

# Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ  
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Сентябрь-октябрь 2013 **5** (83)

## Учредители:

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Научно-исследовательский Институт медицинских проблем Севера СО РАМН

## Главный редактор

д.м.н., профессор И.П. Артюхов

## Зам. главного редактора:

д.м.н., профессор М.М. Петрова

д.м.н., профессор Л.М. Куртасова

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В.М. Крутовский, П.И. Мажаров, Р.К. Пикок, П.Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

С июля 2007 года журнал «Сибирское медицинское обозрение» включен в «Перечень изданий ВАК в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук».

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-12037 от 11 марта 2002 г.

## Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. (391) 220-11-73, факс (391) 223-78-35

E-mail: [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru), [sibmed-obozenie@yandex.ru](mailto:sibmed-obozenie@yandex.ru)

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:  
Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка ООО «Издательский дом «Новый Енисей»

Тел.(391) 291-62-52, e-mail: [novenisey@mail.ru](mailto:novenisey@mail.ru)

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Тел./факс (391) 235-04-89

Подписано в печать 23.10.2013 г. Формат 60+84/8, п.л. 9,5.

Печать офсетная. Заказ № 897. Тираж 1000 экз.

Фотография на 1-й стр. обложки А.В. Мищенко.

## Редакционная коллегия:

В.В. Алямовский д.м.н., профессор  
Ю.С. Винник д.м.н., профессор  
М.Ю. Галактионова д.м.н., доцент  
А.И. Грицан д.м.н., профессор  
Н.А. Горбач д.м.н., профессор  
И.В. Демко д.м.н., доцент  
Н.А. Ильенкова д.м.н., профессор  
В.И. Кудашов д.ф.н., профессор  
В.Т. Манчук член-корр. РАМН  
Н.Н. Медведева д.м.н., профессор  
Л.А. Михайлова д.б.н., профессор  
С.В. Прокопенко д.м.н., профессор  
В.И. Прохоренков д.м.н., профессор  
А.Б. Салмина д.м.н., профессор  
П.А. Самотесов д.м.н., профессор  
В.А. Шульман д.м.н., профессор  
А.В. Шульмин к.м.н., доцент  
В.Б. Цхай д.м.н., профессор

## Редакционный совет

Ачкасов Е.Е. (Москва) – д.м.н., профессор  
Воевода М.И. (Новосибирск) – член-корр. РАМН  
Калиниченко А.В. (Новосибирск) – д.м.н., профессор  
Карпов Р. С. (Томск) – акад. РАМН  
Каспаров Э.В. (Красноярск) – д.м.н., профессор  
Куимов А.Д. (Новосибирск) – д.м.н., профессор  
Левицкий Е.Ф. (Томск) – д.м.н., профессор  
Маринкин И.О. (Новосибирск) – д.м.н., профессор  
Модестов А.А. (Москва) – д.м.н., профессор  
Марков В.А. (Томск) – д.м.н., профессор  
Новиков А.И. (Омск) – д.м.н., профессор  
Оганов Р.Г. (Москва) – акад. РАМН  
Подзолков В.П. (Москва) – акад. РАМН  
Подкорытов А.В. (Красноярск) – д.м.н.  
Пузин С.Н. (Москва) – акад. РАМН  
Пузырев В.П. (Томск) – акад. РАМН  
Разумов А.Н. (Москва) – акад. РАМН  
Шпрах В.В. (Иркутск) – д.м.н., профессор

Siberian medical review

## СОДЕРЖАНИЕ

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Кувачева Н. В., Моргун А. В., Хилажева Е. Д., Малиновская Н. А., Горина Я. В., Пожиленкова Е. А., Фролова О. В., Труфанова Л. В., Мартынова Г. П., Салмина А. Б. Формирование инфламасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток. ....	3
Замай Т. Н., Замай С. С., Борисов А. Г., Савченко А. А., Замай Г. С., Коловская О. С., Замай А. С., Мезько В. С. Микрофлюидные устройства в диагностике онкологических заболеваний. ....	10
Зуков Р. А. Эпидемиологические особенности и факторы риска почечно-клеточного рака. ....	15

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Язуина Н. А., Черепанов С. М., Комлева Ю. К., Хилажева Е. Д., Фролова О. В., Лалетин Д. И., Говорина Ю. Б., Замай А. С., Ронгова К. В., Кувачева Н. В., Моргун А. В., Петрова М. М., Салмина А. Б. Влияние стресса раннего периода жизни на поведение, нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга крыс. ....	22
Казанбаев Р. Т., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Эффективность применения соединений хитозана при экспериментальном дерматите, вызванном солями никеля и кобальта. ....	27
Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Царенок С. Ю. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных гипертонической болезнью, коморбидной с хронической обструктивной болезнью легких. ....	30
Яхонтов Д. А., Коростелева Е. В. Поражение коронарных артерий, структурно-функциональное состояние миокарда и уровень мозгового натрийуретического пептида у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. ....	34
Булыгин В. Г., Дугарев В. А., Булыгин Г. В. Структурно-метаболические параметры ткани печени и показатели системы гемостаза у детей при хроническом гепатите В. ....	38
Куртасова Л. М., Шмигт А. Р. Ферментный профиль лимфоцитов крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. ....	43

### АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Значение конституциональных особенностей больных ранними формами сифилиса в формировании серорезистентности. ....	47
--	----

### ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

Наркевич А. Н., Корецкая Н. М., Виноградов К. А., Наркевич А. А. Влияние факторов, связанных с профессиональной деятельностью, на риск развития туберкулеза легких. ....	49
Морзык А. В., Пузырева Л. В. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции на территории Омской области. ....	52
Мазур Ю. Е., Ильенкова Н. А., Чукунов В. В., Дорошенко Ж. В., Соловьева Н. А., Борисова М. В., Прокопцева Н. Л., Нейман Е. Г., Шитьковская Е. П. Анализ факторов, мотивирующих к началу потребления табака среди детей и подростков в городе Красноярске. ....	56
Терскова Н. В., Николаева А. И., Вахрушев С. Г., Сибатян А. С. Загрязнение атмосферного воздуха как фактор риска гипертрофии глоточной миндалины. ....	59

### ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Козлов Е. В., [Полицарпов Л. С.], Петрова М. М., Деревянных Е. В. Системное артериальное давление в легочном стволе и вариабельность суточного мониторинга артериального давления у лиц мужского пола при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии. ....	64
Грицан А. И., Гайгольник Д. В., Беляев К. Ю., Черданцев Д. В., Грицан Г. В. Оценка эффективности интенсивной терапии больных деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких. ....	69
Трифоненко А. Е. Результаты комплексного лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. ....	75
Аксарин А. А., Копейка С. М. Хирургическое лечение рака лёгкого у больных молодого возраста. ....	79

### СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Гаврилюк Д. В., Дыхно Ю. А., Хлебникова Ф. Б. Редкая локализация меланомы. ....	82
Егорова А. Т., Маисеенко Д. А., Глебова Т. К. Анапластическая крупноклеточная лимфома у беременной женщины. ....	84
Винник Ю. С., Кочетова Л. В., Зюзюкина А. В., Вдовенко П. А., Бичурина Т. Б., Крутикова Л. Ю. Тотальное поражение тонкой кишки лейомиосаркомой, осложненное тонкокишечной инвагинацией. ....	86

### МЕНЕДЖМЕНТ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Харьков Е. И., Давыдов Е. Л. Проблемы информационного обмена между пациентами пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией и медицинскими работниками. ....	88
--	----

### ВУЗОВСКАЯ ПЕДАГОГИКА

Чернова А. А., Шестерня П. А., Никулина С. Ю., Верещагина Т. Д., Новожилов В. К. Обучение неотложным состояниям в кардиологии с помощью симуляционного манекена SIMMAN. ....	93
Буянкина Р. Г., Алямовский В. В., Тарасова Н. В. Применение системы качества подготовки выпускников для самооценки деятельности Института стоматологии. ....	97
Чижов Ю. В., Бакшеева С. Л., Корякина О. С., Казанцева Т. В. Сравнительная характеристика некоторых параметров стоматологического здоровья студентов Института стоматологии КрасГМУ по данным профилактического осмотра. ....	101

### ЛЕКЦИИ

Захарова Т. Г. Мастопатия в практике семейного врача. ....	103
--	-----

### СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ

Галактионова М. Ю., Прахин Е. И., Манчук В. Т. Красноярская педиатрическая школа. ....	110
--	-----

# Научные обзоры



© КУВАЧЕВА Н. В., МОРГУН А. В., ХИЛАЖЕВА Е. Д., МАЛИНОВСКАЯ Н. А., ГОРИНА Я. В., ПОЖИЛЕНКОВА Е. А., ФРОЛОВА О. В., ТРУФАНОВА Л. В., МАРТЫНОВА Г. П., САЛМИНА А. Б.

УДК 612.822

## ФОРМИРОВАНИЕ ИНФЛАММАСОМ: НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Н. В. Кувачева, А. В. Моргун, Е. Д. Хилажева, Н. А. Малиновская, Я. В. Горина,

Е. А. Пожиленкова, О. В. Фролова, Л. В. Труфанова, Г. П. Мартынова, А. Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биохимии с курсами

медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. м. н., проф. А. Б. Салмина;

НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель — д. м. н., проф. А. Б. Салмина;

кафедра детских инфекционных болезней, зав. — д. м. н., проф. Г. П. Мартынова.

**Резюме.** В обзоре приведены основные сведения о структуре мультимерных комплексов (инфламмасом), отвечающих за воспалительные реакции в организме, связанные с активацией клеток и секрецией цитокинов. Механизмы формирования и регуляции активности инфламмасом дают представление о влиянии внешних и внутренних медиаторов воспаления на ответную реакцию организма как со стороны иммунной, так и со стороны центральной нервной системы. Особый акцент в обзоре сделан на особенностях экспрессии инфламмасом в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга.

**Ключевые слова:** инфламмасома, провоспалительные цитокины, процессинг и секреция, головной мозг.

Изучение молекулярных механизмов воспаления в последние годы привело к открытию удивительного феномена, регулирующего функциональную активность эффекторных клеток в очаге воспаления — инфламмасомы (inflammasome). Благодаря этому открытию [45], претерпели существенное изменение не только наши представления о молекулярном патогенезе воспаления, но и о регуляции межклеточных взаимодействий в (пато)физиологических условиях.

Специфические аспекты развития нейровоспаления при повреждении клеток головного мозга ишемического или токсического генеза, при нейродегенерации и нарушениях развития головного мозга, как было выяснено сравнительно недавно, в значительной мере обусловлены особенностями формирования инфламмасом в клетках нейрональной и глиальной (астроциты, микроглия) природы. Кроме того, широкий спектр эндогенных индукторов инфламмасом позволяет предполагать, что этим белковым комплексам может принадлежать особая роль в регуляции межклеточных взаимодействий в нейроваскулярной единице головного мозга.

### *Общие представления о формировании и регуляции активности инфламмасом*

Инфламмасома — мультимерный цитозольный белковый комплекс, имеющий сенсорные молекулы, связанные с каспазой 1 через ASC (адапторный белок PYCARD). ASC состоит из двух доменов: пиринового (pyrin domain) и активирующего и усиливающего каспазного (caspase activation and recruitment domain — CARD). Пириновым доменом ASC связан с основанием инфламмасомы,

а посредством CARD белок способствует активации каспазы 1, которая в свою очередь активирует проинтерлейкин 1 $\beta$  и проинтерлейкин 18, участвующие в локальном и системном клеточном ответе [40]. Большинство из описанных инфламмасом, кроме белка ASC, содержат NOD-подобные рецепторы, названные NLRP (NOD-like receptor protein) [18]. Белки этого семейства имеют консервативное строение, и в их составе присутствует несколько функционально различающихся доменов.

Активация каспазы 1 посредством NLRP3 (NACHT-LRR-PYD-containing protein-3) инфламмасомы может быть вызвана стимуляцией бактериальными токсинами, микрокристаллами, такими, как кремний, асбест, моноурат натрия и пирофосфат кальция, и опосредована изменениями в ионном составе и pH цитоплазмы [32, 38, 46]. Показано, что активация NLRP3 инфламмасомы играет важную роль в защите организма против вирусов гриппа [3] и в индукции противоопухолевого иммунитета, особенно в случае гибели опухолевых клеток вследствие химиотерапии [20]. Кроме того, активация инфламмасомы вызывает быструю провоспалительную форму клеточной гибели, называемую пироптозом [48]. В целом, все агенты, способные индуцировать формирование инфламмасом, относятся к патогенетически ассоциированным молекулярным структурам (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярным структурам, связанным с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs). В качестве PAMPs могут выступать бактериальные липополисахариды или вирусная двухцепочечная РНК, примером DAMPs

может служить мочева кислота, АТФ и секретируемые белки теплового шока [36].

Инфламмосомы формируются в разных видах клеток: макрофагах, нейтрофилах, моноцитах и микроглии (миелоидных клетках) [17], кроме того белки семейства NLR, входящие в состав инфламмосомных комплексов, экспрессируются в астроцитах, олигодендроцитах и нейронах [53, 60].

Формированию инфламмосомы предшествует активация специализированных клеточных механизмов, прежде всего, рецепторов семейства TLR (табл. 1) [7, 8, 9, 37].

Также существуют инфламмосомоподобные комплексы, т.н. нестандартные (неканонические) инфламмосомы, содержащие NLRP3, каспазу 1 и 11, а также мало изученные инфламмосомы, содержащие дектин 1, MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1), ASC и каспазу 8 [40]. В отдельную группу выделяют AIM2 (absent in melanoma 2) инфламмосомы, не содержащие белков семейства NLR и, следовательно, имеющие отличные от остальных инфламмосом пути регуляции их активности [52].

Посредством активации инфламмосом реализуется секреция клетками интерлейкина (IL) 1, IL-18, IL-33. Прежде всего, инфламмосомы регулируют активность каспазы 1, которая участвует в процессинге и высвобождении IL-1 $\beta$ , входящего, наряду с IL-1 $\alpha$  и IL-1Ra, в систему интерлейкина

1 – основного провоспалительного цитокина. IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , в основном, продуцируются стимулированными моноцитами и макрофагами и, в меньшей степени, некоторыми другими типами клеток, включая нейтрофилы, кератиноциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, лимфоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты [14].

Для высвобождения IL-1 $\beta$  из макрофагов необходимы два сигнала: во-первых, активация TLR, приводящая к транскрипции и трансляции про IL-1 $\beta$ , а во-вторых, NLR-индуцирующие процессинг и высвобождение IL-1 $\beta$  через каспазу 1-зависимый механизм [5]. Однако, например, изолированные первичные человеческие моноциты высвобождают IL-1 $\beta$  после однократной стимуляции TLR4- или TLR2-лигандами. Это позволяет предположить, что секреция IL-1 $\beta$  по-разному регулируется в моноцитах и макрофагах [50]. Расщепление IL-1 $\alpha$  не опосредовано каспазой 1, однако его секреция регулируется активностью этого фермента [35]. Про IL-1 $\beta$  также может быть расщеплен во внеклеточной среде различными воспалительными протеазами для получения активного IL-1 $\beta$  [16]. Активирующее влияние на высвобождение IL-1 $\beta$  макрофагами и нейтрофилами оказывает активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B влияет на каспазу 1-зависимый процессинг IL-1 $\beta$  в макрофагах путем повышения экспрессии антиапоптотических генов, тогда как в нейтрофилах секреция IL-1 $\beta$

Таблица 1

### Активаторы процесса формирования инфламмосом

Вид рецептора	Экспрессирующие клетки	Активаторы	
Toll-like receptors (TLR)	TLR1	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты	Триациллипептиды
	TLR2	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки	Гликопептиды, липопротеины, липопептиды, липотейхоевая кислота, пептидогликан, зимозан
	TLR3	Дендритные клетки, В-лимфоциты	Двухцепочечная РНК, поли I:C
	TLR4	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, эпителий кишечника	Липополисахариды, белки теплового шока, фибриноген, гепарансульфатные фрагменты, гиалуроновая кислота
	TLR5	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, эпителий кишечника	Флагеллин
	TLR6	Моноциты, макрофаги, тучные клетки, В-лимфоциты	Диациллипептиды
	TLR7	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты	Имидазохиолин, локсорбин (аналог гуанозина), бропиримин, одноцепочечная РНК
	TLR8	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки	Одноцепочечная РНК
	TLR9	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты	Неметилированные участки CpG ДНК
	TLR11	Моноциты, макрофаги, клетки печени, почки, эпителий мочевого пузыря	Профилин
	TLR12	Нейроны, дендритные клетки, макрофаги	Профилин
	TLR13	Моноциты, макрофаги, дендритные клетки	Бактериальная рибосомальная РНК с последовательностью CGGAAAGACC
	Retinoic acid-inducible gene I-like receptors (RLR)	RIG-1	Макрофаги, эпителиальные клетки легких, дендритные клетки
MDA-5			
LGP2			
C-type lectin receptors (CLR)	Макрофаги, дендритные клетки	Гликопептиды, липополисахариды	
Nod-like receptors (NLR)	NOD1, NOD2	Макрофаги, дендритные клетки, моноциты	Гликопептиды

не зависит от каспазы 1, а зависит от сериновых протеаз, чья активность подавляется NF- $\kappa$ B-индуцированными генными продуктами [22]. Сериновые протеазы нейтрофилов, такие как протеиназа 3 и эластаза, а также тучных клеток, такие как химаза, играют важную роль в каспаза 1-независимом процессинге про IL-1 $\beta$  в экспериментальных моделях артрита и перитонита [25, 33].

IL-1Ra является мономерным гликозилированным белком, который продуцируется моноцитами и другими клетками. Он связывается с рецепторами IL-1 с той же аффинностью, что IL-1, но не вызывает дальнейшего проведения внутриклеточного сигнала [4, 6]. Таким образом, IL-1Ra выступает в качестве ингибитора и, по-видимому, является важным физиологическим регулятором экспрессии IL-1 [1]. Роль IL-1Ra в регулировании эффектов IL-1 была четко продемонстрирована у мышей, лишенных IL-1Ra, у которых наблюдалась чрезмерная воспалительная реакция и развивались спонтанное воспаление суставов и васкулит. Возникновение аутоиммунных проявлений у детей с недостаточностью системы IL-1Ra также подтверждает ключевую регулируемую роль этого антагониста [19].

Регуляция (увеличение или подавление) активности инфламмасом осуществляется через внеклеточные и внутриклеточные механизмы (табл. 2) Внеклеточная положительная регуляция активности может осуществляться через цитокиновые рецепторы, которые запускают

транскрипцию NLRP3 и таким образом влияют на восприимчивость иммунных клеток к триггерам инфламмасом. Кроме того, транскрипция NLRP3 может запускаться деубиквитинированием NLRP3, которое возникает только в ответ на стимуляцию PRR (pattern-recognition receptor), возможно, с привлечением продукции активных форм кислорода [34].

Некоторые молекулы, такие как  $\beta$ -амилоид, могут индуцировать NLRP3 через активацию TLR и NLRP3 инфламмасомную активацию, при этом ответная реакция на индукцию может быть значительно увеличена активацией рецепторов цитокинов и дополнительными стимуляторами. Эти механизмы могут иметь большое значение в определении величины воспалительной реакции на сигналы опасности. С другой стороны, генетические различия, которые влияют на порог активации инфламмасом, могут способствовать развитию хронических воспалительных или аутоиммунных заболеваний [26].

Подавление активности инфламмасом может осуществляться по типу отрицательной обратной связи, например, при действии лиганда CD40, экспрессированного на Т-клетках-эффекторах и клетках памяти, имеющих на поверхности CD4<sup>+</sup> [24]. Кроме того, активность NLRP3 снижает интерферон Т-клеток через активацию индукцибельной синтазы оксида азота (оксид азота нитрозирует NLRP3 и тем самым ингибирует его активность). Также на подавление активности инфламмасом влияет интерферон, который может уменьшить уровень IL-1 $\beta$  и IL-18 на двух уровнях. Во-первых, интерферон ингибирует продукцию про-IL 1 $\beta$  и про-IL-18 и, во-вторых, подавляет расщепление проформ этих цитокинов [23].

