Building a cover for the femoral head in congenital dislocation of the hip // *Z. Chir*. 1891. no. 17. pp. 146–147.
31. Kosuge D., Yamada N., Azegami S. Management of developmental dysplasia of the hip in young adults // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2013. no. 95-B. pp. 732–737.
32. Kumar S.J., Mac-Ewen G.D., Jaykumar A.S. Triple osteotomy of the innominate bone for the treatment of congenital hip dysplasia // *J. Pediatr Orthop*. 1986. no. 6. pp. 393–398.
33. Lehman W.B., Mohaideen A., Madan S. Surgical technique for an ‘almost’ percutaneous triple pelvic osteotomy for femoral head coverage in children 6-14 years of age // *J. Pediatr Orthop*. 2004. no. 13. pp. 57–62.
34. Michael S., Dietrich H., Martin R.T. Treatment of the dysplastic acetabulum with Wagner spherical osteotomy: a study of patients followed for a minimum of twenty years // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2003. Vol. 85-A. pp. 808–814.
35. Mimura T., Mori K., Kawasak T. Triple pelvic osteotomy: Report of our mid-term results and review of literature // *J. World Orthop*. 2014. no. 5 pp. 14–22.
36. Mubarak S.J., Valencia F.G., Wenger D.R. One-stage correction of the spastic dislocated hip: Use of pericapsular acetabuloplasty to improve coverage // *J. Bone Joint Surg. Am*. 1992. no. 74. pp. 1347–1357.
37. Ninomiya S, Tagawa H. Rotational acetabular osteotomy for the dysplastic hip.
38. Parent H.F., Mascard E., Zeller R. A new technique of osteotomy for femoral varisation in the management of hip dislocation and paralytic subluxation of the hip // *Rev. Chir Orthop*. 1994. no. 80. pp. 346–350.
39. Pemberton P.A. Pericapsular osteotomy of the ilium for treatment of congenital subluxation and dislocation of the hip. // *J. Bone Joint Surg. Am*. 1965. no. 47. pp. 65–86.
40. Peters C.L., Fukushima B.W., Park T.K. Triple innominate osteotomy in young adults for the treatment of acetabular dysplasia: a 9-year follow-up study // *Clin. Orthop*. 2001. no. 24. pp. 565–569.
41. Rouault K., Scotet V. Do HOXB9 and COL1A1 genes play a role in congenital dislocation of the hip? Study in Caucasian population // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009. no. 17. pp. 1099–1105.
42. Salter R. Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip // *J. Bone Joint Surg*. 1961. Vol.43-B. no. 3. pp. 518–539.
43. Søballe K., Boll K.L., Kofod S. Total hip replacement after medial displacement osteotomy of the proximal part of the femur // *J. Bone Joint Surg. Am*. 1989. no. 71. pp. 692–697.
44. Staheli L.T., Chew D.E. Slotted acetabular augmentation in childhood and adolescence // *J. Pediatr Orthop*. 1992. no. 12. pp. 569–580.
45. Steel H.H. Triple osteotomy of the innominate bone // *J. Bone Joint Surg. Am*. 1973. no. 55. pp. 343–350.
46. Thomas S.R., Wedge J.H., Salter R.B. Outcome at forty-five years after open reduction and innominate osteotomy for late-presenting developmental dislocation of the hip // *J. Bone Joint Surg. Am*. 2007. no. 89. pp. 2341–2350.
47. Tonnis D., Behrens K., Tscharani F. A modified technique of the triple pelvic osteotomy: Early results // *J. Pediatr Orthop*. 1981. no. 1. pp. 241–249.
48. Van Hellemond G.G., Sonneveld H., Schreuder M.H. Triple osteotomy of the pelvis for acetabular dysplasia: results at a mean follow-up of 15 years // *J. Bone Joint Surg. Br*. 2005. no. 87. pp. 911–915.
49. Wall E.J., Kolata R., Roy D.R. Endoscopic pelvic osteotomy for the treatment of hip dysplasia // *J. Am Acad Orthop. Surg*. 2001. no. 9. pp. 150–156.
50. Weinstein S. Congenital hip dislocation // *Clin. Orthop*. 1992. no. 281. pp. 69–74.