К внутриклеточным регуляторам активности инфламмасом относятся механизмы, связанные, в первую очередь, с уровнем ионов калия и кальция. Эти механизмы могут активироваться при проникновении стрессирующих агентов, таких как бактериальные токсины, внутрь клетки при повреждении или недостаточной активности фагоцитоза. Активация NLRP1B и NLRP3 инфламмасом зависит от низкой концентрации калия внутри клетки, которая способствует сборке субъединиц ASC. Кроме того, высокий уровень внеклеточного калия может блокировать высвобождение IL-1 $\beta$  после образования NLRC4 и AIM2 инфламмасом, что свидетельствует о низком внутриклеточном уровне ионов калия, который также может потребоваться для активации этих инфламмасом. При этом для блокировки образования NLRC4 и AIM2 инфламмасом требуется большая концентрация калия, чем для блокирования образования NLRP3 инфламмасом [40]. Агонистом NLRP3 инфламмасом выступает внеклеточный АТФ, который связывается с рецептором P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>, что вызывает

Таблица 2

### Основные регуляторы активности инфламмасом [13 с модификациями]

№ п/п		Регуляторы активности
Активаторы		
1	Внутренние	АТФ Холестерин Глюкоза $\beta$ -амилоид Урат натрия Гиалуронат
2	Внешние	Алюминий Асбест Кремний Частицы сплавов УФ-лучи Кожные раздражители
3	Патогенные	Бактериальные Вирусные Грибковые Протозойные
4	Фармакологические модуляторы	Изостеариновая кислота [57] Пальмитиновая кислота [12]
Ингибиторы		
5	Эндогенные	Аутокринные (POP1, каспаза-12, септин B2, NLRP10, пирин) Паракринные (CD4 эффектор и Т-клетки памяти)
6	Экзогенные	Паракринные (Yops, ESX-1, Zmp1, ExoU, mviN, ripA) Вирусные (Serp2, CtmA, B13R, M013, gp013L, p35, NS1)
7	Фармакологические модуляторы	Fc11a-2 [44] Эпигаллокатехин-3-галлат [15] Глибенкламид [39]

отток калия и образование паннексиновых каналов, через которые возможно проникновение в клетку внеклеточных регуляторов активности инфламмасом [43].

Также на активацию NLRP3 инфламмасом оказывает влияние осмотическое давление. В клетках со сниженной концентрацией калия и хлора возникает дегидратация, в ответ на которую происходит мобилизация ионов кальция, имеющих среди прочих мишеней и TGF- $\beta$ -активированную киназу 1, которая ведет к деубиквитинированию NLRP3 [10]. Кроме того, изменение концентрации внеклеточного кальция приводит к снижению уровня циклического АМФ (цАМФ) через ингибирование аденилатциклазы и увеличению цитоплазматической концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  через активацию фосфолипазы С и продукцию кальций-мобилизующих вторичных посредников. Роль цАМФ в активации инфламмасом остается неясной: так в одном исследовании показано, что цАМФ может непосредственно ингибировать NLRP3, в то время как другие исследователи сообщили, что уровень цАМФ не имел прямого влияния на активацию инфламмасом [41, 51].

Окислительно-восстановительное состояние является еще одним важным показателем жизнеспособности клеток, и многие сигнальные пути находятся под влиянием изменений окислительно-восстановительных процессов. Активные формы кислорода участвуют в нескольких путях активации NLRP3 инфламмасом, при этом сопутствующие изменения в процессе аутофагии могут стимулировать либо подавлять апоптоз [21]. В целом, сама аутофагия является негативным регулятором активности инфламмасом и высвобождения IL-1 $\beta$ : мыши, с дефицитом белка autophagy-related protein 16-1 (ATG16L1) – важнейшего компонента аутофагии – имеют более высокий уровень IL-1 $\beta$  в ответ на стимуляцию, что означает ограничение аутофагии активацией или высвобождением IL-1 $\beta$ . Одна из гипотез регулирования активности инфламмасом предполагает, что аутофагия участвует в удалении убиквитирующих инфламмасом или про-IL-1 $\beta$  [29, 54]. Дополнительный механизм регуляции может быть связан с удалением поврежденных митохондрий и предотвращением выброса митохондриальных активных форм кислорода и мтДНК в цитоплазму, что ограничивает формирование NLRP3 инфламмасом [59].

Формирование инфламмасом достаточно хорошо изучено при воспалительных процессах, реализации иммунного ответа, инсулинорезистентности [30, 42]. Вместе с тем, особого внимания заслуживает роль этого феномена в реализации (пато)физиологических процессов в центральной нервной системе.

#### *Инфламмасомы в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга*

Нейроваскулярная единица головного мозга представляет собой систему взаимодействующих и регулирующих активность друг друга клеток (нейроны, астроциты, эндотелиоциты, перициты, и, по представлениям ряда

авторов – микроглия), чье функционирование определяет такие основополагающие процессы, как нейрон-глиальное метаболическое сопряжение, глиоваскулярный контроль, формирование нейрогенного микроокружения, регуляция проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Вместе с тем, именно нейроваскулярная единица является «плацдармом», в пределах которого реализуются основные события, определяющие повреждение клеток при ишемии, нарушениях развития мозга, хронической нейродегенерации, нейровоспалении. В связи с этим логично предполагать, что экспрессия белков-компонентов инфламмасом и их сборка в активный ансамбль может лежать в основе патогенеза широкого круга заболеваний центральной нервной системы.

Изучение белков-компонентов инфламмасом показало, что в мозге обнаружена экспрессия белков семейства NLP (NOD1, 3 и 4, NLRP1, 2, 3, 11, 14, а также NAIP), ASC. Кроме того, клетками мозга экспрессируются, преимущественно, три вида каспаз (CAS1, CAS4, CAS5). Наиболее выраженной активностью обладают NLRP1 и NLRP3 инфламмасомы, а IPAF тип инфламмасом требует присутствия дополнительных активаторов, таких как наличие TLRs [58]. Исследование инфламмасом, проведенное в отдельных популяциях клеток нейроваскулярной единицы, выявило, что в астроцитах экспрессируются NLRP1,2,3, в нейронах – NLRP1,3, в микроглии NLRP3 [60]. NLRP2 инфламмасомы астроцитов ассоциированы с рецепторами P2X7 и паннексином-1, следовательно, на регуляцию их активности в первую очередь оказывают влияние концентрации внеклеточной АТФ и ионов калия [49].

Активность инфламмасом ЦНС может варьировать при различных нейродегенеративных заболеваниях, как правило сопряженных с воспалительными процессами. Например, при нейровоспалении, вызванном интоксикацией этанолом, происходит нарушение нейрогенеза. Исследования активности инфламмасом и IL-1 $\beta$  показали, что гиппокампальные нейроны и астроциты экспрессируют значительные количества NLRP1 и NLRP3 при хронической алкоголизации. Применение этанола при культивировании слайс-культур вызывает увеличение количества про- и IL-1 $\beta$ , что и способствует нарушению нейрогенеза. При этом установлено увеличение уровня IL-1 $\beta$  при одновременном увеличении экспрессии белков NLRP1 в астроцитах и нейронах и NLRP3 в астроцитах в слайс-культуре *in vitro* посредством активации NF- $\kappa$ B. Увеличение экспрессии NLRP1 в астроцитах и нейронах, а также NLRP3 в нейронах и микроглии, обнаружено при посмертном исследовании человеческого мозга с алкогольной нейродегенерацией [60]. Активность NLRP1 инфламмасом повышена и у крыс при физиологическом старении, причем эти данные коррелируют с и повышенным содержанием в мозге IL-1 $\beta$  и IL-18 [27].

Необходимо отметить, что регуляция инфламмасомами секреции IL-1 и IL-18 играет важную роль в определении

секреторного фенотипа клеток нейроваскулярной единицы. Известно, что локальная тканевая гиперсекреция IL-1 $\beta$  и IL-18 является компонентом патогенеза нейродегенеративных заболеваний, таких как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, а также нейроинфекций, ВИЧ-ассоциированной деменции [27].

Увеличение количества провоспалительных цитокинов при активации иммунной системы беременной женщины ведет к нарушению развития головного мозга плода. В частности, под действием IL-1 $\beta$  уменьшается количество пролиферирующих прогениторных клеток и индуцируется их способность к дифференцировке, что стимулирует глиогенез и ингибирует нейрогенез [11].

Исследования патогенеза врожденной цитомегаловирусной инфекции в культуре клеток перидитов, астроцитов и эндотелиоцитов мозговых сосудов показало, что наибольший вклад в распространение нейроинфекции вносят перидиты. При этом в них обнаружен более высокий уровень IL-1 $\beta$  и IL-6. Эти цитокины могут запускать каскадные реакции, привлекающие в очаг нейтрофилы, базофилы и Т-клетки, которые в совокупности способствуют распространению нейровоспаления. Поражение головного мозга цитомегаловирусом происходит на ранних стадиях развития, когда гематоэнцефалический барьер сформирован не полностью, при этом происходит нарушение плотных контактов эндотелиоцитов и, как следствие, их функционального взаимодействия с другими компонентами нейроваскулярной единицы [2].

Цитокины принимают участие не только в реализации своих функций при нейровоспалении, но и влияют на развитие нейронов и глиальных клеток, а также на реализацию интегративных функций мозга (обучение, запоминание, социальное распознавание и взаимодействие). Установлено, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-33, IL-18 и IL-1 $\beta$ ) у мышей с аутизмом выше, чем у здоровых, при этом наиболее значимые различия в уровне IL-33 наблюдаются в *Substantia nigra*, содержащей значительные количества микроглии и дофаминергических нейронов. Активность микроглии, являющейся источником этих интерлейкинов в мозге, повышена при аутизме и болезни Паркинсона [31].

Белки инфламмасомного комплекса могут служить мишенями для фармакологических модуляторов, применяемых для купирования нейровоспаления. Одним из путей снижения интенсивности воспаления может служить применение ингибиторов каспазы-1. Так как процессинг IL-1 $\beta$  и IL-18 обеспечивается каспазой-1 при активации инфламмасом, применение ингибиторов каспазы-1 тормозит секрецию интерлейкинов и редуцирует их общий провоспалительный потенциал. Кроме того, ингибиторы каспазы-1 также эффективно снижают пироптопическую гибель клеток, вызванную действием DAMPs [47].

Другой точкой приложения фармакологических средств могут выступать модуляторы активности пуринергического рецептора P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>, через который в клетку поступает АТФ,

являющийся активатором NLRP инфламмасом. При блокировании этого рецептора в микроглии снижается продукция IL-1 $\beta$ , при этом совместное применение блокаторов P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> и каспазы-1 вызывает более выраженный эффект на образование IL-1 $\beta$ , что может свидетельствовать о наличии нескольких путей регуляции активности инфламмасом микроглии [28].

В литературе известно положительное влияние противовоспалительных средств при болезни Альцгеймера. Такие средства могут действовать через ингибирование инфламмасом в клетках глии (микроглия, астроциты, олигодендроциты), что приводит к снижению продукции цитокинов и уменьшению воспалительных процессов при нейродегенеративных заболеваниях [56]. Исследования фармакологических эффектов артемизина при болезни Альцгеймера выявило его свойства подавлять активность NF- $\kappa$ B и, следовательно, NLRP3 инфламмасом, а также ингибировать продукцию  $\beta$ -амилоида через торможение активности BACE1. Кроме влияния на инфламмасомы, NF- $\kappa$ B оказывает влияние на связывание лигандов с RAGE, за счет которых происходит транспорт  $\beta$ -амилоида из крови в мозг. Таким образом, вещества, влияющие на экспрессию транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, могут быть эффективны за счет модуляции активности инфламмасом и сопряженных процессов в клетках нейроваскулярной единицы головного мозга [55].

Регуляция взаимодействий посредством продуцируемых клетками медиаторов – важный компонент межклеточной коммуникации. В настоящее время известно много способов активного высвобождения из клеток гуморальных факторов, оказывающих паракринное и аутокринное влияние в мультиклеточных ансамблях (например, экзоцитоз, секреция в составе мембранных микрочастиц, высвобождение через коннексиновые и паннексиновые каналы), поэтому изучение механизмов внутриклеточного процессинга этих биологически активных молекул с участием инфламмасом – важное направление в современной клеточной биологии, биохимии и фармакологии, достижения которого станут основой для новых терапевтических стратегий.

#### INFLAMMASOMES FORMING: NEW MECHANISMS OF INTERCELLULAR INTERACTIONS REGULATION AND SECRETORY ACTIVITY OF THE CELLS

N. V. Kuvacheva, A. V. Morgun, E. D. Hilazheva,  
N. A. Malinovskaya, Y. V. Gorina, E. A. Pozhilenkova,  
O. V. Frolova, L. V. Trufanova, G. P. Martynova,  
A. B. Salmina

Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The review provides basic information about the structure of multimeric complexes (inflammasomes) responsible for inflammatory reactions in the body, connected with the activation of the cells and the cytokines secretion. The

mechanisms of forming and regulating of the inflammasomes activity give an idea of the influence of internal and external mediators of inflammation to the response of the organism from both the immune and the central nervous system. A special emphasis in the review is placed to the features of inflammasomes expression in the cells of the brain neurovascular unit.

**Key words:** inflammasome, proinflammatory cytokines, processing and secretion, brain.

### Литература

- Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н. и др. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62-71.
- Alcendor D.J., Charest A.M., Zhu W.Q. et al. Infection and upregulation of proinflammatory cytokines in human brain vascular pericytes by human cytomegalovirus // *J. Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 95.
- Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B. et al. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA // *Immunity*. – 2009. – № 30. – P. 556-565.
- Arend W.P., Joslin F.G., Massoni R.J. Effects of immune complexes on production by human monocytes of interleukin 1 or an interleukin 1 inhibitor // *J. Immunol.* – 1985. – № 134. – P. 3868-3875.
- Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines // *Immunol. Rev.* – 2008. – № 223. – P. 20-38.
- Balavoine J.F., de Rochemonteix B., Williamson K. et al. Prostaglandin e2 and collagenase production by fibroblasts and synovial cells is regulated by urine-derived human interleukin 1 and inhibitor(s) // *J. Clin. Invest.* – 1986. – № 78. – P. 1120-1124.
- Bauernfeind F., Ablasser A., Bartok E. et al. Inflammasomes: current understanding and open questions // *Cell Mol. Life Sci.* – 2011. – Vol. 68, № 5. – P. 765-783.
- Binder M., Eberle F., Seitz S. et al. Molecular mechanism of signal perception and integration by the innate immune sensor retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 31. – P. 27278-27287.
- Chen G., Pedra J.H. The inflammasome in host defense // *Sensors (Basel)*. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 97-111.
- Compan V., Baroja-Mazo A., López-Castejón G. et al. Cell volume regulation modulates NLRP3 inflammasome activation // *Immunity*. – 2012. – № 37. – P. 487-500.
- Crampton S.J., Collins L.M., Toulouse A. et al. Exposure of foetal neural progenitor cells to IL-1 $\beta$  impairs their proliferation and alters their differentiation - a role for maternal inflammation? // *J. Neurochem.* – 2012. – Vol. 120, № 6. – P. 964-973.
- Csak T., Ganz M., Pespisa J. et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 133-144.
- Davis B.K., Wen H., Ting J.P. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases // *Ann. Rev. Immunol.* – 2011. – № 29. – P. 707-735.
- Dinarello C.A. The interleukin-1 family: 10 years of discovery // *FASEB J.* – 1994. – № 8. – P. 1314-1325.
- Ellis L.Z., Liu W., Luo Y. et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and IL-1 $\beta$  secretion // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 414, № 3. – P. 551-556.
- Fantuzzi G., Dinarello C.A. Interleukin-18 and interleukin-1 $\beta$ : two cytokine substrates for Ice (caspase-1) // *J. Clin. Immunol.* – 1999. – № 19. – P. 1-11.
- Fleshner M. Stress-evoked sterile inflammation, danger associated molecular patterns (DAMPs), microbial associated molecular patterns (MAMPs) and the inflammasome // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 1-7.
- Franchi L., Eigenbrod T., Mucoz-Planillo R. et al. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis // *Nat. Immunol.* – 2009. – № 10. – P. 241-247.
- Gabay C., Palmer G. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2009. – № 9. – P. 480-482.
- Ghiringhelli F., Apetoh L., Tesniere A. et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 $\beta$ -dependent adaptive immunity against tumors // *Nat. Med.* – 2009. – № 15. – P. 1170-1178.
- Gordy C., He Y.W. The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? // *Protein Cell.* – 2012. – № 3. – P. 17-27.
- Greten F. R., Arkan M.C., Bollrath J. et al. NF- $\kappa$ B is a negative regulator of IL-1 $\beta$  secretion as revealed by genetic and pharmacological inhibition of IKK $\beta$  // *Cell.* – 2007. – № 130. – P. 918-931.
- Guarda G., Braun M., Staehli F. et al. Type I interferon inhibits interleukin-1 production and inflammasome activation // *Immunity*. – 2011. – № 34. – P. 213-223.
- Guarda G., Dostert C., Staehli F. et al. T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes // *Nature*. – 2009. – № 460. – P. 269-273
- Guma M., Ronacher L., Liu-Bryan R. et al. Caspase 1-independent activation of interleukin-1 $\beta$  in neutrophil-predominant inflammation // *Arthr Rheum.* – 2009. – № 60. – P. 3642-3650.
- Halle A., Hornung V., Petzold G.C. et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- $\beta$  // *Nature Immunol.* – 2008. – № 9. – P. 857-865.
- Hanamsagar R., Hanke M.L., Kielian T. Toll-like receptor (TLR) and inflammasome actions in the central nervous system // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 333-342.
- Hanamsagar R., Torres V., Kielian T. Inflammasome activation and IL-1 $\beta$ /IL-18 processing are influenced by distinct pathways in microglia // *J. Neurochem.* – 2011. – Vol. 119, № 4. – P. 736-748.

29. Harris J., Hartman M., Roche C. et al. Autophagy controls IL-1 $\beta$  secretion by targeting pro-IL-1 $\beta$  for degradation // *J. Biol. Chem.* – 2011. – № 286. – P. 9587-9597.
30. He J., Yang Y., Peng D.Q. Monosodium urate (MSU) crystals increase gout associated coronary heart disease (CHD) risk through the activation of NLRP3 inflammasome // *Int. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 160, № 1. – P. 72-73.
31. Heo Y., Zhang Y., Gao D. et al. Aberrant immune responses in a mouse with behavioral disorders // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 7 – e20912.
32. Horvath G. L., Schrum J. E., De Nardo C. M. et al. Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 243. – P. 119-135.
33. Joosten L. A., Netea M. G., Fantuzzi G. et al. Inflammatory arthritis in caspase 1 gene-deficient mice: contribution of proteinase 3 to caspase 1-independent production of bioactive interleukin-1 $\beta$  // *Arthr. Rheum.* – 2009. – № 60. – P. 3651-3662.
34. Juliana C., Fernandes-Alnemri T., Kang S. et al. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation // *J. Biol. Chem.* – 2012. – № 287. – P. 36617-36622.
35. Keller M., Ruegg A., Werner S. et al. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion // *Cell.* – 2008. – № 132. – P. 818-831.
36. Kepp O., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondrial control of the NLRP3 inflammasome // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 199-200.
37. Kolli D., Velayutham T.S., Casola A. Host-Viral Interactions: Role of Pattern Recognition Receptors (PRRs) in Human Pneumovirus Infections // *Pathogens.* – 2013. – № 2. – P. 232-263.
38. Lamkanfi M., Dixit V.M. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity // *Immunol. Rev.* – 2009. – № 227. – P. 95-105.
39. Lamkanfi M., Mueller J.L., Vitari A.C. et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome // *J. Cell Biol.* – 2009. – № 187. – P. 61-70.
40. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 6. – P. 397-411.
41. Lee G.S., Subramanian N., Kim A.I. et al. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and cAMP // *Nature.* – 2012. – № 492. – P. 123-127.
42. Lee H.M., Kim J.J., Kim H.J. et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 194-204.
43. Liao Y.H., Lin Y.C., Tsao S.T. et al. HMG-CoA reductase inhibitors activate caspase-1 in human monocytes depending on ATP release and P2X7 activation // *J. Leukoc. Biol.* – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 289-299.
44. Liu W., Guo W., Wu J. et al. A novel benzo[d]imidazole derivate prevents the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis via inhibition of NLRP3 inflammasome // *Biochem. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 85, № 10. – P. 1504-1512.
45. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta // *Mol. Cell.* – 2002. – Vol. 10, № 2. – P. 417-426.
46. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body // *Annu Rev. Immunol.* – 2009. – № 27. – P. 229-265.
47. Maslanik T., Mahaffey L., Tannura K. et al. The inflammasome and danger associated molecular patterns (DAMPs) are implicated in cytokine and chemokine responses following stressor exposure // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – № 28. – P. 54-62.
48. Miao E. A., Rajan J. V., Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death // *Immunol. Rev.* – 2011. – № 243. – P. 206-214.
49. Minkiewicz J., de Rivero Vaccari J. P., Keane R.W. Human astrocytes express a novel NLRP2 inflammasome // *Glia.* – 2013. – Vol. 61, № 7. – P. 1113-1121.
50. Netea M. G., Nold-Petry C.A., Nold M.F. et al. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 $\beta$  in monocytes and macrophages // *Blood.* – 2009. – № 113. – P. 2324-2335.
51. Rossol M., Pierer M., Raulien N. et al. Extracellular Ca<sup>2+</sup> is a danger signal activating the NLRP3 inflammasome through G protein-coupled calcium sensing receptors // *Nature Commun.* – 2012. – № 3. – P. 1329.
52. Sagulenko V., Thygesen S.J., Sester D.P. et al. AIM2 and NLRP3 inflammasomes activate both apoptotic and pyroptotic death pathways via ASC // *Cell Death Differ.* – 2013. – doi: 10.1038/cdd.2013.37.
53. Salminen A., Ojala J., Suuronen T. et al. Amyloid-beta oligomers set fire to inflammasomes and induce Alzheimer's pathology // *J. Cell Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12, № 6A. – P. 2255-2262.
54. Shi C.S., Shenderov K., Huang N.N. et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 $\beta$  production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction // *Nature Immunol.* – 2012. – № 13. – P. 255-263.
55. Shi J.Q., Zhang C.C., Sun X.L. et al. Antimalarial drug artemisinin extenuates amyloidogenesis and neuroinflammation in APP<sup>swE</sup>/PS1<sup>dE9</sup> transgenic mice via inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B and NLRP3 inflammasome activation // *CNS Neurosci Ther.* – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 262-268.
56. Skaper S.D. The brain as a target for inflammatory processes and neuroprotective strategies // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2007. – № 1122. – P. 23-34.
57. Srinivasula S.M., Poyet J.L., Razmara M. et al. The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1 // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 24. – P. 21119-21122.
58. Yin Y., Yan Y., Jiang X. et al. Inflammasomes are differentially expressed in cardiovascular and other tissues // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 311-322.
59. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation // *Nature.* – 2011. – № 469. – P. 221-225.

60. Zou J., Crews F.T. Inflammation-IL-1 $\beta$  Signaling Mediates Ethanol Inhibition of Hippocampal Neurogenesis // *Front Neurosci.* – 2012. – № 6. – P. 77.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ\_ККФПННТД (конкурс региональных проектов «Сибирь», № 13-04-98091).

#### Сведения об авторах

Кувачева Наталья Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.

Моргун Андрей Васильевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2433952; e-mail: 441682@mail.ru.

Хилажева Елена Дмитриевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: elena.hilazheva@mail.ru.

Малиновская Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: konsuelo81@mail.ru.

Горина Яна Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: pozhilenkova@yandex.ru.

Фролова Ольга Васильевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: frolova\_olga86@mail.ru.

Труфанова Людмила Васильевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: trufanova@mail.ru.

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2243295; e-mail: doc-martynova@yandex.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© ЗАМАЙ Т. Н., ЗАМАЙ С. С., БОРИСОВ А. Г., САВЧЕНКО А. А., ЗАМАЙ Г. С., КОЛОВСКАЯ О. С., ЗАМАЙ А. С., МЕЗЬКО В. С.

УДК 57.089.2

## МИКРОФЛЮИДНЫЕ УСТРОЙСТВА В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Т. Н. Замай<sup>1</sup>, С. С. Замай<sup>1</sup>, А. Г. Борисов<sup>2</sup>, А. А. Савченко<sup>1</sup>, Г. С. Замай<sup>1</sup>, О. С. Коловская<sup>1</sup>, А. С. Замай<sup>1</sup>, В. С. Мезько<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина;

<sup>2</sup> ООО «МедБиоТех», директор – к. м. н. А. Г. Борисов.

**Резюме.** В обзоре рассматриваются работы, в которых показаны перспективы диагностики онкологических заболеваний с помощью методов определения уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови онкобольных. Указаны основные трудности выявления циркулирующих опухолевых клеток с помощью традиционных методов и преимущества использования микрофлюидных систем. Обсуждаются основные типы микрофлюидных устройств, способных выявлять даже одиночные циркулирующие опухолевые клетки в крови онкобольных. Отмечается, что несмотря на успехи, достигнутые в разработке методов детекции циркулирующих опухолевых клеток, в клиническую практику микрофлюидные устройства для диагностики онкозаболеваний пока не внедрены.

**Ключевые слова:** диэлектрофорез, микрофлюидные устройства, аптамеры, онкологические заболевания, циркулирующие опухолевые клетки, диагностика.

Одним из наиболее важных свойств опухолевых клеток является изменение их морфологии, выражающееся в ухудшении адгезионных взаимодействий клеток друг с другом и внеклеточным матриксом, что приводит к увеличению их подвижности и попаданию в кровяной ток [2]. Подсчитано, что опухоль массой 1 грамм высвобождает в кровяное русло ежедневно около 1 млн. опухолевых клеток, часть

из которых может давать метастазы [20] (рис.1). Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) появляются в кровяном русле уже на ранних стадиях канцерогенеза, а также при его рецидивах, поэтому их число является важным показателем степени развития опухолевого процесса. Экспериментально установлено, что уровень ЦОК может стать предиктором выживаемости пациентов с метастатическим

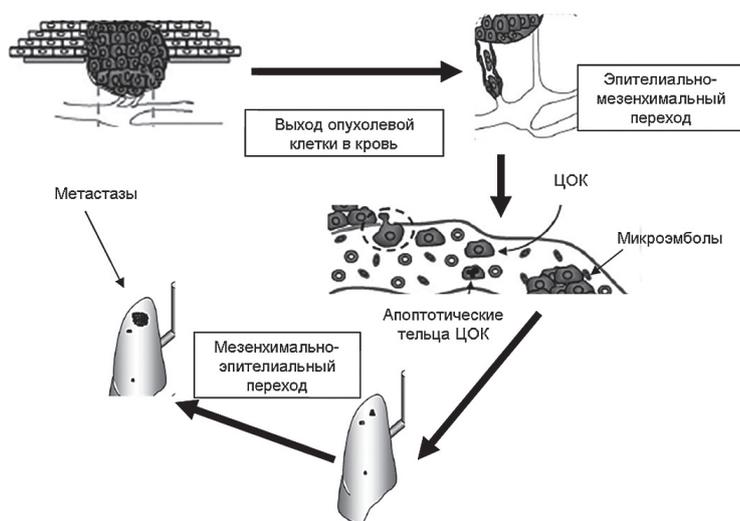


Рис. 1. Основные этапы развития метастазов.

раком [21]. По этой причине показатель содержания ЦОК в крови важен как для оценки прогноза течения опухолевого процесса, так и для персонализированной терапии и мониторинга лечения.

Преимуществом диагностики канцерогенеза с помощью ЦОК является возможность неинвазивной биопсии опухоли. По этой причине детекция ЦОК может стать важным методом уточнения прогноза канцерогенеза и, кроме того, служить контролем роста опухоли в реальном времени и использоваться для мониторинга индивидуальной противоопухолевой терапии.

#### Методы детекции циркулирующих опухолевых клеток

В настоящее время наиболее часто используемыми методами оценки уровня циркулирующих опухолевых клеток в крови являются центрифугирование в градиенте фикола, полимеразная цепная реакция [23], магнитная сепарация и проточная цитометрия [17,25]. При магнитной сепарации применяются магнитные частицы, конъюгированные с антителами для выделения опухолевых клеток и антителами для удаления клеток крови. Этот принцип используется в CellSearch™ анализе (единственный метод определения ЦОК, разрешенный в США для клинического использования). Метод определения ЦОК с помощью проточной цитометрии пока не нашел широкого применения в клинических исследованиях по причине низкого содержания циркулирующих опухолевых клеток в крови [16,25]. Самые большие перспективы в настоящее время имеет метод выявления ЦОК в крови с помощью микрофлюидных устройств [11, 13, 15, 17, 24].

#### Микрофлюидные устройства

Микрофлюидные устройства по сравнению с другими методами детекции циркулирующих опухолевых клеток имеют ряд важных преимуществ, в частности, позволяют выделять клетки без использования антител. В этом случае разделение биологических объектов основывается на различии

их физико-химических свойств, тогда как обычно для детекции опухолевых клеток используют меченые антитела, а в последнее время стали применять аптамеры [1, 10, 22, 27, 30].

Другим не менее важным преимуществом использования микрофлюидных устройств для детекции биологических объектов является то, что для анализа требуется малый объем образца, в то время как обычно для выявления ЦОК ввиду слишком низкого содержания их в крови требуется от 1 до 10 мл крови [19]. Хотя именно это преимущество микрофлюидных устройств может создавать и определенные проблемы, например, приводит к недостаточной чувствительности детектирования, поскольку объем используемого образца, необходимый для детекции, зависит от эффективности сенсора и концентрации детектируемой мишени, а, как известно, детектируемые мишени в биологических жидкостях находятся в чрезвычайно низких концентрациях ( $10^{-12}$  и меньше). Таким образом, определение может выходить за пределы теоретически достижимой чувствительности. Для преодоления этого недостатка в микрофлюидных устройствах используют концентраторы.

Микрофлюидные устройства, применяемые в настоящее время в научных исследованиях и медицине, представлены широким спектром различных модификаций. В них используют разнообразные принципы разделения, концентрирования и детекции. В целом все микрофлюидные системы можно разделить на две группы. К первой группе относятся микрофлюидные устройства, которые позволяют выделять ЦОК только на основании различия физико-химических свойств нормальных и опухолевых клеток [17,24]. Ко второй группе относятся микрофлюидные системы, использующие белковые антитела [26] или аптамеры (14, 18) для улавливания циркулирующих опухолевых клеток (рис. 2).

В микрофлюидных устройствах, использующих для связывания циркулирующих опухолевых клеток антитела и аптамеры, применяют разнообразные поверхности, в зависимости от типа детектора. Для электрохимической детекции в качестве электродов чаще используют

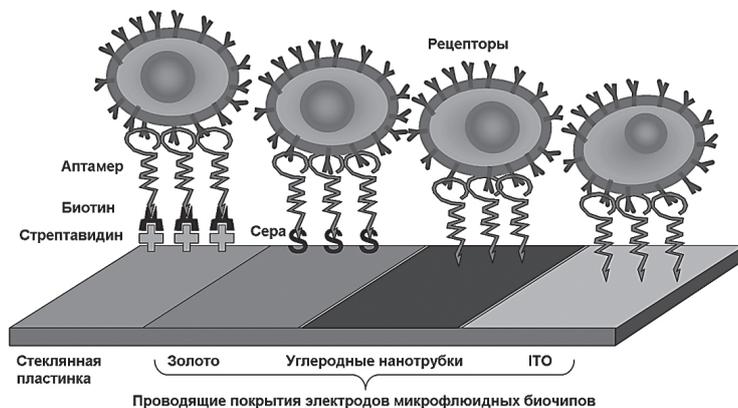


Рис. 2. Аптамеры, иммобилизованные на различных поверхностях.

поверхность с золотым напылением [4] и полидиметилсилоксаном (PDMS) [6], реже в качестве материала для электрода применяют углерод, хотя он имеет низкую абсорбцию биомолекул и отличную биосовместимость [5]. В зависимости от задач и способа детекции биологических мишеней могут применяться эти или другие типы поверхностей, различные конфигурации канавок на которых получают в основном с помощью фотолитографии.

В микрофлюидных устройствах применяют три основных метода разделения – аффинную хроматографию, магнитную сепарацию и методы, основанные на различии физико-химических свойств клеток (размер, способность к деформации, диэлектрофоретические свойства и др.).

*Микрофлюидная платформа, основанная на аффинной хроматографии*

Микрофлюидная аффинная хроматография – метод, в котором захват опухолевых клеток из гетерогенной клеточной популяции происходит путем специфического связывания с субстрат-иммобилизованными высокоаффинными лигандами [17,31]. В таких микрофлюидных устройствах зачастую используют PDMS-каналы, на поверхности которых иммобилизованы белковые антитела или аптамеры. Технология применения такого типа микрофлюидных устройств позволяет с очень большой вероятностью выделять из крови онкобольных циркулирующие опухолевые клетки [8].

*Микрофлюидные платформы с магнитной сепарацией*

Магнитная сепарация основана на взаимодействии между антигеном на поверхности клетки и антителами, конъюгированными с магнитными частицами. В литературе описано несколько микрофлюидных устройств, работающих по принципу магнитной сепарации и позволяющих концентрировать из крови онкобольных циркулирующие опухолевые клетки [13,15]. Принцип работы микрофлюидного устройства на основе магнитной сепарации представлен на рисунке 3. Для клеточной сепарации используют различные антитела, выбор которых зависит от типа клеток, например, для выделения клеток рака простаты используют антитела PSMA и CD10 [7].

*Микрофлюидные платформы, основанные на разделении опухолевых клеток по размерам*

Для выделения опухолевых клеток могут быть использованы их различия в размерах [9,32]. В такого рода устройствах подразумевается, что опухолевые клетки по своим размерам больше, чем эритроциты и лимфоциты. Такие микрофлюидные устройства позволили выделить циркулирующие опухолевые клетки из крови онкобольных раком простаты, груди и прямой кишки [31].

*Микрофлюидные платформы, основанные на разделении опухолевых клеток методом диэлектрофореза*

Диэлектрофорез – это явление перемещения микрочастицы в неоднородном электрическом поле, вызванное взаимодействием вынужденного (индуцированного) диполя микрочастицы с внешним электрическим полем [3]. Принцип концентрирования биологических объектов с помощью диэлектрофореза заключается в том, что в неоднородном переменном электрическом поле клетки поляризуются, что заставляет их двигаться: при положительной поляризации в сторону с большей напряженностью электрического поля, а при отрицательной – в сторону более низкой напряженности. На границе между этими областями при определенной равновесной частоте электрического поля клетки становятся неподвижными.

С помощью переменного электрического поля, используя различные его характеристики, можно добиться концентрирования клеток или их разделения, в частности, популяции лимфоцитов на субпопуляции [28], отделения опухолевых клеток от нормальных, живых от неживых и т. д. [12]. В частности, в статье С.-Т. Huang с соавт. [11] показана возможность сепарации и концентрирования клеток HeLa [рис. 4]. Кроме того, использование диэлектрофореза делает возможным сепарацию биологических объектов по размерам [29] и морфологии [28], что крайне важно, поскольку это дает возможность оценивать не только

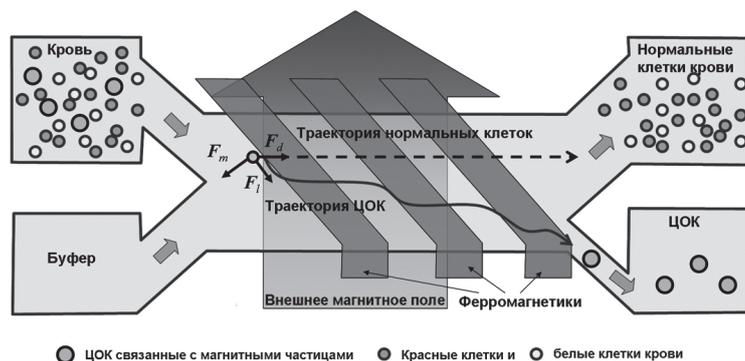


Рис. 3. Микрофлюидное устройство для магнитной сепарации циркулирующих опухолевых клеток.

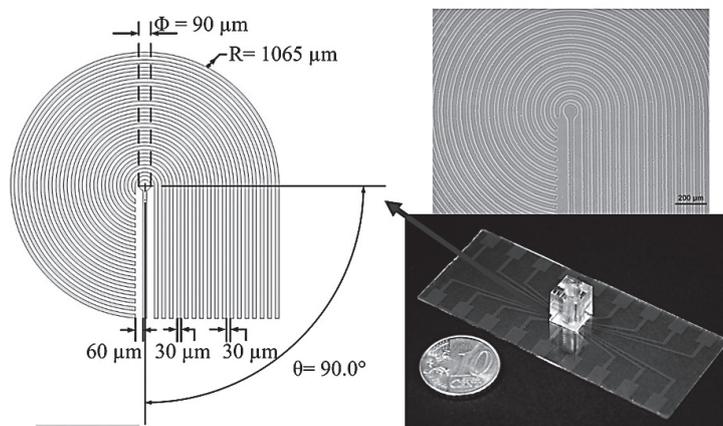


Рис. 4. Микрофлюидная камера, способная разделять опухолевые и нормальные клетки [11].

количество клеток в популяции, в частности, циркулирующих опухолевых клеток, но и их производных — апоптотических телец и микроэмбол.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что в настоящее время одним из наиболее перспективных и активно развивающихся методов диагностики онкологических заболеваний и мониторинга противоопухолевой терапии является определение содержания циркулирующих опухолевых клеток в крови онкобольных. Циркулирующие опухолевые клетки появляются в кровяном русле на самых ранних стадиях опухолевого процесса и при его рецидивах. Выявление циркулирующих опухолевых клеток в крови затруднено, поскольку их содержание невелико, и поэтому для выявления опухолевых клеток требуется большой объем крови — до 10 мл. В связи с этим в настоящее время активно развиваются методы, использующие микрофлюидные устройства. На сегодняшний день разработано большое количество разнообразных микрофлюидных устройств, использующих различные принципы выделения и детекции опухолевых клеток. Однако, несмотря на то, что исследователями на образцах крови онкобольных убедительно доказана способность микрофлюидных устройств выявлять в образцах крови даже одиночные циркулирующие опухолевые клетки, в клиническую практику эти устройства для диагностики онкозаболеваний пока не внедрены.

*Работа поддержана Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (Государственный контракт № 14.512.11.0086).*

#### MICROFLUIDIC APPLIANCES IN CANCER DIAGNOSTICS

T. N. Zamay<sup>1</sup>, S. S. Zamay<sup>1</sup>, A. G. Borisov<sup>2</sup>,  
A. A. Savchenko<sup>1</sup>, G. S. Zamay<sup>1</sup>,  
O. S. Kolovskaya<sup>1</sup>, V. S. Mezko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

<sup>2</sup>MedBioTech, Ltd

**Abstract.** The review regards the articles that show the prospects of cancer diagnostics using the methods of determining the levels of circulating tumor cells in the blood of cancer patients. Are identified the main difficulties of detecting the circulating tumor cells using traditional methods and the advantages of microfluidic systems. Are discussed the main types of microfluidic appliances that can detect even single circulating tumor cells in the blood of cancer patients. It is noted that, despite the progress made in the development of methods for the detection of circulating tumor cells, microfluidic devices for the diagnosis of cancer is not yet implemented in the clinical practice.

**Key words:** dielectrophoresis, microfluidic appliances, aptamers, cancer, circulating tumor cells, diagnostics.

#### Литература

1. Коловская О.С., Замай Т.Н., Замай А.С. и др. Взаимодействие ДНК-аптамер/белок как причина апоптоза и остановки пролиферации в клетках асцитной карциномы Эрлиха // Биологические мембраны. — 2013. — Т. 30, № 5-6. — С.1-14.
2. Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы их возникновения // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3, № 4. — С. 229-235.
3. Abgrall P., Gu A.M. Lab-on-chip technologies: making a microfluidic network and coupling it into a complete microsystem—a review // J. Micromech. Microeng. — 2007. — Vol. 17. — P. R15-R49.
4. Bang G.S., Cho S., Kim N.-G. A novel electrochemical detection method for aptamers biosensors // Biosens. Bioelectron. — 2005. — Vol. 21. — P. 863-870.
5. Cai H., Le T.M.-H., Hsing I.-M. Label-free protein recognition using an aptamer-based impedance measurement assay // Sens. Actuator B. — 2006. — Vol. 114. — P. 433-437.
6. Chen J., Li J., Sun Y. Microfluidic approaches for cancer cell detection, characterization, and separation // Lab. Chip. — 2012. — Vol. 12. — P. 1753-1767.
7. Estes M.D., Ouyang B., Ho S.M. et al. Isolation on prostate cancer cell subpopulations of functional interest by use of an on-chip magnetic bead-based cell separator // J. Micromech. Microeng. — 2009. — Vol. 19. — P. 095015.
8. Gleghorn J.P., Pratt E.D., Denning D. et al. Capture of circulating tumor cells from whole blood of prostate cancer patients using geometrically enhanced differential immunocapture (GEDI) and a prostate-specific antibody // Lab Chip. — 2010. — Vol. 10. — P. 27-29.
9. Gossett D.R., Weaver W.M., Mach A.J. et al. Label-free cell separation and sorting in microfluidic systems // Anal. Bioanal. Chem. — 2010. — Vol.397. — P.3249-3267.
10. Huang Y., Chang H., Tan W. Cancer cell targeting using multiple aptamers conjugated on nanorods // Anal. Chem. — 2008. — Vol. 80. — P. 567-572.
11. Huang C.-T., Amstislavskaya T.G., Chen G.-H. et al. Selectively Concentrating Cervical Carcinoma Cells from Red Blood Cells Utilizing Dielectrophoresis with Circular ITO Electrodes in Stepping Electric Fields // Journal of Medical and Biological Engineering. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 51-58.
12. Jen C.-P., Chen W.-F. An insulator-based dielectrophoretic microdevice for the simultaneous filtration and focusing of biological cells // Biomicrofluidics. — 2011. — Vol. 5. — P. 044105(1)-044105(11).
13. Kim S., Han S.-I., Park M.-J. et al. Circulating Tumor Cell Microseparator Based on Lateral Magnetophoresis and Immunomagnetic Nanobeads // Anal. Chem. — 2013. — Vol. 85. — P. 2779-2786.