**Рецензенты:**

Бахтеева Н.Х., д.м.н., профессор кафедры ортопедии и травматологии, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов;

Анисимова Е.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.

УДК 612.018:57.042

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОГО И ТИРЕОИДНОГО ЭНДОКРИННЫХ ЗВЕНЬЕВ В ОТВЕТ НА СТРЕССОВЫЕ ФАКТОРЫ

<sup>1</sup>Кубасов Р.В., <sup>1</sup>Барачевский Ю.Е., <sup>1,2</sup>Лупачев В.В.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

Минздрава РФ, Архангельск, e-mail: roman2001@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет

имени М.В. Ломоносова» Минобрнауки РФ, Архангельск

В статье на основе литературных данных изложены современные представления об изменениях секреторной функции гипофизарно-гонадной и тиреоидной осей эндокринной регуляции, а также межгормональные взаимоотношения для обеспечения адаптации организма при стрессе. Показано, что в механизмах регуляции гомеостаза организма для обеспечения адаптации в ответ на стрессорные воздействия, изменения гормональной секреции представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. При этом гипоталамо-гипофизарно-гонадная и тиреоидная оси эндокринной регуляции, наряду с симпатoadrenalовым и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковым звеньями, играют важнейшую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды и адаптации организма. Дисфункция в каком-либо звене требует включения резервных возможностей организма. Выяснение этих механизмов и их роли в патогенезе вызываемых нарушений – фундаментальная проблема биомедицинских исследований. Ее решение позволит совершенствовать способы профилактики и лечения заболеваний, в развитии которых стрессорный фактор играет определенную роль.

**Ключевые слова:** эндокринная система, стресс, адаптация

## ENDOCRINE SYSTEM FUNCTIONAL CHANGES IN RESPONSE TO EXTREME ENVIRONMENT FACTORS

<sup>1</sup>Kubasov R.V., <sup>1</sup>Barachevskiy Y.E., <sup>1,2</sup>Lupachev V.V.

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Archangelsk, e-mail: roman2001@gmail.com;

<sup>2</sup>Northern (Arctic) Federal University named M.V. Lomonosov, Archangelsk

In this paper presented current data about endocrine secretion function changes in hypophysis-gonads and thyroid axes from extreme environment factors as well as interhormonal relations for organism adaptation to stress. It's shown that in mechanisms of organism homeostasis regulation and adaptation supporting to stress effects a hormonal secretion changes present as strong interrelated reactions cascade. In this time a hypophysis-gonads and thyroid endocrine links along with sympathetic adrenal, hypophysis adrenal axes are very important relevance in response to extreme environment factors and organism adaptation. A dysfunction of endocrine system leads to functional capacities impacts. A clarify of this mechanisms is fundamental biomedical problem. A solve this problem allow improve of preventive measures and disease treatment.

**Keywords:** endocrine system, stress, adaptation

В формировании регуляции механизма компенсации на различные экстремальные факторы, воздействующие на организм, эндокринной системе отводится одна из ведущих ролей. Однократное или кратковременное воздействие этих факторов, как правило, не приводит к нарушению функционирования организма, тогда как длительный и многократный стресс может явиться основой стрессиндуцированного развития патологии. Стрессорная реакция реализуется с помощью взаимозависимых изменений продукции медиаторов и гормонов.

Одним из главных и наиболее изученных эндокринных звеньев, отвечающих за внешние воздействия и формирование адаптации организма является гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная (ГГА) и симпатoadrenalовая системы [26]. Однако извест-

на роль других эндокринных регуляторных звеньев (гипоталамо-гипофизарно-гонадное, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидное), играющих немаловажную роль в этих процессах.

### Состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной (ГГГС) системы при стрессе

Помимо основного предназначения гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, заключающегося в регуляции репродуктивной функции, ГГГС играет значительную роль в обеспечении адаптации организма в ответ на воздействие экстремальных факторов окружающей среды. Снижение или увеличение биосинтеза, секреции и соответственно, содержания гормонов ГГГС в ответ на экстремальные воздействия имеет определенное функциональное значение в поддержке адекватного ответа организма [5].

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная система находится в тесных взаимоотношениях с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью эндокринной регуляции. Активирующаяся при стрессе ГГА-система оказывает непосредственное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему, вступая с ней в реципрокные отношения. С другой стороны, показано, что половые стероиды модулируют действие норадреналина, допамина и серотонина. Совместное участие моноаминов и половых стероидов регулирует деятельность циклического центра секреции и выделения гонадотропинов, составляя основу формирования адаптивного поведения, включая и стресс-реакции [9]. Таким образом, синергические и антагонистические корреляции между гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системами являются определяющими в изменении репродуктивной функции и реализации адаптации при стрессе.

#### **Гонадотропные гормоны ЛГ и ФСГ.**

При стрессовых состояниях различного генеза первоначально уровень ЛГ и ФСГ повышается, вероятно, за счет стимулирующего влияния кортикотропин-рилизинг гормона. Однако в дальнейшем секреция ЛГ и ФСГ угнетается за счет повышения уровня глюкокортикоидных гормонов в крови. Механизм действия связан с влиянием стероидов (в т.ч. и половых) на дифференцировку гонадотрофов гипофиза опосредованно через катехоламины [2].

**Пролактин.** Основная функция пролактина – стимуляция лактации. Однако рецепторы к пролактину присутствуют в клетках большинства тканей, следовательно, его роль в организме чрезвычайно многогранна, он участвует практически во всех регуляторных процессах, оказывая синергетический либо антагонистический эффект на биологически активные вещества [4].

Известна антистрессорная роль пролактина. Он препятствует развитию стрессиндуцированных катаболических реакций, опосредованных гиперсекрецией глюкокортикоидов. При экстремальном воздействии различных факторов, способствующих развитию стресса, уровень пролактина в крови изменяется, и его динамика во многом зависит от их продолжительности и интенсивности. При модулировании стрессового состояния уровень пролактина значительно увеличивается, нивелируя катаболический эффект кортикостероидов. Однако при продолжающемся воздействии стрессора глюкокортикоиды, интенсивно продуцируемые за счет активации ГГА-системы, подавляют секрецию пролактина, вплоть до полной ее

блокировки [14]. Таким образом, происходит выключение одного из важнейших компенсаторных звеньев с соответствующими предпосылками к развитию стресса.

Имеются веские доказательства того, что в увеличении секреции пролактина на начальных этапах ответа к стрессовой ситуации одним из исключительных звеньев является действие тироксина совместно с серотонином [22].

Глюкокортикоиды (ГК) обладают дозозависимым эффектом на концентрацию пролактина в крови: низкие дозы кортизола стимулируют освобождение пролактина, а высокие – угнетают. Механизм действия здесь связан с влиянием ГК (через катехоламины, у которых активизируются рецепторы к стероидам при стрессе) на дифференцировку лакотрофов гипофиза и, соответственно, синтез пролактина [10].

С другой стороны, повышение уровня пролактина усиливает освобождение кортикотропин-рилизинг фактора клетками гипоталамуса с соответствующим синтезом АКТГ и в последующем глюкокортикоидов, необходимых для формирования ответа организма на экстремальные воздействия. Также обнаружена стимулирующая роль пролактина в продукции кортикостерона путем непосредственного прямого воздействия на клетки сетчатой зоны коры надпочечников [20]. Таким образом, пролактин поддерживает определенный сбалансированный уровень основных стресс-гормонов (глюкокортикоидов) для формирования адаптации.

Известна исключительная роль пролактина в некоторых звеньях анти- и ноцицептивного ответа при различных повреждающих воздействиях [13]. Пролактин является одним из звеньев в процессах терморегуляции при стрессе. Его повышение балансирует работу центра терморегуляции, препятствуя развитию гипертермии [30].