14. Lee J.A., Hwang S., Kwak J. et al. An electrochemical impedance biosensor with aptamer-modified pyrolyzed Carson electrode for label-free protein detection // *Sensor and Actuators B.* – 2008. – Vol. 129. – P. 372-379.

15. Liu Z., Huang F., Du J. et al. Rapid isolation of cancer cells using microfluidic deterministic lateral displacement structure // *Biomicrofluidic.* – 2013. – Vol. 7. – P. 011801(1)-011801(9).

16. Marrinucci D., Bethel K., Kolatkar A. et al. Fluid biopsy in patients with metastatic prostate, pancreatic and breast cancers // *Phys. Biol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 1-9.

17. Nagrath S., Sequist L.V., Maheswaran S. et al. Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology // *Nature.* – 2007. – Vol. 450. – P. 20-27.

18. Nguyen T., Pei R., Stojabovic M. et al. An aptamer-based microfluidic device for thermally controlled affinity extraction // *Microfluidic Nanofluid.* – 2009. – Vol. 6. – P. 479-487.

19. Pantel K., Alix-Panabieres C. Circulating tumor cells in cancer patients: challenges and perspectives // *Trends in Molecular Medicine.* – 2010. – Vol. 16. – P. 398-406.

20. Parkinson D.R., Dracopoli N., Petty B.G. et al. Considerations in the development of circulating tumor cell technology for clinical use // *Journal of Translational Medicine.* – 2012. – Vol. 10. – P. 138.

21. Paterlini-Brechot P., Benali N.L. Circulating tumor cells (CTC) detection: Clinical impact and future directions // *Cancer Letters.* – 2007. – Vol. 253. – P. 180-204.

22. Sasaki T., Kurodab M., Katashimac K. et al. In Vitro Assessment of Factors Affecting the Apparent Diffusion Coefficient of Ramos Cells Using Bio-phantoms // *Acta Med. Okayama.* – 2012. – Vol. 66, № 3. – P. 263-270.

23. Schuler F., Dolken G. Detection and monitoring of minimal residual disease by quantitative Real-Time PCR // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 363. – P. 147-156.

24. Shao H., Chung J., Balaj L. et al. Protein typing of circulating microvesicles allows real-time monitoring of glioblastoma therapy // *Nature Medicine.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1835-1840.

25. Soontornworajit B., Wang Y. Nucleic acid aptamers for clinical diagnosis: cell detection and molecular imaging // *Anal. Bioanal. Chem.* – 2011. – Vol. 399. – P. 1591-1599.

26. Stoff S.L., Hsu C.-H., Tsurkov D.I. et al. Isolation of circulating tumor cells using a microvortex-generating herringbone-chip // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 43. – P. 18392-18397.

27. Wang Y., Tan J., Asgar W. et al. Velocity Effect on Aptamer-Based Circulating Tumor Cell Isolation in Microfluidic Devices // *J. Physical Chemistry B.* – 2011. – Vol. 115. – P. 13891-13896.

28. Yang J., Huang Y., Wang X. et al. Dielectric Properties of Human Leucocyte Subpopulations Determined by Electrorotation as a Cell Separation Criterion // *Biophysical Journal.* – 1999. – Vol. 76. – P. 3307-3314.

29. Zehe A., Ramirez A., Starostenko O. Mathematical modeling of electro-rotation spectra of small particles in liquid solutions. Application to human erythrocyte aggregates // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2004. – Vol. 37, № 2. – P. 173-183.

30. Zhang Y., Chen Y., Han D. et al. Aptamers selected by cell-SELEX for application in cancer studies // *Bioanalysis.* – 2010. – Vol. 2, № 5. – P. 907-918.

31. Zheng X., Cheung L.S., Schroeder J.A. et al. A high-performance microsystem for isolating circulating tumor cells // *Lab Chip.* – 2011. – Vol. 11. – P. 3269-3276.

32. Zheng S., Lin H., Liu Q. et al. Membrane microfilter devices for selective capture, electrolysis and genomic analysis of human circulating tumor cells // *J. Chromatogr. A.* – 2007. – Vol. 1162. – P. 154-161.

### Сведения об авторах

*Замай Татьяна Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: tzamay@yandex.ru.*

*Замай Сергей Сергеевич – кандидат физико-математических наук, главный специалист Управления инновационной деятельности ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2408844; e-mail: sergey-zamay@yandex.ru.*

*Борисов Александр Геннадьевич – кандидат медицинских наук, директор ООО «МегБиоТех»*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1г; тел. 8(391)2712939; e-mail: 2712939@mail.ru.*

*Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(3912)283640; e-mail: aasavchenko@mail.ru.*

*Замай Галина Сергеевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: zamay\_galina@mail.ru.*

*Коловская Ольга Сергеевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495865; e-mail: zamaykin@gmail.com.*

*Замай Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2495085; e-mail: annazamay@yandex.ru.*

*Мезько Василий Сергеевич – научный сотрудник ООО «МегБиоТех».*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1г; тел. 8(391)2495865; e-mail: mezkovs@mail.ru.*

© ЗУКОВ Р. А.

УДК 616.61-006.6-036.22

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

Р. А. Зуков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии  
с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

**Резюме.** В обзоре представлены современные сведения об эпидемиологических особенностях рака почки в различных странах мира, России, Сибирском Федеральном округе и Красноярском крае. Проведена сравнительная оценка показателей заболеваемости, смертности, 5-летней выживаемости у больных почечно-клеточным раком. Дана характеристика основных факторов риска развития данного заболевания: демографических, генетических и факторов, связанных с образом жизни.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, эпидемиология, заболеваемость, смертность, 5-летняя выживаемость, факторы риска.

*Эпидемиология рака почки: общемировые и региональные тенденции*

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет около 90% всех злокачественных новообразований (ЗН) почки [39]. В 2008 году в мире диагностировано около 271 тыс. новых случаев ПКР, что соответствует 13 месту в общей структуре онкозаболеваемости [16].

Заболеваемость раком почки имеет значительную географическую вариабельность и может отличаться у мужчин более чем в 25 раз, и более чем в 15 раз у женщин в различных странах и регионах. Самые высокие показатели заболеваемости ПКР отмечаются в Северной Америке, Европе, Австралии, Новой Зеландии. Наиболее низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в странах Африки и Азии, Индии, Китае [15,16,32,39].

Наибольшее число случаев ПКР в мире регистрируется в возрасте старше 40 лет, пик приходится на период 50-70 лет. Мужчины в 3 раза чаще страдают данным заболеванием, чем женщины и чернокожее население [7,56].

58240 новых случаев рака почки и 13 040 смертей от данного заболевания зарегистрированы в США в 2010 году, что составляет приблизительно 4% всех случаев впервые диагностированных ЗН [20]. По ежегодным прогнозам ACS (American Cancer Society / Американского противоракового общества) в 2013 году будет диагностировано 65150 новых случаев рака почки и 13680 случаев смерти от данного заболевания. При этом заболеваемость ПКР у мужчин составит 40430 случаев (5% в общей структуре онкозаболеваемости у мужчин в США), у женщин — 24720 (3% у американок). Показатели смертности прогнозируются в абсолютных цифрах: 8780 — у мужчин и 4900 — у женщин; 3% и 1,8% соответственно в общей структуре смертности от онкозаболеваний [52].

В странах Евросоюза в 2008 году диагностировано 88 100 новых случаев ПКР и 39 300 смертей от него, по данным показателям рак почки занимает десятое место среди наиболее распространенных ЗН. Стандартизованные

показатели заболеваемости раком почки у европейцев (27 стран Евросоюза) составили 15,8 на 100 тыс. населения у мужчин и 7,1 — у женщин. Наиболее высокие показатели заболеваемости ПКР зарегистрированы в Чешской республике (мужчины — 33,6; женщины — 15,0 на 100 тыс. населения), Латвии (мужчины — 26,16; женщины — 13,2 на 100 тыс. населения) и Литве (мужчины — 24,8; женщины — 11,0 на 100 тыс. населения), наиболее низкие — у мужчин на Кипре (6,9 на 100 тыс. населения) и у женщин на Мальте (2,2 на 100 тыс. населения) [15,32].

Несмотря на довольно хорошо налаженную систему регистрации онкозаболеваний во многих экономически развитых странах, около 80% мировой популяции живет в регионах, не затронутых данными системами [16]. Великобритания относится к странам, имеющим исторически наиболее длительную и хорошо отлаженную систему регистрации онкобольных. В данной стране в 2009 году было зарегистрировано 9286 новых случаев рака почки (8-е место среди всех онкозаболеваний): 5 706 у мужчин (6-е место) и 3 580 у женщин (9-е место), соотношение мужчины:женщины — 16:10. «Грубые» показатели заболеваемости ПКР у мужчин в данной стране составили около 19,0, у женщин — более 11,0 на 100 тыс. населения. За последние годы стандартизованные показатели не имеют значительных различий в заболеваемости мужчин всех 4-х стран Королевства, однако они значительно выше у женщин Уэльса и Шотландии (в сравнении с Англией и Северной Ирландией). В самой Англии столь явных различий между областями в уровне заболеваемости ПКР нет. 74% больных раком почки в Великобритании — пациенты в возрасте старше 60 лет, уровень заболеваемости ПКР повышается с 40 лет, достигая пика у лиц, старше 80 лет [8].

В целом, мировые показатели демонстрируют рост заболеваемости ПКР на 2-3% в десятилетие. В течение последних двух-трех десятилетий имеет место ежегодный прирост частоты возникновения ПКР в странах Европы и Азии [41].

Так, в Великобритании за период с середины 1970-х до 2009 года заболеваемость увеличилась более чем в 2 раза [8]. В Испании ежегодный прирост составляет 2,9% у мужчин и 1,4% — у женщин [6]. Исключением являются Дания, Швеция, Польша, Финляндия и Нидерланды, где отмечается снижение показателей заболеваемости в последние годы [24,34,39]. Несмотря на некоторое снижение в США за последнее время общих показателей онкозаболеваемости [53], отмечается ежегодный прирост заболеваемости ПКР у мужчин на 1,7%, у женщин — на 2,2% [21].

Смертность от ПКР составляет во всем мире около 116 тыс. случаев в год, при этом у мужчин показатели смертности практически в два раза превышают этот уровень у женщин. Показатели смертности от ПКР, как и заболеваемости, наиболее высоки в Северной Америке, Европе, Австралии, Новой Зеландии, в то время как в странах Азии и Африки эти показатели самые низкие [16,32]. Среди стран Евросоюза наибольшая смертность от рака почки в Чехии (12,6 на 100 тыс. населения — у мужчин и 5,3 — у женщин), наименьшая — на Кипре (2,5 на 100 тыс. населения у мужчин, 1,0 — у женщин). Наибольшая разница в показателях смерти от ПКР в Эстонии. Так, у мужчин этот показатель составляет 12,3 на 100 тыс. населения, у женщин — только 1,9 [39]. В Великобритании ПКР находится на 10 месте у мужчин и 12 у женщин среди всех причин смерти от рака. В 2008 году от рака почки в данной стране умерло 3 848 больных (2% в структуре смертности от онкопатологии), при этом 85% смертей приходится на возраст старше 60 лет [8].

В Европе до начала 90-х годов XX века наблюдался рост показателей смертности от рака почки, затем он стал стабилизироваться или снижаться. В Великобритании смертность от ПКР увеличивалась с начала 1970-х годов до 2008 года (у мужчин с 4,3 до 6,0 и у женщин с 2,1 до 3,1 на 100 тыс. населения), последние 5 лет показатели стабилизировались [8]. В странах Скандинавского полуострова снижение смертности наблюдается с 80-х годов прошлого века, во Франции, Германии, Австрии, Италии — с начала 90-х годов. В то же время в ряде стран Европы (Греция, Ирландия, Словакия, Хорватия, Эстония) регистрируется прогрессирующее увеличение показателей смертности от данного заболевания [32].

Зависимость эпидемиологических показателей при раке почки от расовых и этнических особенностей наиболее ярко демонстрируют крупномасштабные исследования, проведенные в США [51,52,56]. Так, показатели заболеваемости ПКР у американцев распределились в порядке убывания следующим образом: индейцы / алеуты (29,0 на 100 тыс. населения у мужчин и 16,6 — у женщин); афроамериканцы (23,3 и 12,1 соответственно); европеоидные американцы (21,2 и 11,2); испанцы / латиноамериканцы (19,8 и 11,4); азиаты / тихоокеанские островитяне (10,1 и 5,1). Аналогичным образом распределились показатели смертности от рака почки: индейцы / алеуты (8,8 на 100 тыс. населения у мужчин и 4,1 — у женщин); афроамериканцы (6,0 и 2,6 соответственно); европеоидные американцы

(5,9 и 2,7); испанцы / латиноамериканцы (5,0 и 2,3); азиаты / тихоокеанские островитяне (2,9 и 1,3).

Как и для большинства ЗН, показатели выживаемости у больных ПКР увеличиваются с каждым годом. Так, показатели 5-летней выживаемости в Великобритании за последние 30 лет увеличились у мужчин с 28,0% до 53,3%, у женщин с 28,0% до 54,8%. При этом интересна возрастная зависимость показателей 5-летней выживаемости: у мужчин от 70,4% в возрастной группе 15-49 лет до 30,7% в возрастной группе 80-99 лет, у женщин — от 72,4% в возрастной группе 15-49 лет до 29,0% в возрастной группе 80-99 лет [8]. В то же время американские ученые из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center при анализе 1720 случаев ПКР существенных различий в показателях выживаемости при раке почки в зависимости от возраста не выявили [59].

Показатель 5-летней выживаемости у больных ПКР в США значительно увеличился за последние 50 лет. В 1960-х годах он составлял 40%, в настоящее время у «белого» населения США — 71% (92% при локализованном, 64% при местно-распространенном и 11% при диссеминированном ПКР), у афроамериканцев — 68% (86% при локализованном, 57% при местно-распространенном и 12% при диссеминированном ПКР). Стадии ПКР распределились следующим образом: у «белых» американцев локализованные стадии составили 62%, местно-распространенный рак — 17%, метастатический — 17%; у чернокожих американцев локализованные стадии диагностированы в 68% случаев, местно-распространенные — в 12%, диссеминированные — в 17% [52]. Указанная выше особенность ПКР является подтверждением широко обсуждаемого «парадокса почечно-клеточного рака», наиболее полно описанного L. Lipworth с соавт. в статьях с практически аналогичным названием [36,37]. Авторы, изучив эпидемиологические тенденции последних лет, заключили, что практически идентичные показатели смертности от рака почки у представителей обеих рас сочетались с более высокими показателями заболеваемости и ежегодным приростом ПКР у афроамериканцев, что говорит о снижении агрессивности опухоли у чернокожего населения США. Данная гипотеза подтверждалась более благоприятным распределением локализованных стадий и лучшими показателями выживаемости при диссеминированном раке почки у афроамериканцев в сравнении с белокожим населением.

К сожалению, приводимые эпидемиологические литературные данные редко содержат показатели одногодичной летальности у больных ПКР, являющиеся индикаторами ранней диагностики заболевания. Подобные данные за последние годы приведены для Англии, где за период с 1971-1975 гг. по 2005-2009 гг. данный показатель возрос с 45,0% до 71,5% у мужчин и с 45,0% до 71,4% у женщин [8].

В отечественной литературе встречаются единичные исследования, посвященные эпидемиологии почечно-клеточного рака: в г. Москве и Санкт-Петербурге, в Самарской области, регионе Сибири и Дальнего Востока [1,3,4]. Однако наиболее полные данные, позволяющие

Таблица 1

**Заболеваемость и смертность больных раком почки  
в РФ, СФО и Красноярском крае в 2010 году**

Территория	Все население		Мужчины		Женщины	
	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
<b>Заболеваемость</b>						
Россия	13,19	8,78±0,07	15,67	12,13±0,12	11,06	6,56±0,08
Сибирский Федеральный Округ	14,41	10,22±0,2	16,71	13,84±0,37	12,41	7,82±0,23
Красноярский край	12,58	8,93±0,48	14,68	12,0±0,89	10,74	6,78±0,55
<b>Смертность</b>						
Россия	6,01	3,68±0,04	7,96	6,09±0,09	4,33	2,14±0,04
Сибирский Федеральный Округ	6,52	4,36±0,13	8,65	7,19±0,27	4,67	2,54±0,13
Красноярский край	7,26	4,8±0,35	9,56	7,96±0,73	5,24	2,76±0,33

Примечание: в таблице приведены данные из источника [2].

описать эпидемиологические особенности данного заболевания в России, дает монография, выпущенная коллективом авторов МНИОИ им. П.А. Герцена в 2012 году [2]. Согласно представленным в ней данным, в 2010 году в России было выявлено 516 874 новых случая злокачественного новообразования, женщины составили 54,0%, мужчины – 46,0%. Почечно-клеточный рак вошел в десятку ведущих локализаций в общей структуре заболеваемости ЗН и составил 3,6% всех онкозаболеваний. Значимую по удельному весу группу у мужчин формируют ЗН органов мочеполовой системы, составляя 19,9% всех злокачественных новообразований, при этом на долю рака почки приходится 4,32%. У женщин ПКР составляет 3,03% всех ЗН.

У лиц, заболевших в возрасте до 30 лет, рак почки составляет 2,9%. Структура заболеваемости ЗН мужчин в возрасте 30-59 лет принципиально отличается от структуры заболеваемости женщин того же возраста. У мужчин рак почки на 4-м месте и составляет 6,2% всех ЗН данной возрастной группы.

Абсолютное число мужчин с впервые выявленным диагнозом ПКР с 2000г. по 2010г. возросло с 7 646 до 10 286 человек, женщин – с 5 959 до 8 437. Средний возраст заболевших составил 61,7 года (60,4 – у мужчин, 63,1 – у женщин).

По динамике прироста заболеваемости за 10 лет рак почки у обоих полов занимает второе место после ЗН головного мозга и других отделов нервной системы (у мужчин – третье место, у женщин – второе место). «Грубый» показатель увеличился с 9,37 на 100 тыс. населения до 13,19, т.е. прирост составил 40,85%, при темпе ежегодного прироста 3,48% (прирост стандартизованных показателей составил 31,44%, ежегодный – 2,77%). Заболеваемость раком почки различных половых-возрастных групп представлена на рис. 1. Пик заболеваемости у взрослых мужчин приходится на возрастную группу 40-44 года, у женщин – 60-64 года.

Учитывая особый интерес к эпидемиологии рака почки в нашем регионе в табл. 1 приведены показатели заболеваемости ПКР населения РФ, Сибирского Федерального Округа (СФО) и Красноярского края. В сравнительном аспекте можно отметить, что наиболее высокие показатели заболеваемости раком почки отмечаются в Северо-Западном Федеральном округе («грубый» показатель – 14,53 на 100 тыс. населения), наименьшие – в Северо-Кавказском Федеральном округе («грубый» показатель – 6,14 на 100 тыс. населения). СФО по данному показателю находится на третьем месте среди других Федеральных Округов РФ. Среди 12 территорий СФО, Красноярский край по показателям заболеваемости ПКР находится на восьмом месте.

Абсолютное число умерших в России от ПКР с 2000 г. до 2010 г. увеличилось: мужчин с 4 450 до 5 223, женщин с 2 822 до 3 303. «Грубый» показатель смертности от рака почки возрос с 5,01 до 6,01 на 100 тыс. населения, процент прироста за 10 лет – 17,38%, ежегодный темп прироста 1,62% (у мужчин 10-летний прирост 21,42%, ежегодный прирост – 1,96%; у женщин 10-летний прирост 12,29%, ежегодный прирост – 1,17%). Стандартизованный показатель прироста за указанный период составил 6,67%, ежегодный прирост – 0,65% (у мужчин – 11,5% и 1,10%,

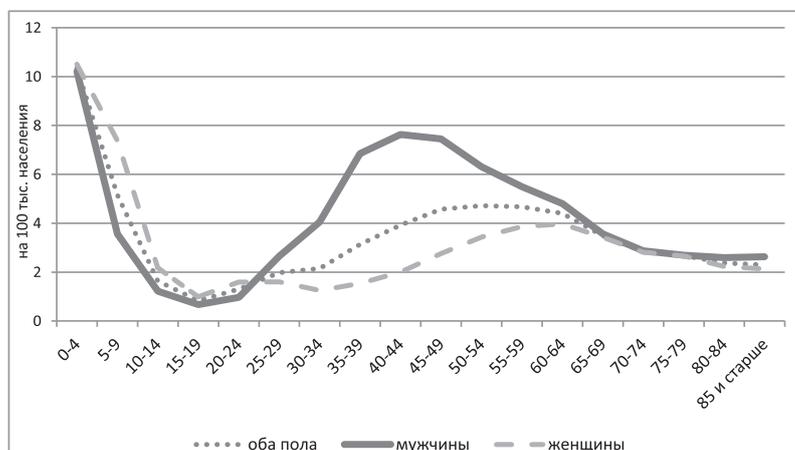


Рис. 1. Заболеваемость раком почки в различных половых-возрастных группах (РФ, 2010 г.) [2].