#### **Половые стероидные гормоны**

**Тестостерон** является основным половым стероидом, обеспечивающим репродуктивную функцию в мужском организме. С другой стороны, довольно значительная роль тестостерона отведена в поддержании адекватного ответа организма на стрессовые воздействия. В экспериментах на животных выявлено, что тестостерон ингибирует гипоталамо-гипофизарно-адренортикотикальный ответ на стресс, тогда как эстрогены облегчают его [29].

Доказано, что стресс у животных вызывает подавление синтеза тестостерона и сперматогенеза за счет блокады гонадолиберриновых рецепторов и, следовательно,

отсутствия выброса ЛГ и ФСГ, приводящего к остановке секреции тестостерона. В то же время угнетение секреции тестостерона при хроническом воздействии экстремальных внешних факторов возможно и независимо от высокого содержания ЛГ за счет снижения чувствительности семенников к активирующему действию тропных гормонов [24].

Изменение функции гонад при стрессе во многом зависит от продолжительности воздействия экстремального фактора, его природы, исходного состояния организма. Эти факторы могут непосредственно затрагивать как центральное, так и периферическое звенья не только гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, но и других систем регуляции ответа, формируя определенный патогенетический механизм повреждения.

Продолжительность действия стрессора является определяющим фактором для синтеза тестостерона. В экспериментах на животных сочетание стресса с активной физической нагрузкой в первое время от момента воздействия выявляет увеличение уровня циркулирующего в крови тестостерона, однако при продолжающемся действии стрессора происходит его снижение. Первоначальное увеличение выброса тестостерона при стрессе в большей степени может быть связано с активацией гипоталамо-гипофизарной системы, активным выбросом гонадолиберина и, соответственно, ЛГ [16]. Аналогичные изменения уровня тестостерона наблюдались при экспериментальном модулировании стресса, связанного с повышением температуры окружающей среды [19]. В дальнейшем к этому процессу подключается симпатико-адреналовое звено (механизмы срочной адаптации), активные вещества которого оказывают ингибирующее действие на секрецию тестостерона [23]. При включении адренкортикального звена рецепторы на клетках Лейдига, где синтезируется тестостерон, как наиболее подверженные воздействию глюкокортикоидов, блокируются [25]. В то же время АКТГ, оказывающий стимулирующий эффект на нейроны, секретирующие гонадолиберин, способствует усиленной продукции гонадотропинов. В связи с этим наблюдается парадоксальная картина – на фоне повышения в крови ЛГ происходит дальнейшее существенное снижение уровня тестостерона [28]. Аналогичные реакции в ГГГС происходят и у человека. Наблюдения показали, что у мужчин продолжительные физические тренировки или нагрузки во время военной подготовки увеличивают уровень кор-

тизола при неизменном ЛГ с одновременным снижением тестостерона [7].

При модулировании стрессового состояния со сниженной физической нагрузкой (иммобилизация) снижение секреции тестостерона происходит по иному патогенетическому пути. В этом случае кортиколиберин блокирует люлибериновые клетки, что, соответственно, приводит к ингибированию синтеза ЛГ и тестостерона [31].

Одним из возможных механизмов снижения уровня тестостерона, не связанным с секрецией гонадотропинов, считается сдвиг метаболизма в сторону катаболических процессов над анаболическими в результате гиперсекреции кортизола [17].

**Прогестерон.** Функциональная роль прогестерона распространяется далеко за пределы регуляции системы репродукции. Он относится к так называемой группе гормонов-нейростероидов, которые принимают непосредственное участие в функционировании и биосинтезе различных мозговых структур (гипоталамус, гипофиз, мозжечок и другие отделы). Они, являясь агонистами  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и связываясь с ее рецепторами в структурах мозга, могут проявлять как седативные качества, так и противоположный эффект. Эффекторное действие прогестерона и его производных также проявляется во влиянии на когнитивную функцию, память, эмоции, антиноцицептивный ответ [8].

Прогестерон способен взаимодействовать не только с собственными рецепторами, но и рецепторами других гормонов, оказывая стимулирующий либо ингибирующий эффект. Так, известна роль его в блокировании действия кортикостероидов [21].

При стрессе, на начальных этапах, синтез прогестерона активируется посредством АКТГ, к которому есть специфические рецепторы [15]. Также большой вклад в стимулирование его секреции вносят половые стероидные гормоны тестикулярного происхождения либо надпочечникового (эстрадиол), который обеспечивает рецептивность клеток к прогестерону, индуцируя их экспрессию [12].

**Эстрогены,** как и другие стероидные гормоны, имеют многогранное значение в жизнедеятельности организма. Помимо непосредственного участия в функционировании системы репродукции, они обладают неспецифическим антистрессорным действием.

Эстрадиол оказывает модулирующий эффект на секрецию стресс-гормонов. При стрессе именно эстрогены, а не андрогены наиболее реактивны. Показана прямая зависимость уровня эстрадиола с увеличением

кортизола на начальных этапах развития стресса, что является одним из механизмов для реализации нейропротекторного эффекта. При этом повышение содержания эстрадиола тормозит чрезмерный выброс кортизола. Однако дальнейшее воздействие стрессовых факторов и, соответственно, гиперсекреция кортизола блокирует образование эстрадиола [3]. Также выявлена аналогичная зависимость секреции других стресс-гормонов от эстрадиола [1, 2].

Таким образом, гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси эндокринной регуляции, помимо своего основного предназначения, заключающегося в обеспечении функционирования системы репродукции, играют важнейшую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды и адаптации организма.

**Тиреоидные гормоны (тироксин –  $T_4$ , трийодтиронин –  $T_3$ )** вызывают в организме многообразные физиологические эффекты. Они необходимы для обеспечения процессов роста и развития организма, дифференцировки тканей, регуляции обмена веществ и энергии, поддержания определенного уровня активности функциональных систем организма, развития адаптационных реакций

Одним из важнейших эффектов тиреоидных гормонов лежит их способность оказывать перmissive (разрешающее) действие в отношении чувствительности тканей организма к действию катехоламинов, т.е.  $T_3$  и  $T_4$  повышают чувствительность адренорецепторов к норадреналину и адреналину и увеличивают плотность некоторых адренорецепторов на поверхности клеток [8].

Изменения в тиреоидной системе регуляции тесно взаимосвязаны с адреналовым, гонадным звеньями. Вероятной причиной этого является наличие общих центральных механизмов регуляции. Функции тиреоидной, адреналовой и половой систем регулируются тропными гормонами передней доли гипофиза. Однако тиреотропин-рилизинг гормон (ТРГ, тиролиберин) гипоталамуса является не только стимулятором тиреотропного гормона (ТТГ), но и АКТГ, гонадотропных гормонов, пролактина гипофиза. Предполагается, что ТРГ может выполнять функцию своеобразного универсального регулятора тропных клеток передней доли гипофиза [18].

Состояния, связанные с изменениями в активности регуляторных стрессорных систем (при остром или хроническом стрессе, посттравматических стрессовых расстройствах, изменениях физической нагрузки), влияют и на функционирование

гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси эндокринной регуляции [11].

В системе краткосрочной адаптации серотонин оказывает ингибирующий эффект на секрецию тиролиберина, и, соответственно, тиреотропного гормона, а норадреналин оказывает стимулирующее воздействие. В свою очередь, тиреоидные гормоны снижают выработку серотонина и норадреналина. С другой стороны, увеличение концентрации АКТГ, активация секреции кортизола (вещества долговременной адаптации) при психотравмирующей ситуации приводят к снижению выработки гормонов щитовидной железы, в частности тироксина [27].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что в механизмах регуляции гомеостаза организма для обеспечения адаптации в ответ на стрессорные воздействия, изменения гормональной секреции представляют собой своеобразный каскад тесно взаимосвязанных реакций. Дисфункция в каком-либо звене требует включения резервных возможностей организма. Выяснение этих механизмов и их роли в патогенезе вызываемых нарушений – фундаментальная проблема биомедицинских исследований. Ее решение позволит совершенствовать способы профилактики и лечения заболеваний, в развитии которых стрессорный фактор играет определенную роль. Разработка и дополнительное использование препаратов, активирующих адаптацию к действию повреждающих факторов, значительно повысят эффективность основных терапевтических мероприятий при лечении этих заболеваний. Применение этих средств обеспечит эффект, приближенный к естественному, благоприятному течению заболевания.