у женщин – 0,13% и 0,01% соответственно). В 2010 году по сравнению с 2000 годом у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (9,8%) от всех ЗН идет нарастание показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (41,4%), меланомы кожи (30,7%), рака почки (11,5%).

Показатели смертности от ПКР различных половозрастных групп представлены на рис. 2. Пик смертности у взрослого населения приходится на возрастную группу 60-64 года (у мужчин – 50-54 года, у женщин – 60-64 года).

Наиболее высокие показатели смертности от ПКР отмечаются в Северо-Западном Федеральном округе («грубый» показатель – 6,78 на 100 тыс. населения), наименьшие – в Северо-Кавказском Федеральном округе («грубый» показатель – 2,57 на 100 тыс. населения). СФО по данному показателю находится на третьем месте среди других Федеральных Округов РФ. Среди 12 территорий СФО, Красноярский край по показателям смертности от ПКР находится на первом месте (табл. 1) [2].

#### Факторы риска почечно-клеточного рака

Все факторы риска развития почечно-клеточного рака условно можно разделить на три группы: демографические, связанные с образом жизни и генетические факторы [39]. Представленные в статье данные основаны на результатах системных обзоров и мета-анализов, так как они позволяют составить наиболее полное представление о современных взглядах на патогенез и факторы риска развития данного заболевания.

*Демографические факторы* риска (пол, возраст, раса) описаны выше, в разделе эпидемиологии.

*Группа факторов риска, связанных с образом жизни*, наиболее интересна, так как большинство их обратимо или на них можно воздействовать. Вклад данных факторов в общую структуру наглядно демонстрируют исследования британских ученых, показавших, что 42% случаев ПКР обусловлены курением и избыточной массой тела (47% у мужчин и 34% у женщин) [44].

*Курение* – доказанный МАИР (международное агентство исследования рака) фактор риска развития ПКР [12]. Крупный мета-анализ, проведенный в 24 центрах, показал больший риск развития ПКР у когда-либо куривших пациентов в сравнении с некурящими. Риск развития данного ЗН увеличивается пропорционально количеству выкуриваемых в день сигарет. Люди, выкуривающие более 20 сигарет в день, повышают риск развития у себя рака почки на 60-100% по сравнению с никогда не курившими. Риск развития ПКР уменьшался только после 10 лет отказа от курения [19].

*Избыточная масса тела.* Доказана связь увеличения индекса массы тела (ИМТ) с риском развития ПКР, причем этот риск более выражен у женщин, чем у мужчин и зависит от степени ожирения. Так, повышение ИМТ на каждые 5 единиц (кг/м<sup>2</sup>) увеличивает риск развития рака почки на 24% у мужчин и 34% у женщин [47]. Механизм воздействия данного фактора связан с хронической гипоксией, развитием инсулинорезистентности тканей и компенсаторной гиперинсулинемией, изменением эндокринного статуса с гиперпродукцией адипокинов, эстрогенов, факторов роста, изменением иммунного ответа и метаболизма холестерина, повышенным уровнем перекисного окисления липидов и окислительного стресса [27,40].

*Гипертония.* Связь гипертонии и средств, используемых для ее лечения, с развитием рака почки установлена в ряде крупных эпидемиологических исследований [14,50]. Биологический механизм данной связи до конца не изучен, но вероятнее всего связан с хронической почечной гипоксией, перекисным окислением липидов и формированием свободных радикалов [17]. Риск ПКР у пациентов с гипертонией согласно одним авторам повышается на 60% [14], другая группа исследователей [50] констатирует повышение риска на 24% у женщин и на 15% у мужчин. До конца не решен вопрос о роли гипотензивных препаратов в развитии данного заболевания, однако установлено, что контролируемое АД снижает риск развития рака почки.

*Физическая активность.* Риск развития рака почки обратно пропорционален физической активности. Вероятно это связано с тем, что физическая активность снижает массу тела и артериальное давление, уменьшает перекисное окисление липидов, хроническое воспаление, повышает чувствительность тканей к инсулину [48,54].

*Лекарственные препараты.* Регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 10 лет и более, увеличивает риск развития ПКР практически втрое [9].

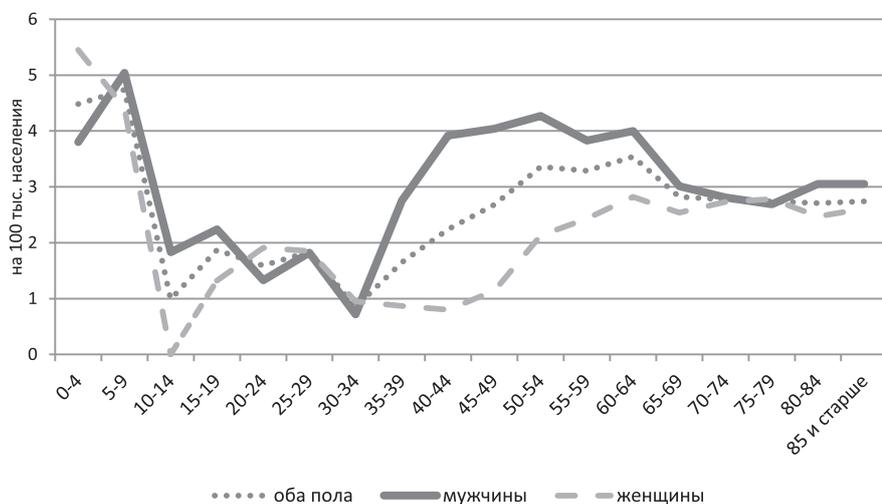


Рис. 2. Смертность от рака почки в различных половозрастных группах (РФ, 2010 г.) [2].

**Лучевое воздействие.** Гамма-излучение и рентген классифицированы МАИР как факторы риска ПКР [12]. Как правило, почка подвергается радиационному воздействию при лучевом лечении рака шейки матки или забрюшинных метастазов рака яичка. Риск развития рака почки в данных ситуациях увеличивается на 30% и более [26,49].

**Кисты почек и гемодиализ.** Приобретенная кистозная болезнь почек развивается, как правило, у пациентов с хроническими почечными заболеваниями на длительном гемодиализе или после пересадки почки и повышает риск ПКР в 3-6 раз [42,46,57].

**Желчнокаменная болезнь.** Наличие в анамнезе желчнокаменной болезни повышает риск ПКР на 57%, хотя ранее о роли данного фактора не сообщалось [58].

**Сахарный диабет.** Сахарный диабет типа 2 связан с риском развития нескольких ЗН, среди которых ПКР. Однако последние исследования указывают на спорный характер связи развития рака почки с сахарным диабетом типа 2 у пациентов, имеющих нормальный ИМТ [28].

**Хронический гепатит С** связан с повышенным риском развития ПКР [18].

**Инфекции мочевых путей (ИМП).** Роль ИМП в развитии ПКР спорна. Американские исследователи подтверждают связь ПКР с наличием в анамнезе ИМП [43], европейские ученые на основании анализа 61 тыс. случаев ИМП и 25-летнего наблюдения за данными пациентами такой связи не выявили [10].

**Репродуктивные и гормональные факторы.** Риск развития ПКР увеличивается у рожавших женщин, причем напрямую зависит от возраста и количества родов. Наибольший риск развития ПКР имеют много рожавшие в молодом возрасте женщины (75% увеличение у женщин с 4 родами), что объясняется гестозами и нагрузкой на почки [29].

**Пищевые факторы.** Большинство исследований в области изучения влияния пищевых факторов на развитие ЗН демонстрируют более или менее выраженную положительную корреляцию между приемом животного белка и риском развития ПКР [5,31]. Данные о влиянии на риск развития ПКР употребления различных жиров противоречивы [60]. Употребление фруктов и овощей ассоциируется со снижением риска развития данного заболевания [30,31], в то время как обладающие антиоксидантными свойствами витамины и микроэлементы сами по себе не демонстрировали подобного эффекта [60]. Небольшие дозы алкоголя (15 г/день) снижают риск развития рака почки на 27%, при этом увеличение дозы не усиливает профилактический эффект алкоголя [33,50,55]. Данные о влиянии безалкогольных напитков, соков, чая, кофе на риск развития ПКР противоречивы [60].

**Профессиональные факторы.** ПКР не относится к заболеваниям, вызываемым какими-либо «типичными» промышленными канцерогенами. Трихлорэтилен, перхлорэтилен, полициклические ароматические углеводороды, стекловолокно, кирпичная пыль, мышьяк и кадмий, а так же порядка 40 других химических соединений и элемен-

тов являются возможными канцерогенными факторами, приводящими к ПКР [12,22,23,25]. Данные подобных исследований в большинстве случаев не обладают достаточной достоверностью, а зачастую вовсе являются противоречивыми, что обусловлено трудностями исторической оценки и наблюдения за работниками указанных производств, сложностями интерпретации изолированного воздействия на организм человека различных химических веществ, неоднозначными данными об использовании на производствах средств индивидуальной защиты и др.

**Генетические факторы.** 4% всех случаев ПКР являются семейными (наследственными). Данные крупного мета-анализа [11] свидетельствуют об увеличении риска заболевания в 2-4 раза у родственников больных раком почки первой линии родства. Наличие в семейном анамнезе рака простаты, меланомы, рака щитовидной железы, неходжкинской лимфомы, рака мочевого пузыря так же связано с увеличением риска данного заболевания [38].

Исследования последних лет позволили выявить 6 наследственных синдромов, ассоциированных с ПКР:

1. Синдром von Hippel Lindau (VHL);
2. Наследственный папиллярный рак почки / Hereditary papillary renal carcinoma (HPRC);
3. Синдром Birt-Hogg-Dube (BHD);
4. Наследственный лейомиоматоз и рак почки / Hereditary leiomyomatosis RCC (HLRCC);
5. Сукцинатдегидрогеназа ассоциированный семейный рак почки / Succinate dehydrogenase (SDH)-associated familial cancer;
6. Туберозный склероз (TSC).

Соответственно этим синдромам идентифицированы гены предрасположенности к ПКР: *VHL*, *MET*, *FLCN*, *FH*, *SDH*, *TSC1* и *TSC2* [11,13,35,45].

Таким образом, почечно-клеточный рак входит в десятку наиболее распространенных онкологических заболеваний человека. За последние годы в большинстве стран мира, в т.ч. России отмечается рост заболеваемости и снижение показателей смертности от данного заболевания. В этой связи довольно неблагоприятно выглядит эпидемиологическая ситуация в Красноярском крае, где на уровне Сибирского Федерального округа наш регион по показателям заболеваемости ПКР находится на 8-м месте, а по смертности — на 1-м. Приведенные данные необходимо учитывать при планировании видов и объемов онкологической помощи населению, а так же при разработке территориальных целевых онкологических программ.

Всесторонний обзор и анализ приведенных в статье факторов риска, свидетельствует о необходимости наибольшего внимания к группе факторов, связанных с образом жизни. С одной стороны, эти факторы определяют риск развития не только ПКР, но и большинства наиболее распространенных онкозаболеваний, с другой — они наиболее предотвратимы посредством мер первичной и вторичной профилактики.

## EPIDEMIOLOGIC FEATURES AND RISK FACTORS OF RENAL CELL CANCER

R. A. Zukov

Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The review gives the current information on the epidemiologic features of renal cancer in different countries of the world, Russia, Siberian Federal District, and the Krasnoyarsk Region. It was done a comparative evaluation of morbidity, mortality, 5-year survival rate in patients with renal cell cancer. Is given the characteristic of the main risk factors for the disease: demographic, genetic and factors, related to lifestyle.

**Key words:** renal cell cancer, epidemiology, morbidity, mortality, 5-year survival rate, risk factors.

### Литература

1. Журкина О.В., Шалгин О.А. Динамика заболеваемости раком почки у жителей Самарской области // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 1. – С. 50-52.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. – 260 с.
3. Лоран О.Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения // Медицинский вестник. – 2007. – № 13. – С. 7-8.
4. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинцова И.Н. и др. Эпидемиология рака почки в регионе Сибири и Дальнего Востока (1994–2008) // Урология. – 2013. – № 3. – С. 52-56.
5. Allen N.E., Roddam A.W., Sieri S. et al. A prospective analysis of the association between macronutrient intake and renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // *Int. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 125. – P. 982-987.
6. Anglada Curado F.J., Campos Hernández P., Prieto Castro R. et al. New epidemiologic patterns and risk factors in renal cancer // *Actas Urol. Esp.* – 2009. – Vol. 330, № 5. – P. 459-467.
7. Aron M., Nguyen M.M., Stein R.J. et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 1. – P. 133-140.
8. Cancer research UK [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/kidney-cancer>.
9. Cho E., Curhan G., Hankinson S.E. et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer // *Arch. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 171. – P. 1487-1493.
10. Chow W.H., Lindblad P., Gridley G. et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – Vol. 89. – P. 1453-1457.
11. Clague J., Lin J., Cassidy A. et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 801-807.
12. Coglianò V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers // *JNCI.* – 2011. – Vol. 103. – P. 1827-1839.
13. Coleman J.A. Familial and hereditary renal cancer syndromes // *Urol. Clin. North Am.* – 2008. – Vol. 35. – P. 563-572.
14. Corrao G., Scotti L., Bagnardi V. et al. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis // *Curr. Drug. Saf.* – 2007. – Vol. 2. – P. 125-133.
15. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 46. – P. 765-781.
16. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 15. – PP. 2893–2917.
17. Gago-Dominguez M., Castela J.E., Yuan J.M. et al. Lipid peroxidation: a novel and unifying concept of the etiology of renal cell carcinoma (United States) // *Cancer Causes Control.* – 2002. – Vol. 13, № 3. – P. 287-293.
18. Gordon S.C., Moonka D., Brown K.A. et al. Risk for renal cell carcinoma in chronic hepatitis C infection // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 1066-1073.
19. Hunt J.D., Van der Hel O.L., McMillan G.P. et al. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 114. – P. 101-108.
20. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Cancer statistics, 2010 // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P. 277-300.
21. Jemal A., Thun M.J., Ries L.A.G. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1672-1694.
22. Karami S., Boffetta P., Brennan P. et al. Renal cancer risk and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and plastics // *J. Occup. Environ. Med.* – 2011. – Vol. 53. – P. 218-223.
23. Karami S., Boffetta P., Stewart P.S. et al. Occupational exposure to dusts and risk of renal cell carcinoma // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 1797-1803.
24. Karim-Kos H.E., de Vries E., Soerjomataram I. et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s // *Eur. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 44. – P. 1345-1389.
25. Kelsh M.A., Alexander D.D., Mink P.J. et al. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer: a meta-analysis // *Epidemiology.* – 2010. – Vol. 21. – P. 95-102.
26. Kleinerman R.A., Boice J.D. Jr., Storm H.H. et al. Second primary cancer after treatment for cervical cancer. An international cancer registries study // *Cancer.* – 1995. – Vol. 76. – P. 442-452.
27. Klinghoffer Z., Yang B., Kapoor A. et al. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009. – Vol. 9. – P. 975-987.
28. Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1013-1018.

29. Lee J.E., Hankinson S.E., Cho E. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: The Nurses' Health Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 169. – P. 1243-1250.
30. Lee J.E., Mannisto S., Spiegelman D. et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2009. – Vol. 18. – P. 1730-1739.
31. Lee J.E., Spiegelman D., Hunter D.J. et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1695-1706.
32. Levi F., Ferlay J., Galeone C. et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 101, № 8. – P. 949-958.
33. Lew J.Q., Chow W.H., Hollenbeck A.R. et al. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study // *Br. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 104. – P. 537-541.
34. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma // *Scand. J. Surg.* – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 88-96.
35. Linehan W.M., Srinivasan R., Schmidt L.S. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease // *Nat. Rev. Urol.* – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 277-285.
36. Lipworth L., McLaughlin J.K., Tarone R.E. et al. Renal cancer paradox: Higher incidence but not higher mortality among African Americans // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 331-333.
37. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. Renal cell cancer among African Americans: an epidemiologic review // *BMC Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – P. 133.
38. Liu H., Sundquist J., Hemminki K. Familial renal cell carcinoma from the Swedish Family-Cancer Database // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60. – P. 987-993.
39. Ljungberg B., Campbell S.C., Choi H.Y. et al. The epidemiology of renal cell carcinoma // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 60, № 4. – P. 615-621.
40. Luo J., Margolis K.L., Adami H.O. et al. Body size, weight cycling, and risk of renal cell carcinoma among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States) // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166. – P. 752-759.
41. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr. et al. Global increases in kidney cancer incidence, 1973-1992 // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 171-178.
42. Nouh M.A., Kuroda N., Yamashita M. et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease: relationship between histological type and duration of dialysis // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 105. – P. 620-627.
43. Parker A.S., Cerhan J.R., Lynch C.F. et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 159. – P. 42-48.
44. Parkin D.M., Boyd L., Walker L.C. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010 // *BJC.* – 2011. – Vol. 105, Suppl. 2. – P. 77-81.
45. Pfaffenroth E.C., Linehan W.M. Genetic basis for kidney cancer: opportunity for disease-specific approaches to therapy // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2008. – Vol. 8. – P. 779-790.
46. Port F.K., Ragheb N.E., Schwartz S.H. et al. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study // *Am. J. Kidney Dis.* – 1989. – Vol. 14. – P. 119-123.
47. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 569-578.
48. Richardson C.R., Newton T.L., Abraham J.J. et al. A meta-analysis of pedometer-based walking interventions and weight loss // *Ann. Fam. Med.* – 2008. – Vol. 6. – P. 69-77.
49. Richiardi L., Scelo G., Boffetta P. et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries // *IJC.* – 2007. – Vol. 120. – P. 623-631.
50. Setiawan V.W., Stram D.O., Nomura A.M. et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 166. – P. 932-940.
51. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* – 2012. – Vol. 62. – P. 283-298.
52. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013 // *CA Cancer J. Clin.* – 2013. – Vol. 63. – P. 11-30.
53. Siegel R., Ward E., Brawley O. et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61, № 4. – P. 212.
54. Solomon T.P.J., Haus J.M., Kelly K.R. et al. Randomized trial on the effects of a 7-d low-glycemic diet and exercise intervention on insulin resistance in older obese humans // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90. – P. 1222-1229.
55. Song D.Y., Song S., Song Y. et al. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis // *Br. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 106, № 11. – P. 1881-1890.
56. Stafford H.S., Saltzstein S.L., Shimasaki S. et al. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 179. – P. 1704-1708.
57. Stewart J.H., Vajdic C.M., van Leeuwen M.T. et al. The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 3225-3231.
58. Tavani A., Rosato V., Di Palma F. et al. History of cholelithiasis and cancer risk in a network of case-control studies // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 2173-2178.
59. Thompson R.H., Ordonez M.A., Iasonos A. et al. Renal cell carcinoma in young and old patients - is there a difference? // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180, № 4. – P. 1262-1266.
60. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dietandcancerreport.org>.

#### Сведения об авторах

Зуков Руслан Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8 (391) 2280861, e-mail: [zukov\\_rus@mail.ru](mailto:zukov_rus@mail.ru).

# Оригинальные исследования



© ЯУЗИНА Н. А., ЧЕРЕПАНОВ С. М., КОМЛЕВА Ю. К., ХИЛАЖЕВА Е. Д., ФРОЛОВА О. В., ЛАЛЕТИН Д. И., ГОВОРИНА Ю. Б., ЗАМАЙ А. С., РОНДОВА К. В., КУВАЧЕВА Н. В., МОРГУН А. В., ПЕТРОВА М. М., САЛМИНА А. Б.  
УДК 616. 092

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ НА ПОВЕДЕНИЕ, НЕЙРОГЕНЕЗ И АПОПТОЗ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Н. А. Язуина, С. М. Черепанов, Ю. К. Комлева, Е. Д. Хилажева, О. В. Фролова, Д. И. Лалетин, Ю. Б. Говорина, А. С. Замай, К. В. Рондова, Н. В. Кувачева, А. В. Моргун, М. М. Петрова, А. Б. Салмина  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. м. н., проф. А. Б. Салмина; НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, руководитель — д. м. н., проф. А. Б. Салмина; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. М. М. Петрова.