#### Список литературы/References

1. Adachi S., Mochiduki A., Nemoto H., Sun B., Matsumoto H., Inoue K. Estrogen suppresses the stress response of prolactin-releasing peptide-producing cells // *Neuroscience Letters*. – 2005. – Vol. 380, Iss. 3. – P. 311–315.
2. Ariza-Traslaviña G.A., Franci C.R. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats // *Brain Research* – 2011. – Vol. 1421. – P. 11–19.
3. Baker L.D., Asthana S., Cholerton B.A., Wilkinson C.W., Plymate S.R., Green P.S., Merriam G.R., Fishel M.A., Watson G.S., Cherrier M.M., Kletke M.L., Mehta P.D., Craft S. Cognitive response to estradiol in postmenopausal women is modified by high cortisol // *Neurobiology of Aging*. – 2012. – Vol. 33, Iss. 4. – P. e9–e20.
4. Ben-Jonathan N. Prolactin (PRL) // *Encyclopedia of Hormones*. Ed. by H.L. Henry, A.W. Norman. – USA: Academic Press, 2003. – P. 263–269.
5. Cameron J.L. Stress and Reproduction // *Encyclopedia of Hormones*. Ed. by H.L. Henry, A.W. Norman. – USA: Academic Press, 2003. – P. 433–438.

6. Charlet A., Lasbennes F., Darbon P., Poisbeau P. Fast non-genomic effects of progesterone-derived neurosteroids on nociceptive thresholds and pain symptoms // *Pain*. – 2008. – Vol. 139, Iss. 3. – P. 603–609.
7. Daly W., Seegers C.A., Rubin D.A., Dobridge J.D., Hackney A.C. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise // *Eur J Appl Physiol*. – 2005. – Vol. 93, Iss. 4. – P. 375–380.
8. Daza F.J., Parrilla R., Martín-Requero A. Influence of thyroid status on hepatic alpha 1-adrenoreceptor responsiveness // *Am J Physiol*. – 1997. – Iss. 6, Pt 1. – P. E1065–E1072.
9. Gray M., Bingham B., Viau V. A comparison of two repeated restraint stress paradigms on hypothalamic-pituitary-adrenal axis habituation, gonadal status and central neuropeptide expression in adult male rats // *J Neuroendocrinol*. – 2010. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 92–101.
10. Greeley G.H., Kizer J.S. Evidence for adrenal involvement in the modulatory role of prolactin in luteinizing hormone secretion in the male rat // *Endocrinology*. – 1979. – Vol. 104, Iss. 4. – P. 948–953.
11. Joffe R.T., Sokolov S.T. Thyroid hormones, the brain, and affective disorders // *J. Crit. Rev. Neurobiol*. – 1994. – Vol. 8, Iss. 2. – P. 45–63.
12. Kalil B., Leite C.M., Carvalho-Lima M., Anselmo-Franci J.A. Role of sex steroids in progesterone and corticosterone response to acute restraint stress in rats: sex differences // *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*. – 2013. – Vol. 16, № 4. – P. 452–460.
13. Kalliomäki M., Pertovaara A., Brandt A., Wei H., Pietilä P., Kalmari J., Xu M., Kalso E., Panula P. Prolactin-releasing peptide affects pain, allodynia and autonomic reflexes through medullary mechanisms // *Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 412–424.
14. López-Calderón A., Ariznavarreta C., Calderón M.D., Tresguerres J.A., Gonzalez-Quijano M.I. Role of the adrenal cortex in chronic stress-induced inhibition of prolactin secretion in male rats // *J Endocrinol*. – 1989. – Vol. 120, Iss. 2. – P. 269–273.
15. Manna P.R., Jo Y., Stocco D.M. Regulation of Leydig cell steroidogenesis by extracellular signal-regulated kinase 1/2: role of protein kinase A and protein kinase C signaling // *J Endocrinol*. – 2007. – Vol. 193. – P. 53–63.
16. Martín A.I., Fernández-Ruiz J., López-Calderón A. Effects of catecholamine synthesis inhibitors and adrenergic receptor antagonists on restraint-induced LH release // *J Endocrinol*. – 1995. – Vol. 144, Iss. 3. – P. 511–515.
17. McEwen B.S., Wingfield J.C. Allostasis and Allostatic Load // *Encyclopedia of Stress (Second Edition)*. Ed. by G. Fink. – USA: Academic Press: Academic Press, 2007. – P. 135–141.
18. McLay R., Pan W., Kastin A.J. Effects of peptides on animal and human behavior: a review of studies published in the first twenty years of the journal *Peptides* // *Peptides*. – 2001. – Vol. 22, Iss. 12. – P. 2181–2255.
19. Miura M., Sasagawa I., Suzuki Y., Nakada T., Fujii J. Apoptosis and expression of apoptosis-related genes in the mouse testis following heat exposure // *Fertil Steril*. – 2002. – Vol. 77, Iss. 4. – P. 787–793.
20. Ohiwa N., Chang H., Saito T., Onaka T., Fujikawa T., Soya H. Possible inhibitory role of prolactin-releasing peptide for ACTH release associated with running stress // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2007. – Vol. 292. – P. R497–504.
21. Pedersen S.B., Kristensen K., Richelsen B. Anti-glucocorticoid effects of progesterone in vivo on rat adipose tissue metabolism // *Steroids*. – 2003. – Vol. 68, Iss. 6. – P. 543–50.
22. Ramalho M.J., Reis L.C., Antunes-Rodrigues J., Nonaka K.O., De Castro e Silva E. Reduced prolactin release during immobilization stress in thyrotoxic rats: role of the central serotonergic system // *Horm Metab Res*. – 1995. – Vol. 27, Iss. 3. – P. 121–125.
23. Rivier C. Inhibitory effect of neurogenic and immune stressors on testosterone secretion in rats // *Neuroimmunomodulation*. – 2002. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 17–29.
24. Sankar B.R., Maran R.R., Sivakumar R., Govindarajulu P., Balasubramanian K. Chronic administration of corticosterone impairs LH signal transduction and steroidogenesis in rat Leydig cells // *J Steroid Biochem*. – 2000. – Vol. 72, Iss. 3–4. – P. 155–162.
25. Sasagawa I., Yazawa H., Suzuki Y., Nakada T. Stress and testicular germ cell apoptosis // *Arch Androl*. – 2001. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 211–216.
26. Selye H. *Stress without distress*. – Philadelphia, USA: Lippincott, 1974. – 171 p.
27. Tafet G.E., Bernardini R. Psychoneuroendocrinological links between chronic stress and depression // *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 27, Iss. 6. – P. 893–903.
28. Turner A.I., Canny B.J., Hobbs R.J., Bond J.D., Clarke I.J., Tilbrook A.J. Influence of sex and gonadal status of sheep on cortisol secretion in response to ACTH and on cortisol and LH secretion in response to stress: importance of different stressors // *J Endocrinol*. – 2002. – Vol. 173, Iss. 1. – P. 113–122.
29. Viau V., Meaney M.J. Alpha 1 adrenoreceptors mediate the stimulatory effects of oestrogen on stress-related hypothalamic-pituitary-adrenal activity in the female rat // *J Neuroendocrinol*. – 2004. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 72–78.
30. Vigas M., Celko J., Koska J. Role of body temperature in exercise-induced growth hormone and prolactin release in non-trained and physically fit subjects // *Endocr Regul*. – 2000. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 175–180.
31. Yilmaz F.Sh. Effect of immobilization stress on gonadotropic hormones and gonadal steroid hormones // *Zh Evol Biokhim Fiziol*. – 2003. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 226–228.