**Резюме.** Изучено влияние стресса раннего периода жизни на поведение, нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга у взрослых крыс линии Wistar. Установлены признаки интенсификации процессов созревания головного мозга у новорожденного потомства, увеличения общего уровня тревоги и эмоциональности, отсутствия интереса к новым стимулам и формирования тревожно-депрессивного поведения в динамике постнатального развития у крыс, перенесших стресс раннего периода жизни. Показано, что обнаруженные поведенческие реакции сопровождаются развитием нарушения нейрогенеза и апоптоза в коре, гиппокампе и миндалине головного мозга.

**Ключевые слова:** стресс раннего периода жизни, крысы, поведение, нейрогенез, апоптоз.

Стресс раннего периода жизни является важным фактором, предрасполагающим к развитию патологии нервной системы у животных и людей, что позволило использовать его в качестве модели экспериментальной депрессии [13]. У взрослых животных после стресса в раннем периоде жизни наблюдаются поведенческие отклонения, в том числе повышенная тревожность и страх, снижение двигательной активности, уменьшение социальной мотивации, снижение гедонистического ответа, сна и аппетита, эндокринные и нейрохимические изменения [1, 3]. Более поздние исследования психофизиологических реакций детенышей, отделенных от своих матерей, привели к пониманию поведенческих и социальных факторов, корректирующих и смягчающих напряженность и тревогу, вызванную разлукой матерей и потомства [12].

Нейрогенная гипотеза возникновения тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) утверждает, что снижение образования гранулярных клеток в зубчатой извилине гиппокампа, префронтальной коре и миндалевидном теле лежит в основе патогенеза ТДР [4]. Эта гипотеза основана на том, что стресс является основным причинным фактором формирования ТДР [5] и под воздействием острого и хронического стресса подавляется нейрогенез, а препараты, обладающие антидепрессивным эффектом, стимулируют нейрогенез в нейрогенных нишах головного мозга.

Вместе с тем, существует гипотеза о том, что апоптоз является одним из механизмов, связанным с изменением поведения при ТДР. Так, было обнаружено увеличение

интенсивности апоптоза в отдельных регионах головного мозга крыс, перенесших стресс раннего периода жизни [8, 14], и у людей, страдающих ТДР, в гиппокампе [9]. Кроме того, у людей с ТДР отмечается незначительное увеличение интенсивности апоптоза в зубчатой извилине гиппокампа в СА1, СА4 зонах и энторинальной коре [6]. Однако данные других исследований не смогли продемонстрировать массовой гибели нейронов после хронического воздействия стресса у животных и у пациентов с ТДР [2, 7]. В исследовании [10] у значительной части группы пациентов с ТДР был зарегистрирован низкий уровень апоптоза в энторинальной коре, подлежащих тканях, зубчатой извилине, СА1 и СА4 областях гиппокампа. Таким образом, данные об особенностях развития апоптоза при ТДР остаются противоречивыми.

С учетом того, что нейрогенез и апоптоз представляют собой строго скоординированные события в процессе развития головного мозга, а также при реализации таких феноменов, как консолидация памяти (синаптическая и системная), стресс-ответ, изучение этих двух сопряженных процессов в физиологических условиях и при развитии поведенческих нарушений представляет собой важную исследовательскую задачу.

Цель исследования — оценить особенности поведенческого фенотипа в динамике постнатального развития (до 90 суток), нейрогенез и апоптоз клеток головного мозга экспериментальных животных, перенесших стресс раннего периода жизни.

## Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar ( $n = 36$ ) с исходной массой тела 150-250 г на основе соблюдения принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Возраст животных составлял 60 и 90 суток. Животных содержали в клетках со свободным доступом к воде и корму при постоянной температуре  $21 \pm 1$  °С и регулярном световом цикле – 12 ч день / 12ч ночь. Эксперименты по тестированию проведения животных проводили с 09.00 до 12.00. Все исследования были выполнены с разрешения биоэтической комиссии Локального этического комитета КрасГМУ (протокол № 37/2012 от 31 января 2012 г.).

Для создания модели стресса раннего периода жизни использовали стандартный протокол [13,15], подразумевающий разделение матери и потомства со 2-го по 15-й день постнатального периода на 3 часа в условиях инкубатора.

Оценка развития центральной нервной системы проводилась по методу А. R. Mesquita и М. Marmendal [11, 13], при этом регистрировали динамику прибавки веса и открытие глаз.

Поведенческие тесты [2] были выполнены на 60 и 90 сутки постнатального развития (что соответствует подростковому периоду и взрослому периоду жизни человека, соответственно) и включали в себя:

1) тест «открытое поле» по стандартному протоколу, в котором производилась регистрация числа пересеченных секторов (горизонтальная активность), число подъемов на задние лапы (вертикальная активность), число коротких и длительных грумингов, норковый рефлекс, время общего замирания;

2) тест «приподнятый крестообразный лабиринт» по стандартному протоколу, в котором регистрировали следующие параметры: время нахождения и число переходов в открытых рукавах (ОР), центре и закрытых (ЗР) рукавах лабиринта.

Для иммуногистохимического исследования были использованы парафиновые срезы головного мозга (гиппокамп, миндалина, кора) крыс на 90 сутки постнатального развития исследуемых групп. Исследование маркеров нейрогенеза было проведено методом непрямой иммуногистохимической реакции. Рабочие разведения первичных антител: Anti-Pax6 mouse polyclonal antibodies (Abcam, Великобритания) – 1: 150; Anri-Ngn2 rabbit polyclonal antibodies (Abcam, Великобритания) – 1: 50; Anti-NeuroD1 mouse polyclonal antibodies (Abcam, Великобритания) – 1: 200; Anti-PSD-95 mouse polyclonal antibodies (Abcam, Великобритания) – 1: 200; Anti-NeuN rabbit polyclonal antibodies (Millipore, США) – 1: 500.

Рабочие разведения вторичных антител: Alexa Fluor 488 chicken antirabbit IgG (H+L) (Invitrogen, США) – 1: 1000; Alexa Fluor 488 chicken antimouse IgG (H+L) (Invitrogen, США) – 1: 1000. Люминесцентная микроскопия препаратов осуществлялась при увеличении  $\times 500$  (люминесцентный

микроскоп «Olympus CX 41», Япония). Осуществлялся подсчет относительного количества клеток, экспрессирующих антиген, на 100 клеток в образце при анализе не менее 10 полей зрения.

Апоптоз в гиппокампе, миндалине и коре головного мозга крыс был исследован с помощью метода TUNEL с подсчетом апоптотического индекса (АИ). АИ определяли как отношение общего числа TUNEL+ ядер ( $N_1$ ) к общему количеству клеток ( $N_2$ ):  $AI = (N_1 \cdot 100) / N_2$ . Анализ изображений производился с помощью пакета ImageJ.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7,0 (StatSoft, USA). Проверка нормальности распределения количественных признаков была проверена с использованием критерия Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Поскольку большинство исследованных показателей не удовлетворяла гипотезе о нормальном распределении, были использованы методы непараметрической статистики: two-tailed, двухфакторный дисперсионный анализ с повторениями; критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney, U-test) для сравнения независимых выборок. Различия между экспериментальными группами считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ , на уровне тенденции – при  $p < 0,1$ . Количественные значения представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного интервала [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ], где  $Q_1$  – 25 перцентиль,  $Q_3$  – 75 перцентиль.

## Результаты и обсуждение

У животных с экспериментальной моделью депрессии, в сравнении с животными контрольной группы, установлены признаки интенсификации процессов созревания головного мозга у новорожденного потомства, пережившего стресс раннего периода жизни. С 12-го по 17-й день постнатального периода контролировали открытие глаз. Использовали метод непараметрической статистики two-tailed для каждого дня постнатального периода. К 15 дню постнатального периода 100% и 62,5 % детенышей из опытной и контрольной группы соответственно открыли глаза. Количество детенышей с открытыми глазами значительно отличается между группами на PND 14 ( $p < 0,05$ ). Детеныши из опытной группы на два дня раньше открывают глаза по сравнению с контролем. Материнское разделение приводит к увеличению общего уровня тревоги и эмоциональности у взрослой особи, и эта гипотеза была проверена нами с использованием нейропсихического тестирования.

Тест «открытое поле» (ОП) позволяет оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного и стратегию исследовательского поведения [2]. При сравнении поведения в ОП на 60 сутки отмечалось снижение у животных экспериментальной группы вертикальной активности и горизонтальной активности ( $p < 0,05$ ); на 90 сутки отмечалось увеличение среднего времени замирания по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ )

(табл. 1). По остальным регистрируемым параметрам значимых различий не установлено. Эти данные свидетельствуют о высоком уровне тревожно-эмоциональных расстройств у животных, перенесших стресс раннего периода жизни.

Аналогичные результаты были получены в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), который позволяет оценить тревожность, эмоциональность и стремление к исследованию нового [2]. Мы обнаружили, что при

тестировании на 60 сутки в ПКЛ наблюдалось статистически значимое увеличение у животных опытной группы переходов в закрытый рукав лабиринта ( $p < 0,05$ ); на 90 сутки наблюдалось увеличение среднего времени нахождения в закрытом рукаве по сравнению с контрольной группой и снижение среднего времени нахождения в центре лабиринта ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Таким образом, у экспериментальной группы отмечается увеличение тревожности, эмоциональности и снижение интереса к исследованию нового.

Регистрация экспрессии маркеров разных этапов нейрогенеза позволяет судить об особенностях пролиферации, дифференцировки и миграции клеток в развивающемся головном мозге. Маркером ранних этапов нейрогенеза (стволовые/прогениторные клетки) является Pax6, в последующем, по мере выбора клетками нейронального пути развития, последовательно экспрессируются NeuroD1 и Neurogenin2 (Ngn2), маркером зрелых постмитотических нейронов является NeuN. Белок PSD-95 является маркером синаптогенеза, и его экспрессия характеризует стабильность возникающих нейрон-нейрональных синапсов.

Мы обнаружили (табл. 3), что в различных регионах головного мозга крыс, перенесших стресс раннего периода жизни, изменяется экспрессия маркеров нейрогенеза: снижение экспрессии Pax6 и NeuroD1 в миндале и гиппокампе ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), снижение экспрессии Ngn2 в коре ( $p < 0,05$ ), снижение экспрессии PSD95 отмечается в гиппокампе ( $p < 0,05$ ) и увеличение экспрессии PSD95 в миндале ( $p < 0,05$ ).

Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что в гиппокампе (одном из основных нейрогенных регионов мозга) к 90 суткам развития животных, перенесших стресс раннего периода жизни, нарушаются начальные этапы нейрогенеза, нейрональная дифференцировка и синаптогенез; в миндале (аналогичным образом нарушаются ранние этапе нейрогенеза, но формирование синапсов интенсифицировано, что вполне соотносится с физиологической функцией этого региона мозга (восприятие и оценка эмоциональных событий); в коре головного мозга значительно редуцировано количество зрелых постмитотических нейронов и имеется тенденция к нарушению синаптогенеза, что свидетельствует об альтерации процесса миграции вновь формирующихся клеток из нейрогенных ниш в соответствующую область коры.

При исследовании апоптоза в лимбической системе головного мозга у крыс на 90 сутки постнатального развития обнаружено статистически значимое увеличение интенсивности апоптоза в миндале и гиппокампе у животных экспериментальной группы ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ) соответственно (табл. 4). Таким образом, нарушение начальных этапов нейрогенеза в гиппокампе и миндале головного мозга ассоциировано с интенсификацией апоптоза.

Таблица 1

**Влияние стресса раннего периода жизни на поведенческую активность крыс в тесте «открытое поле», Me [25%; 75%]**

Показатели	Контрольная группа	Экспериментальная группа
60 сутки		
Вертикальная активность	21[15;40]	14[13;17]*
Горизонтальная активность	151[99;208]	116[74;178]*
Норковый рефлекс	19[10;28]	20[11;28]
Длительный грумминг	1[0;2]	1[0;2]
Короткий грумминг	0[0;2]	1[0;3]
Замирание, сек	21[10;51]	40[20;88]
90 сутки		
Вертикальная активность	10[8;19]	7[5;13]
Горизонтальная активность	112[57;155]	95[77;103]
Норковый рефлекс	15[9;19]	14[10;20]
Длительный грумминг	2[2;3]	1[0;6]
Короткий грумминг	1[1;2]	1[0;4]
Замирания, сек.	22[10;31]	41[30;91]*

Примечание: \* – отличия достоверны при сравнении экспериментальной и контрольной группы, при  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Влияние стресса раннего периода жизни на поведенческую активность крыс в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» Me [25%; 75%]**

Показатель	Контрольная группа	Экспериментальная группа
60 сутки		
Переходы в ЗР	6[3;6]*	7[5;8]*
Переходы в ОР	6[4;7]	4,5[2;6]
Время в ОР, сек	50[24;104]	71[51;84]
Время в центре, сек	23[21;40]	34[25;40]
Время в ЗР, сек	212[172;243]	204[177;218]
90 сутки		
Время в центре, сек	35[31;50]*	13[5;25]*
Время в ЗР, сек	207[200;236]*	262[240;285]*
Время в ОР, сек	44[32;65]	21[0;48]
Переходы в ОР	2[1;4]	1[0;3]
Переходы в ЗР	5[3;5]	3[2;5]

Примечание: ОР – открытый рукав; ЗР – закрытый рукав; \* – отличия достоверны при сравнении экспериментальной и контрольной группы, при  $p < 0,05$ .

**Экспрессия Pax6, NeuN, PSD95, NeuroD1, Ngn2 в коре, миндалине и гиппокампе у крыс на 90 сутки постнатального развития**

Регион мозга	Группа	Относительное количество клеток, экспрессирующих маркер, %				
		Me[25;75]				
		Pax6	NeuN	PSD95	NeuroD1	Ngn2
Кора	Контроль	49[43;56]	35[26;43]	59[44;70]	24[18;35]	57[45;68]
	Опыт	44[41;49]	29[15;32]	49[39;52]	35[32;43]	24[21;28]*
Миндалина	Контроль	63[47;75]	40[16;44]	13[9;19]	30[23;41]	21[0;35]
	Опыт	42[35;48]*	31[8;48]	39[18;42]*	13[9;19]**	11[0;75]
Гиппокамп	Контроль	43[42;61]	47[46;47]	55[53;56]	47[46;47]	25[25;41]
	Опыт	29[28;33]*	47[46;47]	40[35;49]*	17[15;23]**	34[34;35]

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

**Апоптоз клеток головного мозга у крыс на 90 сутки постнатального развития в экспериментальной модели депрессии**

Регион головного мозга	Апоптогический индекс, %	
	Контрольная группа	Опытная группа
	Me[25;75]	
Кора	2,8[2,2;4,2]	11,4[7,5;25,0]
Миндалина	3,7[2,8;5,1]	12,5[11;12,9]*
Гиппокамп	3,0[2;4]	25,5[9,5;39,8]**

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

Полученные нами данные об увеличении экспрессии маркера синаптогенеза PSD95 в миндалине головного мозга животных, перенесших стресс раннего периода жизни, соответствуют недавно сформулированной А. J. Eisch et al. [5] гипотезе о неоднозначной роли дисрегуляции нейрогенеза в патогенезе депрессии, в контексте т.н. «буферной» функции вновь образующихся нейронов по отношению к действию стрессового фактора (увеличение количества активно взаимодействующих нейронов необходимо для преодоления последствий стресса).

Мы установили, что поведенческие расстройства, формирующиеся у животных, перенесших стресс раннего периода жизни, к 90 суткам постнатального развития (увеличение общего уровня тревоги и эмоциональности, признаки отсутствия интереса к новым стимулам, формирование тревожно-депрессивного поведения), ассоциированы с подавлением начальных этапов нейрогенеза, синаптогенеза, усилением апоптоза в гиппокампе и миндалине, нарушением миграции клеток в кору головного мозга. Таким образом, отдаленные последствия перенесенного стресса раннего периода жизни могут быть основой для формирования патологии головного мозга в зрелом возрасте.

Работа выполнена при поддержке гранта в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (Соглашение № 8061, 2012-2013 гг.).

**INFLUENCE OF STRESS IN EARLY LIFE TO THE BEHAVIOR, NEUROGENESIS AND APOPTOSIS IN RAT BRAIN CELLS**

N. A. Yauzina, S. M. Cherepanov, Yu. K. Komleva, E. D. Khilazheva, N. V. Kuvacheva, A. V. Morgun, O. V. Frolova, D. I. Laletin, Yu. B. Govorina, A. S. Zamay, K. V. Rondova, M. M. Petrova, A. B. Salmina  
Krasnoyarsk state medical university  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** It was studied the influence of early life stress to the behavior, neurogenesis and apoptosis of brain cells in adult rats of the Wistar. Were established the signs of intensification of processes of brain maturation in newborn, increasing the overall level of anxiety and emotionality, lack of interest to the new stimulus and forming of anxious-depressive behavior in the dynamics of post-natal development in rats undergoing stress in early life. It is shown that the observed behavioral reactions are accompanied by the development of disorders of neurogenesis and apoptosis in the cortex, hippocampus and amygdala of the brain.

**Key words:** early life stress, rat, behavior, neurogenesis, apoptosis.

**Литература**

1. Салмина А.Б., Комлева Ю.К., Кувачева Н.В. и др. Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пренатальном и неонатальном периодах // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С.15-20.
2. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения // Естественные науки. – 2009. – Т. 27, № 2. – С. 140-152.
3. Черепанов С.М., Комлева Ю.К., Моргунов А.В. и др. Особенности родительского и исследовательского поведения мышей линии CD-1 при пребывании в условиях обогащенной среды // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 6. – С. 17-21
4. Czeh B., Lucassen P.J. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial

changes and apoptosis implicated? // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 257. – P.250-260.

5. Eisch, A. E, Petrik. Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? // *Science.* – 2012. – Vol. 338, № 6103. – P. 72-75.

6. Kosten T.A., Galloway M.P., Duman R.S. et al. Repeated unpredictable stress and antidepressants differentially regulate expression of the bcl-2 family of apoptotic genes in rat cortical, hippocampal, and limbic brain structures // *Neuropsychopharmacology.* – 2008. – Vol. 33, № 7. – P. 1545-1558.

7. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death // *Cell Death and Differentiation.* – 2009. – Vol. 16. – P. 3-11.

8. Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al. In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* – 2011. – Vol. 35. – P. 744-759.

9. Liu Y., Ma S., Qu R. SCLM, total saponins extracted from *Chaihu-jia-longgu-mulitang*, reduces chronic mild stress-induced apoptosis in the hippocampus in mice // *Pharm. Biol.* – 2010. – Vol. 48, № 8. – P. 840-848.

10. Lucassen P.J., Müller M.B., Holsboer F. et al. Hippocampal Apoptosis in Major Depression Is a Minor Event and Absent from Subareas at Risk for Glucocorticoid Overexposure // *The American Journal of Pathology.* – 2011. – Vol. 158. – P. 453-468.

11. Marmendal M., Roman E., Eriksson C. J. et al. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring // *Developmental Psychobiology.* – Vol. 45, № 3. – P. 140-152.

12. McEven B.S., Chattarji S. Molecular mechanisms of neuroplasticity and pharmacological implications: the example of tianeptine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 497-502.

13. Mesquita A.R., Pego J.M., Summavielle T. et al. Neurodevelopment milestone abnormalities in rats exposed to stress in early life // *Neuroscience.* – 2007. – Vol. 147. – P. 1022-1033.

14. O'Mahony S.M., Marchesi J.R., Scully et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses // *Biological Psychiatry.* – 2009. – Vol. 65. – P. 263-267.

15. Uhelski M.L., Fuchs P.L. Maternal separation stress lead to enhanced emotional responses to noxious stimuli in adult rats // *Behavioural Brain Research.* – 2010. – Vol. 212. – P. 208-212.

## Сведения об авторах

Язуина Нина Анатольевна – аспирант кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2469404; e-mail: 2469404.nina.a.k.85@mail.ru.

Черепанов Станислав Михайлович – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: stas4476@mail.ru.

Комлева Юлия Константиновна – аспирант кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

Хилажева Елена Дмитриевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: elena.hilazheva@mail.ru.

Фролова Ольга Васильевна – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: frolova\_olga86@mail.ru

Лалетин Дмитрий Иванович – научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: sloth-doc@yandex.ru

Говорина Юлия Борисовна – студентка 6 курса ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: ujdjhbyf@mail.ru.

Замай Анна Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: annazamay@yandex.ru.

Рондова Кристина Владимировна – студентка 6 курса ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: kristina-rondova@mail.ru.

Кувачева Наталья Валерьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.

Моргун Андрей Васильевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ИПО ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2433952; e-mail: 441682@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2231914; e-mail: stk99@yandex.ru.

Салмина Алла Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ГБОУ ВПО КрасГМУ имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© КАЗАНБАЕВ Р. Т., ПРОХОРОЕНКОВ В. И., ЯКОВЛЕВА Т. А., МАКСИМЕНКО В. Г.

УДК 616.5-002:[546/74 + 546.73]-085:547.995.12

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ХИТОЗАНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕРМАТИТЕ, ВЫЗВАННОМ СОЛЯМИ НИКЕЛЯ И КОБАЛЬТА

Р. Т. Казанбаев, В. И. Прохоренков, Т. А. Яковлева, В. Г. Максименко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО, зав. — д. м. н., проф. В. И. Прохоренков.

**Резюме.** Металлы в современных условиях являются ведущими аллергенами, из которых чаще всего являются никель, кобальт и хром. Механизмы развития неспецифических защитных и иммунных реакций, возникающих при проникновении металлов в кожу, остаются недостаточно исследованными. Для оптимизации лечения контактного аллергического дерматита необходим поиск методов, усиливающих элиминацию металлов из кожи. В последнее время широко стали изучаться свойства природных биополимеров хитозана. Производные хитозана сочетают низкую токсичность с высокой сорбционной активностью в отношении металлов, обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Дальнейшее изучение свойств хитозана представляет значительный интерес и является перспективным в лечении контактного аллергического дерматита. В данной статье представлены результаты применения соединений хитозана с целью элиминации никеля и кобальта из кожи экспериментальных животных. Для определения концентрации металлов в коже использован метод атомно-сорбционной хроматографии. Установлено, что соединения хитозана снижают концентрацию никеля и кобальта в коже экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** экспериментальный контактный аллергический дерматит, никель, кобальт, проницаемость, хитозан, атомно-абсорбционная хроматография.

Контактный аллергический дерматит — одно из самых распространённых заболеваний среди всех аллергических дерматозов, оказывает отрицательное влияние на социальную адаптацию [2,4]. В современных условиях ведущими аллергенами являются соли никеля, кобальта и хрома. Механизмы развития неспецифических защитных и иммунных реакций, возникающих при проникновении металлов в кожу, остаются недостаточно исследованными и требуют дальнейшего изучения [1,3]. Для оптимизации лечения контактного аллергического дерматита необходим поиск методов, усиливающих элиминацию металлов из кожи. Производные хитозана сочетают высокую сорбционную активность в отношении металлов, с противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Дальнейшее изучение свойств хитозана представляет значительный интерес и является перспективным в лечении и профилактике контактного аллергического дерматита [5].

Цель исследования: в экспериментальных условиях оценить влияния соединений хитозана на развитие контактного аллергического дерматита, вызванного солями никеля и кобальта,

### Материалы и методы

Работа выполнена на 2-месячных крысах породы «Вистар», массой 200-250гр. Всего в эксперименте было задействовано 32 лабораторных животных. При моделировании

контактного аллергического дерматита были сформированы 2 группы лабораторных животных. У животных 1-й группы применялся 5% раствор никеля хлористого, у животных 2-й группы — 5% раствор кобальта хлористого. В течение 10 дней каждому животному наносили на кожу одинаковое количество металла. На 15-е сутки все животные выводились из эксперимента путем декапитации с последующим определением концентрации металлов в коже методом атомно-абсорбционной хроматографии. Для изучения сорбционных свойств хитозана были сформированы дополнительно 2 группы лабораторных животных, у которых на фоне экспериментальной модели контактного аллергического дерматита в течение 10 дней на кожу наносился 1% раствор водорастворимого хитозана с последующим определением концентрации никеля и кобальта в коже.

Атомно-сорбционная хроматография проводилась на аппарате «Solaar» серии S (Великобритания), включала подготовку проб и непосредственное определение количественного содержания металла в пробе. Метод атомно-абсорбционных измерений основан на распылении раствора минерализата испытуемой пробы в воздушно-ацетиленовом пламени. Определение содержания элементов в испытуемых растворах проводилось методом градуировочных графиков, которые строились по значениям сигналов абсорбции растворов сравнения.

Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводилась с использованием системы программного обеспечения анализа базы данных STATISTICA v.6.0.

Описательная статистика представлена средними арифметическими значениями (M) и ошибками средних (m). Проверка нормальности распределения переменных производилась по критерию Шапиро-Уилка.

Статистическая значимость оценивалась для изучаемых количественных показателей по критерию Стьюдента для независимых выборок. Уровень значимости для отвержения нулевой гипотезы соответствовал  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

У лабораторных животных 1-й группы, подвергшихся воздействию 5% раствора никеля хлористого, на 4-й день эксперимента на коже на месте нанесения металла появилась эритема (первичная реакция). У животных 2-й группы контактный аллергический дерматит, вызванный солями кобальта, был представлен эритемой и фолликулярными папулами. На 9-10-е сутки эксперимента у животных 1-й группы высыпания, представленные везикулами и папулами, распространились на прилегающие участки кожи (рис. 1).

У животных 2 группы высыпания, представленные папулами, везикулами и серозными корочками, локализовались вокруг сально – волосяных фолликулов (рис. 2).

По данным атомно-сорбционной хроматографии у животных 1-й группы концентрация никеля в коже составила  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг, в коже животных 2-й группы –  $285,5 \pm 5,4$  мг/кг кобальта ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

В дополнительных 1-й и 2-й группах лабораторных животных, которым наносили хитозан, концентрация никеля в коже составила  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг,  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг – кобальта (табл. 2).

Таблица 1

#### Концентрация металлов (никеля и кобальта) в коже экспериментальных животных 1-й группы

N	Концентрация никеля в коже (мг/кг)	Концентрация кобальта в коже (мг/кг)
1.	329,8	290,3
2.	309,2	306,5
3.	350,1	279,8
4.	324,4	262,5
5.	300,1	296,1
6.	339,3	279,0
7.	342,6	299,6
8.	316,9	270,1
M±m	$326,46 \pm 6,1$	$285,5 \pm 5,4$

Таблица 2

#### Концентрация металлов (никеля и кобальта) в коже экспериментальных животных после использования 1% водорастворимого хитозана

N	Концентрация никеля в коже (мг/кг)	Концентрация кобальта в коже (мг/кг)
1.	54,8	46,5
2.	56,3	48,6
3.	57,4	52,1
4.	59,7	54,3
5.	63,6	58,0
6.	66,5	60,4
7.	67,1	62,8
8.	68,8	65,5
M±m	$61,8 \pm 1,9$	$56,0 \pm 2,4$



Рис. 1. Изменения кожи крысы на 10-й день нанесения 5% раствора хлористого никеля.

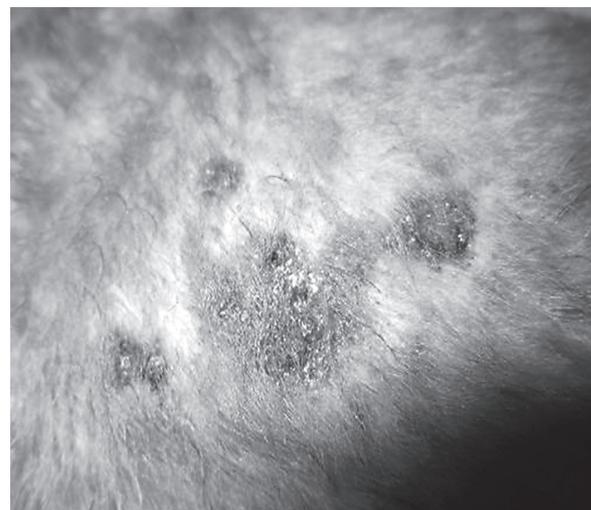


Рис. 2. Изменения кожи крысы на 10-й день нанесения 5% раствора хлористого кобальта.

При использовании 1% водорастворимого хитозана концентрация никеля в коже статистически значимо сократилась с  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг до  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг ( $p < 0,05$ ), кобальта с  $326,46 \pm 6,1$  мг/кг до  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют, что хитозан способен связывать до 81% никеля и кобальта в коже. Оценивая концентрацию металла на основании атомно-сорбционной хроматографии можно утверждать, что 1% раствор водорастворимого хитозана способен элиминировать металл из кожи экспериментальных животных.

Таким образом, никель хлористый вызывает более выраженные проявления контактного аллергического дерматита по сравнению с хлористым кобальтом, который поражает преимущественно сально-волосяной аппарат экспериментальных животных. Соединения никеля обладают более выраженной способностью проникать через неповрежденную кожу экспериментальных животных в отличие от соединений кобальта ( $326,46 \pm 6,1$  мг/кг;  $285,5 \pm 5,4$  мг/кг соответственно (при  $p < 0,05$ )). Сравнительная оценка концентраций никеля и кобальта в коже показала, что способность 1% раствора водорастворимого хитозана статистически значимо снижает концентрацию никеля и кобальта в коже экспериментальных животных до  $61,8 \pm 1,9$  мг/кг и  $56,0 \pm 2,4$  мг/кг соответственно ( $p < 0,05$ ).

#### THE EFFECTIVENESS OF THE USING OF CHITOSAN COMPOUNDS IN EXPERIMENTAL DERMATITIS CAUSED BY THE SALTS OF NICKEL AND COBALT

R. T. Kazanbaev, V. I. Prohorenkov, T. A. Yakovleva,  
V. G. Maksimenko

Krasnoyarsk state medical university  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Metals in modern conditions are the leading allergens the most of them are nickel, cobalt and chromium. Mechanisms of development of non-specific protective and immune reactions that occur during the penetration of metals into the skin, are still insufficiently investigated. To optimize the treatment of allergic contact dermatitis are required the methods that enhance the metal elimination from the skin. Recently, the properties of the natural biopolymer chitosan are widely studied. Chitosan derivatives combine low toxicity with high sorption activity to metals, have anti-inflammatory and immunomodulatory properties. Further study of the properties of chitosan is of great interest and perspective in the treatment of allergic contact dermatitis. This article presents the results of the application of chitosan compounds to eliminate the nickel and cobalt from the skin of experimental animals.

To determine the concentration the metals in skin was used the method of atomic-adsorption chromatography. It was found that chitosan compounds reduces the concentration of nickel and cobalt in the skin of the experimental animals.

**Key words:** experimental contact allergic dermatitis, nickel, cobalt, penetration, chitosan, atomic-absorption chromatography.

#### Литература

1. Албегова Ж.К., Брин В.Б., Гаглоева Э.М. и др. Влияние энтеросорбентов на гемодинамические показатели и свободнорадикальные процессы у крыс при моделировании хронической интоксикации хлоридом никеля // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С.91-93.
2. Измерова Н.И., Чикин В.В. Проблема аллергических дерматозов в различных регионах мира // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 6. – С. 14-17.
3. Уханова О.П., Шишалова Т.Н., Копылова А.В. и др. Патоморфологические изменения кожи у больных аллергическим контактным дерматитом при воздействии низкомолекулярных аллергенов (гаптенов) // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 26, № 2. – С. 71-73.
4. Лусс А.В. Современные проблемы диагностики и терапии аллергического контактного дерматита // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 83-90.
5. Ruel-Gariepy E., Chenite A., Chaput C. et al. Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 203, № 1-2. – P. 89-98.

#### Сведения об авторах

Казанбаев Ринат Тагирович – аспирант кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2114101; e-mail: Tagirson86@mail.ru.

Прохоренков Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.

Яковлева Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. раб. 2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.

Максименко Вячеслав Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: Kras\_derma@mail.ru.

© АКСЕНОВА Т. А., ГОРБУНОВ В. В., ЦАРЕНОК С. Ю.

УДК 616.12-008.331.1:616.233-002

## КОНТУРНЫЙ АНАЛИЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ И ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, КОМОРБИДНОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов, С. Ю. Царенок

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. А. В. Говорин; кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д. м. н., проф. В. В. Горбунов.

**Резюме.** *Обследовано 62 пациента с гипертонической болезнью (ГБ), у 32 из них было сочетание данного заболевания с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 30 человек имели изолированную ГБ. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц. Проводилась аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны при помощи SphygmoCor (AtCor Medical). У больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ выявлено увеличение центрального систолического, центрального пульсового и давления аугментации по сравнению с больными изолированной ГБ и контрольной группой. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в группе с коморбидной патологией составила 11,2 (9,9; 12,6) м/с против 8,6 (6,3; 10,4) м/с, ( $p=0,00033$ ) в группе изолированной ГБ. Установлены регрессионная и прямая корреляционная взаимосвязи между СРПВ и наличием ХОБЛ у больных гипертонической болезнью.*

**Ключевые слова:** *артериальная ригидность, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.*

Последние годы широко обсуждаются механизмы тесной ассоциации хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и заболеваний сердца и сосудов. Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения являются осложнения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии (АГ) [11]. Известно, что давление в аорте в большей степени, чем давление в плечевой артерии, отражает кровоток в мозговых и коронарных сосудах и является более значимым предиктором сердечно-сосудистых событий [13]. В этой связи особый интерес представляет вопрос взаимосвязи сердечно-сосудистого риска и артериальной ригидности. Основным маркером, определяющим сосудистую жесткость, является скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), эталонным методом исследования которой является аппланационная тонометрия [13].

В литературе имеются сведения о клиническом значении повышенной артериальной ригидности у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) [8], ишемической болезнью сердца [3], ХОБЛ [4, 7, 14]. Однако не изучено состояние эластических свойств сосудов и показатели центрального аортального давления у пациентов ХОБЛ в сочетании с ГБ. Частое сочетание данных заболеваний, общность факторов риска, основным из которых является курение, особенности клинического течения гипертензии, коморбидной с ХОБЛ [5,6] делают данную проблему актуальной.

Цель исследования: оценить показатели сосудистой жесткости и центрального аортального давления у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ.

### Материалы и методы

Обследовано 62 пациента с ГБ, преимущественно 2-й стадии, распределенных на 2 группы. Первую группу

составили 32 больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ (средний возраст  $58,2 \pm 7,9$  лет), вторую — 30 больных с изолированной ГБ ( $54,5 \pm 9,2$  года,  $p=0,086$ ), в обеих группах более двух третей пациентов составили мужчины. В контрольную группу включены 30 практически здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту. Диагноз ХОБЛ выставлен согласно GOLD, постбронходилатационный объем форсированного выдоха за первую секунду составил  $59,1 \pm 12,8\%$  от должных значений, в анамнезе у пациентов регистрировалось от одного до двух обострений в год (на момент обследования все были в состоянии ремиссии), большинство пациентов имели легкое и среднетяжелое течение ХОБЛ. Критерии исключения из исследования: бронхиальная астма, ожирение 3-й степени, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации. Исследование открытое контролируемое, проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 54 от 14 августа 2013 года). Больные были сопоставимы по длительности АГ и ХОБЛ, уровню липидов крови. Все пациенты с наличием ХОБЛ являлись курильщиками со средним стажем курения  $22,9 \pm 12,6$  года, индексом курения  $21,1 \pm 13,7$  пачка/лет. Пациенты с изолированной ГБ и лица контрольной группы не курили.

Проводилась аппланационная тонометрия с контурным анализом пульсовой волны для измерения центрального аортального давления и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). На момент проведения аппланационной тонометрии у всех пациентов 1-й и 2-й группы цифры офисного АД превышали нормальные значения, у всех лиц контрольной группы, напротив, наблюдалась нормотония. Оценивались следующие

показатели: СРПВ на каротидно-фemorальном сегменте, центральное систолическое давление (C\_SP), центральное диастолическое давление (C\_DP), центральное пульсовое давление (C\_PP), среднее давление (C\_MEAN), давление аугментации (AP), индекс аугментации (Alx), продолжительность периода изгнания (ED), показатель субэндокардиальной жизнеспособности (SERV), время первого пика волны давления (AT1), время второго пика волны давления (T2), время начала отраженной волны (Tr), конечное систолическое давление (ESP), давление в точке раннего систолического пика (P1Dp), индекс времени центрального напряжения (PTI syst), индекс времени центральной диастолы (PTI dyast). Также анализировались основные показатели периферического АД, измеренные автоматическим тонометром OMRON (Япония).

Обработка данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Учитывая асимметричное распределение признака, применялись методы непараметрической статистики, сравнение проведено с использованием U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции, поскольку проводилось сравнение количественного и качественного признаков. В таблицах и тексте данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Статистически значимыми считали отличия при  $p \leq 0,05$ . Независимый характер связи изученных клинико-инструментальных показателей со СРПВ оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа.

**Результаты и обсуждение**

СРПВ, измеренная на каротидно-фemorальном сегменте, у больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ была на 30,23% выше, по сравнению с пациентами с изолированной ГБ и составила 11,2 (9,9; 12,6) м/с против 8,6 (6,3; 10,4) м/с, ( $p = 0,000033$ ). У больных с сочетанной патологией СРПВ на 67,16% ( $p = 0,0000006$ ) превышала показатель контрольной группы, у больных изолированной ГБ – на 28,35% ( $p = 0,028$ ). В литературе имеются данные о том, что при ХОБЛ артериальная ригидность выше, чем у здоровых лиц [4, 7], при сочетании ХОБЛ и ИБС выявлено еще большее повышение жесткости аорты [9]. Исследователями все чаще высказывается мнение, что жесткость артерий является краеугольным камнем патофизиологии сердечно-сосудистой системы, повышение СРПВ ассоциируется с неблагоприятным

Таблица 1

**Показатели периферического, центрального аортального давления и артериальной ригидности (медиана, 25 и 75 перцентили)**

	ХОБЛ и АГ (1 гр) (n=32)	АГ (2 гр) (n=30)	Контроль (3 гр) (n=30)
САД, мм рт. ст.	156,0 (141,0; 168,0) $p_{1,2} = 0,83, p_{1,3} = 0,0000001$	148,0 (141,0; 164,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	120,0 (110,0; 125,0)
ДАД, мм рт. ст.	91,0 (78,0; 103,0) $p_{1,2} = 0,14, p_{1,3} = 0,0000006$	93,0 (90,0; 101,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	73,0 (65,0; 78,0)
СрАД, мм рт. ст.	112,0 (99,0; 124,0) $p_{1,2} = 0,13, p_{1,3} = 0,0000001$	116,0 (108,0; 125,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	87,0 (91,0; 93,0)
ПАД, мм рт. ст.	63,0 (50,0; 70,0) $p_{1,2} = 0,10, p_{1,3} = 0,0000009$	55,0 (51,0; 63,0) $p_{2,3} = 0,0000028$	45,0 (37,0; 51,0)
C_SP, мм рт. ст.	134,0 (120,5; 149,5) $p_{1,2} = 0,02, p_{1,3} = 0,0000001$	122,0 (119,0; 134,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	102,0 (97,0; 110,0)
C_DP, мм рт. ст.	86,5 (79,0; 102,5) $p_{1,2} = 0,72, p_{1,3} = 0,0000003$	88,0 (82,0; 96,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	74,0 (66,0; 80,0)
C_MEAN, мм рт. ст.	112,0 (99,0; 124,0) $p_{1,2} = 0,44, p_{1,3} = 0,0000001$	112,0 (103,0; 125,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	87,0 (81,0; 93,0)
C_PP, мм рт. ст.	46,0 (34,0; 47,0) $p_{1,2} = 0,000022, p_{1,3} = 0,0000001$	35,5 (24,0; 42,0) $p_{2,3} = 0,0018$	28,0 (25,0; 33,0)
AP, мм рт. ст.	8,5 (5,0; 16,0) $p_{1,2} = 0,025, p_{1,3} = 0,0000066$	4,5 (1,0; 14,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	2,0 (1,0; 4,0)
Alx, %	16,0 (14,0; 25,0) $p_{1,2} = 0,028, p_{1,3} = 0,01$	15,0 (12,0; 21,0) $p_{2,3} = 0,00012$	8,0 (3,0; 17,5)
ED, %	33,0 (31,0; 37,0) $p_{1,2} = 0,07, p_{1,3} = 0,34$	31,0 (26,0; 35,0) $p_{2,3} = 0,0057$	34,0 (32,0; 37,0)
SERV, %	168,0 (146,0; 197,0) $p_{1,2} = 0,017, p_{1,3} = 0,98$	201,0 (176,0; 211,0) $p_{2,3} = 0,003$	168,0 (150,0; 179,0)
AT1, мс	104,0 (98,0; 108,0) $p_{1,2} = 0,86, p_{1,3} = 0,29$	104,5 (98,5; 109,0) $p_{2,3} = 0,13$	102,5 (94,0; 107,5)
T2, мс	185,0 (168,0; 205,0) $p_{1,2} = 0,00028, p_{1,3} = 0,024$	228,0 (225,0; 233,0) $p_{2,3} = 0,024$	209,5 (190,0; 221,5)
TR, мс	136,0 (132,0; 144,0) $p_{1,2} = 0,27, p_{1,3} = 0,09$	136,0 (132,0; 146,0) $p_{2,3} = 0,54$	141,0 (136,5; 145,5)
P1Dp, мм рт. ст.	35,0 (29,0; 41,0) $p_{1,2} = 0,19, p_{1,3} = 0,000003$	34,0 (29,0; 37,0) $p_{2,3} = 0,000031$	24,0 (20,5; 26,5)
PTIsyst	2456,0 (2165,0; 2808,0) $p_{1,2} = 0,27, p_{1,3} = 0,0000001$	2230,0 (1947,0; 2944,0) $p_{2,3} = 0,00077$	1970,0 (1742,0; 2141,0)
PTIdyast	3973,0 (3558,0; 4710,0) $p_{1,2} = 0,02, p_{1,3} = 0,0000002$	4588,0 (4360,0; 5516,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	3264,5 (2827,5; 3519,0)
ESP, мм рт. ст.	127,0 (112,0; 136,0) $p_{1,2} = 0,11, p_{1,3} = 0,0000001$	133,0 (120,0; 162,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	95,0 (85,0; 101,5)
Mpsyst, мм рт. ст.	122,0 (111,0; 139,0) $p_{1,2} = 0,34, p_{1,3} = 0,0000001$	122,0 (117,0; 154,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	92,5 (86,0; 98,0)
Mpdyast, мм рт. ст.	106,0 (94,0; 120,0) $p_{1,2} = 0,04, p_{1,3} = 0,0000001$	107,0 (103,0; 136,0) $p_{2,3} = 0,0000001$	81,5 (75,0; 90,0)
СРПВ, м/с	11,2 (9,9; 12,6) $p_{1,2} = 0,000033, p_{1,3} = 0,0000005$	8,6 (6,3; 10,4) $p_{2,3} = 0,028$	6,7 (6,2; 7,1)

Примечание:  $p_{1,2}$  – статистическая значимость различий между 1 и 2 группами;  $p_{1,3}$  – статистическая значимость различий между 1 и 3 группами;  $p_{2,3}$  – статистическая значимость различий между 2 и 3 группами; САД – систолическое АД на плечевой артерии; ДАД – диастолическое АД на плечевой артерии; СрАД – среднее гемодинамическое АД на плечевой артерии; ПАД – пульсовое АД на плечевой артерии; C\_SP – центральное систолическое давление; C\_DP – центральное диастолическое давление; C\_PP – центральное пульсовое давление; C\_MEAN – среднее давление; AP – давление аугментации; Alx – индекс аугментации; ED – продолжительность периода изгнания; SERV – показатель субэндокардиальной жизнеспособности; AT1 – время первого пика волны давления; T2 – время второго пика волны давления; Tr – время начала отраженной волны; ESP – конечное систолическое давление; P1Dp – давление в точке раннего систолического пика; PTI syst – индекс времени центрального напряжения; PTI dyast – индекс времени центральной диастолы; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны.