#### Рецензенты:

Марченко А.А., д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия им С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;

Корчин В.И., д.м.н., профессор, академик РАЕН, Ханты-Мансийская государственная академия, г. Ханты-Мансийск.

Работа поступила в редакцию 30.10.2014.

(<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                    | 12. Психологические науки       |
| 2. Биологические науки            | 13. Сельскохозяйственные науки  |
| 3. Ветеринарные науки             | 14. Социологические науки       |
| 4. Географические науки           | 15. Технические науки           |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки      |
| 6. Искусствоведение               | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки             | 18. Филологические науки        |
| 8. Культурология                  | 19. Философские науки           |
| 9. Медицинские науки              | 20. Химические науки            |
| 10. Педагогические науки          | 21. Экономические науки         |
| 11. Политические науки            | 22. Юридические науки           |

**При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.**

- 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 непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

*Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.*

- 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
<b>А</b>	A	<b>З</b>	Z	<b>П</b>	P	<b>Ч</b>	CH
<b>Б</b>	B	<b>И</b>	I	<b>Р</b>	R	<b>Ш</b>	SH
<b>В</b>	V	<b>Й</b>	Y	<b>С</b>	S	<b>Щ</b>	SCH
<b>Г</b>	G	<b>К</b>	K	<b>Т</b>	T	<b>Ъ, Ъ</b>	опускается
<b>Д</b>	D	<b>Л</b>	L	<b>У</b>	U	<b>Ы</b>	Y
<b>Е</b>	E	<b>М</b>	M	<b>Ф</b>	F	<b>Э</b>	E
<b>Ё</b>	E	<b>Н</b>	N	<b>Х</b>	KH	<b>Ю</b>	YU
<b>Ж</b>	ZH	<b>О</b>	O	<b>Ц</b>	TS	<b>Я</b>	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

- 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.

- 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.

- 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.

- 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](mailto: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 одновременно 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 неправомерного 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 мысли 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****<sup>1</sup>Шварц Ю.Г., <sup>1</sup>Артанова Е.Л., <sup>1</sup>Салеева Е.В., <sup>1</sup>Соколов И.М.**

*<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава 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 – инсульта 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****<sup>1</sup>Shvarts Y.G., <sup>1</sup>Artanova E.L., <sup>1</sup>Saleeva E.V., <sup>1</sup>Sokolov I.M.**

*<sup>1</sup>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 приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»  
(Примеры оформления ссылок и приставных 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. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. 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.У. 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.

Марьянских 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.], 2005/2007. 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.asp?nomers=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 приставных 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](http://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 vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya 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: Friksionnye 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 наименования 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:

Taganrogskiĭ 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 ВИНТИ 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 нее 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 ВИНТИ.

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.

Примеры, 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&PHPSESID=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 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. Geterotsykl. 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](http://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 uchennykh, 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 vrozozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya 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: Friksionnye 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 ВИНТИ 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**;

**5700 руб.** – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

**6700 руб.** – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

**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 – **6700 руб.** при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию.

**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 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

**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](mailto: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. Николаямская, 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](mailto: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

<b>Информация об оплате</b> способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
<b>Сканкопия</b> платежного документа об оплате	
<b>ФИО получателя</b> полностью	
<b>Адрес для высылки заказной корреспонденции</b> индекс обязательно	
<b>ФИО полностью первого автора</b> запрашиваемой работы	
<b>Название публикации</b>	
<b>Название журнала, номер и год</b>	
<b>Место работы</b>	
<b>Должность</b>	
<b>Ученая степень, звание</b>	
<b>Телефон</b> указать код города	
<b>E-mail</b>	

Образец заполнения платежного поручения:

<b>Получатель</b> ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
	<b>Банк получателя</b>	БИК
Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	к/с	30101810500000000649

### 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](mailto:stukova@rae.ru)) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.