прогнозом, так в 6-летнем проспективном исследовании выявлена взаимосвязь между повышением СРПВ и развитием инсультов при АГ [10].

Основные показатели периферического АД в исследуемых группах пациентов значимо не различались, при этом существенно превышали значения, зарегистрированные у лиц контрольной группы, данные представлены в табл. 1. Центральное систолическое давление у больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ было выше на 9,83% по сравнению с пациентами с изолированной ГБ ( $p=0,02$ ). Центральное пульсовое АД в первой группе превышало показатели второй группы на 29,58% ( $p=0,00022$ ), давление аугментации – на 88,89% ( $p=0,025$ ). Все проанализированные выше показатели, а также центральное диастолическое и среднее гемодинамическое давление в аорте у пациентов первой и второй группы значительно превышали значения контрольной группы.

В соответствии с современными представлениями ремоделирование крупных артерий тесно взаимосвязано с центральным пульсовым давлением, давлением аугментации и систолическим давлением в аорте [13]. Прирост данных показателей увеличивает сердечно-сосудистый риск, имеются данные о взаимосвязи центрального пульсового давления и риска инсультов у больных АГ, обсуждается самостоятельная прогностическая роль центрального пульсового давления как предиктора коронарных и мозговых событий. [12].

Повышение центрального пульсового давления у лиц с артериальной ригидностью можно объяснить тем, что отраженная волна приходит в восходящую часть аорты в раннюю систолу. Это приводит к увеличению центрального систолического давления. При этом отраженные волны оказывают меньшее влияние на диастолическую часть пульсовой волны, поэтому отмечается снижение диастолического и возрастание пульсового давления в аорте, что неблагоприятно влияет на перфузию коронарных артерий.

Показателем, характеризующим коронарный кровоток в используемом методе исследования, является индекс Buckberg (SERV), который рассчитывается как отношение площади диастолы к систолической площади аортальной пульсовой волны. Нами установлено, что в группе больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ SERV был ниже на 16,42% ( $p=0,017$ ) по сравнению с больными с изолированной ГБ. Это, вероятно, связано с тем, что уменьшение давления в аорте в диастолу вследствие повышения ригидности аорты и возвращения отраженных волн к устью аорты во время систолы, приводит к ухудшению перфузии венечных артерий. В дополнение к этому время второго пика волны давления (T2) у больных с коморбидной патологией было короче на 18,86% ( $p=0,00028$ ), а индекс времени центральной диастолы (PTI dyast) ниже на 16,36% ( $p=0,02$ ) по сравнению с изолированной АГ. Гамма-корреляцией установлена прямая взаимосвязь СРПВ с наличием ХОБЛ у больных ГБ ( $\gamma=0,58$ ,  $p=0,000023$ ).

Для выявления факторов, оказывающих влияние на повышение СРПВ, проведен многофакторный регрессионный

анализ. В математическую модель включены 36 переменных, включающих анализируемые клинические, стандартные биохимические показатели и данные аппланационной тонометрии. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с анализируемым. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне  $\alpha<0,05$ .

Независимыми факторами повышения СРПВ являются наличие сочетания АГ и ХОБЛ (шаг 1,  $\beta=0,42$ ,  $p=0,00019$ ), возраст (шаг 2,  $\beta=0,39$ ,  $p=0,0002$ ) и уровень пульсового давления в аорте (шаг 3,  $\beta=0,54$ ,  $p=0,001$ ). При добавлении других показателей не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности. Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации  $R^2>0,5$  и величина F-критерия составила 23,27 с уровнем значимости  $p=0,0000001$ , что свидетельствует о высокой чувствительности и достоверности данной математической модели. Таким образом, у пациентов с ГБ данными регрессионного и корреляционного анализов установлена взаимосвязь наличия ХОБЛ и увеличения СРПВ.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о фенотипах ХОБЛ и высказывается мнение о возможности выделения фенотипа ХОБЛ, коморбидного с АГ [5]. К чертам данного фенотипа исследователи относят умеренные нарушения легочной функции и индекса одышки, низкую частоту ежегодных обострений, повышенную вариабельность АД, преимущественно в ночные часы, преобладание патологических суточных профилей АД, более выраженное нарушение функции эндотелия и раннее развитие поражения органов-мишеней, по сравнению с больными изолированной АГ [6]. Предлагаемые характеристики прослеживаются у когорты обследованных нами пациентов. В данной и предыдущих работах мы обследовали пациентов с ГБ, коморбидной с ранними стадиями ХОБЛ, низкой частотой обострений и умеренными обструктивными нарушениями. У пациентов с сочетанной патологией выявлялась более выраженная дисфункция эндотелия [1], чаще встречался суточный профиль с недостаточным снижением АД в ночные часы, при суточном мониторинге центрального аортального давления отмечалось повышение СРПВ, среднего за сутки систолического давления в аорте и других показателей жесткости сосудов [2]. Установленное в настоящем исследовании повышение показателей артериальной ригидности и центрального аортального давления у больных ГБ в сочетании с ХОБЛ по сравнению с группой изолированной ГБ вносит определенный вклад в подходы к формированию фенотипа ХОБЛ, коморбидного с артериальной гипертензией.

Таким образом, у больных с сочетанием ГБ и ХОБЛ при проведении аппланационной тонометрии отмечается увеличение систолического, пульсового и давления аугментации в восходящей части аорты по сравнению с больными изолированной АГ и контрольной группой. Скорость распространения пульсовой волны, измеренная

на каротидно-фemorальном сегменте, в группе сочетанной патологии была выше в 1,3 раза по сравнению с группой изолированной ГБ и в 1,6 раза выше по сравнению со здоровыми лицами. Установлены регрессионная и прямая корреляционная взаимосвязи между СРПВ и наличием ХОБЛ у больных ГБ.

**CONTOURED ANALYSIS OF THE CENTRAL PULSE WAVE AND ELASTIC PROPERTIES OF ARTERIES IN HYPERTENSIVE PATIENTS, COMORBID CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

T. A. Aksenova, V. V. Gorbunov, S. U. Tsarenok  
Chita State Medical Academy

**Abstract.** The study involved 62 patients with essential hypertension (EH), in 32 of them was a combination of this disease with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 30 – isolated EH. The control group consisted of 30 healthy individuals. Applanation tonometry with the pulse wave contour analysis using SphygmoCor (AtCor Medical) was carried out. In patients with the combination of EH and COPD it was found an increase in central systolic, central pulse and pressure of augmentation compared with isolated EH patients and the control group. Pulse wave velocity (PWV) in the group with comorbid disorders was 11.2 (9.9, 12.6) m/sec vs 8.6 (6.3, 10.4) m/sec ( $p = 0, 000033$ ) in the isolated EH group. Were established regressive and direct correlation interconnection between PWV and the existence of COPD in patients with essential hypertension.

**Key words:** arterial rigidity, pulse wave velocity, central aortic pressure, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.

**Литература**

1. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 4-5.
2. Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. и др. Суточное мониторирование центрального аортального давления и показателей артериальной ригидности при сочетании гипертонической болезни с хронической обструктивной болезнью легких // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 9-16.
3. Гагаркина Л.С., Горбунов В.В., Царенок С.Ю. Контурный анализ центральной пульсовой волны и эластические свойства артерий у больных ИБС, хронической коронарной недостаточностью, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 66-70.
4. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 45-50.

5. Ли В.В., Задионченко В.С. Адашева Т.В. и др. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких – в поисках фенотипов. Часть I. // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 1(9). – С. 19-24.

6. Ли В.В., Задионченко В.С. Адашева Т.В. и др. Артериальная гипертония у больных хронической обструктивной болезнью легких – в поисках фенотипов. Часть II. // Архив внутренней медицины. – 2013. – № 2(10) – С. 29-34.

7. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2011. – № 4. – С. 109-117.

8. Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шнырев К.Е. и др. Контурный анализ пульсовой волны у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 78-85.

9. Невзорова В.А., Шекунова О.И., Бродская Т.А. Состояние жесткости аорты при хронической обструктивной болезни легких, сочетающейся с ишемической болезнью сердца // Терапевтический архив. – 2010. – № 3. – С. 18-22.

10. Dimitriadis K., Tsioufis C., Tatsis I. et al. Pulse wave velocity as independent predictor of stroke in patients with essential hypertension: data from a Greek 6-year-follow-up study // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – P. 657-658.

11. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur. Respir. J. – 2003 – Vol. 22, № 5. – P. 809-881.

12. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1203-1206.

13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588-2605.

14. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H. et al Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007 – Vol. 175. – P. 1259-1265.

**Сведения об авторах**

Аксенова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Читинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Адрес: 672039, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел. 8 (302) 2243748; e-mail: tatianaks@mail.ru.

Горбунов Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Адрес: 672039, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел. 8 (302) 2243748; e-mail: gorbunovv2008@mail.ru.

Царенок Светлана Юрьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Читинской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Адрес: 672039, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел. 8 (302) 2243748; e-mail: sveta-isarenok@yandex.ru.

© ЯХОНТОВ Д. А., КОРОСТЕЛЕВА Е. В.

УДК 616.12

## ПОРАЖЕНИЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Д. А. Яхонтов, Е. В. Коростелева

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. О. Маринкин; кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, зав. — д. м. н., проф. А. А. Демин.

**Резюме.** Цель исследования: изучение клинической картины, состояния коронарного русла и уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при различных вариантах течения стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). Больные были разделены на три группы идентично дизайну исследования АСТИОН. Проводились эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография (КАГ), лабораторные исследования. Структурно-функциональное состояние миокарда в большей степени было изменено у больных стенокардией, осложненной наличием кардиоваскулярных событий, у них же, как и у больных, подвергшихся чрескожной ангиопластике, выявлено более тяжелое поражение коронарных артерий (КА). Уровень Nt-proBNP достоверно не отличался в группах, но коррелировал с возрастом, степенью стеноза КА, размерами полостей, фракцией выброса (ФВ) и индексом массы миокарда (ИММЛЖ) левого желудочка.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, артериальная гипертензия, мозговой натрийуретический пептид, коронарография.

В настоящее время с целью оценки тяжести течения и прогноза при ИБС активно используются биомаркеры, одним из которых является мозговой натрийуретический пептид. BNP синтезируется в виде неактивной молекулы, которая затем превращается в proBNP, а уже в кардиомиоците расщепляется на активный нейрогормон BNP и неактивную молекулу N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Содержание NT-proBNP отличается высокой стабильностью в крови [11]. Известна высокая чувствительность и специфичность определения NT-proBNP у больных сердечной недостаточностью в качестве показателя дисфункции левого желудочка [1,2,3,4, 7]. В то же время, место натрийуретических пептидов (НУП) в комплексном обследовании больных стабильной ИБС до сих пор не определено несмотря на наличие отдельных сведений о корреляции концентрации НУП с количеством стенозированных сосудов [8,9,13].

Целью проведенного исследования было сравнение клинической картины, характера поражения коронарных артерий, структурно-функционального состояния сердца и уровня Nt-proBNP у больных различными клиническими вариантами течения стабильной стенокардии в сочетании с АГ.

### Материалы и методы

На базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера был обследован 151 мужчина со стабильной стенокардией напряжения в сочетании с АГ 1-3 степени. Больные распределялись на три группы идентично дизайну исследования АСТИОН [10]. В 1-ю группу вошли 43 человека с неосложненным течением

стенокардии давностью от 1 до 10 лет, у которых при проведении коронароангиографии (КАГ) выявлены гемодинамически незначимые стенозы; во 2-ю — 47 пациентов со стенокардией, подвергшихся чрескожной коронарной ангиопластике (ЧКВ) от 1 до 2 лет назад; 3-ю группу составили 61 пациент с перенесенным сердечно-сосудистым событием [инфаркт миокарда (ИМ), либо острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)] давностью от 1 до 2 лет независимо от характера поражения коронарных артерий (КА). Критериями диагноза ИБС служили клинические признаки в сочетании с одним или более из следующих критериев: документированный ИМ в прошлом, положительный нагрузочный тест, подтверждение ишемии миокарда при холтеровском мониторинге, поражение коронарного русла при КАГ. В исследование не включались больные с сахарным диабетом, острым коронарным синдромом, давностью <1 месяца, ИМ давностью <1 года, хронической аневризмой левого желудочка (ЛЖ), постоянной формой фибрилляции и трепетания предсердий, АВ-блокадой 2-3 степени, ХСН>II ФК NYHA, онкологическими заболеваниями, декомпенсированными заболеваниями щитовидной железы, бронхиальной астмой, ожирением с индексом массы тела (ИМТ) >40, симптоматическими АГ, туберкулезом и другими хроническими заболеваниями в стадии обострения.

Оценивались поведенческие факторы риска (ФР) и проводились КАГ, ЭхоКГ, лабораторные исследования. Содержание Nt-proBNP в плазме определялось методом конкурентного иммуноферментного анализа

с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест», Россия. Нормальные значения уровня Nt-proBNP составили менее 0,2 нг/мл [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ SPSS (11,5 версия) и «Microsoft Office Excel». Результаты исследований для количественных признаков представлены в виде значений средних арифметических и их ошибок ( $M \pm m$ ) при параметрическом распределении признака, при распределении, отличающемся от нормального – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль), для качественных признаков в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок. Для проверки гипотезы о нормальности распределения переменных применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для проверки значимости различий между группами для количественных признаков применялся дисперсионный анализ (анализ более двух групп, тест Бонферрони) в случае нормального распределения переменных, а при отсутствии нормального распределения – непараметрические критерии Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых групп); для качественных показателей использовался критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ был проведен с помощью определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для прогнозирования уровня зависимых переменных использовался метод множественной линейной регрессии. При построении моделей использовался, метод пошагового включения предикторов с оценкой коэффициента детерминации ( $R^2$ ). Была проведена проверка предикторов, вошедших в уравнения регрессии, на автокорреляцию по критерию Дарбина-Уотсона и на мультиколлинеарность. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) для отвержения нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст больных статистически значимо не различался в группах и составил  $54,8 \pm 0,7$  лет. Давность ишемического анамнеза также оказалась сопоставима. Более высокие функциональные классы (ФК) стенокардии преобладали у пациентов 2-й и 3-й групп (табл. 1). Артериальная гипертензия имела место у 39 ( $90,7 \pm 4,4\%$ ) больных 1-й группы, у 41 ( $87,2 \pm 4,9\%$ ) больного 2-й группы и у 57 ( $93,4 \pm 3,2\%$ ) больных 3-й группы без статистически значимых различий по частоте встречаемости различных степеней АГ. Анализ частоты факторов риска обнаружил, что курящих лиц в группе неосложненного течения стенокардии напряжения было статистически значимо меньше, чем во 2-й и 3-й группах: ( $p_{1,2} = 0,02$ ,  $p_{1,3} = 0,02$ ,

Таблица 1

### Клинико-гемодинамические показатели и факторы риска у обследованных больных

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	P
Стенокардия напряжения ФК I		15 (34,9±7,3%)	9 (19,1±5,7%)	7 (11,5±4,1%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,005$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Стенокардия напряжения ФК II		24 (55,8±7,6%)	31 (66,0±6,9%)	38 (62,3±6,2%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Стенокардия напряжения ФК III		4 (9,3±4,4%)	7 (14,9±5,2%)	16 (26,2±5,6%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,03$ ; $p_{2,3} > 0,05$
АГ 1 степени		2 (5,1±3,5%)	4 (9,8±4,6%)	6 (10,5±4,1%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
АГ 2 степени		17 (43,6±7,9%)	15 (36,6±7,5%)	20 (35,1±6,3%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
АГ 3 степени		20 (51,3±8,0%)	22 (53,7±7,8%)	31 (54,4±6,6%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Фактор риска					
Курение	Курят	13 (30,2±7,0%)	26 (55,3±7,3%)	33 (54,1±6,4%)	$p_{1,2} = 0,02$ ; $p_{1,3} = 0,02$ ; $p_{2,3} > 0,050$
	Курили в прошлом	16 (37,2±7,4%)	12 (25,5±6,4%)	17 (27,9±5,7%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	Не курят	14 (32,6±7,1%)	9 (19,1±5,7%)	11 (18,0±4,9%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Среднее количество алкоголя, употребляемое за сутки, г		9,0±0,8	10,7±1,5	13,9±1,1	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,007$ ; $p_{2,3} = 0,013$
Уровень физической активности (ФА)	Физически неактивные	4 (11,1±5,2%)	5 (12,8±5,4%)	7 (14,0±4,9%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	Низкий уровень ФА	12 (33,3±7,9%)	10 (25,6±7,0%)	17 (34,0±6,7%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	Средний уровень ФА	17 (47,2±8,3%)	10 (25,6±7,0%)	17 (34,0±6,7%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	Высокий уровень ФА	3 (8,3±4,6%)	14 (35,9±7,7%)	9 (18,0±5,4%)	$p_{1,2} = 0,006$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Отягощенная наследственность	По АГ	8 (18,6±6,1%)	8 (17,0±5,5%)	9 (15,0±4,6%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	По ИБС в целом	9 (20,9±6,3%)	12 (25,5±6,4%)	12 (20,0±5,2%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	По внезапной смерти (ВС)	1 (11,1±10,5%)	3 (27,3±13,4%)	4 (33,3±13,6%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
	По ИБС с сердечно-сосудистыми событиями	2 (22,2±13,9%)	7 (63,6±14,5%)	8 (66,7±13,6%)	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,03$ ; $p_{2,3} > 0,05$
САД, мм рт. ст.		150,0±2,8	142,0±2,7	146,5±2,6	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.		91,1±1,7	89,1±1,6	93,3±1,4	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
ЧСС, уд/мин		70,0±1,8	70,4±1,5	74,0±1,4	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
ОТ, см		98,3±1,2	99,6±1,3	99,1±1,3	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
ИМТ, г/м <sup>2</sup>		28,8±0,7	28,0±0,5	28,4±0,6	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} > 0,05$ ; $p_{2,3} > 0,05$
Тест 6-минутной ходьбы, м		426,7±9,7	415,1±9,1	389,1±7,7	$p_{1,2} > 0,05$ ; $p_{1,3} = 0,002$ ; $p_{2,3} = 0,02$

$p_{2-3} > 0,05$ ; табл. 1). Около половины больных во всех группах имели низкий уровень физической активности, либо были физически неактивны. Больные, перенесшие сердечно-сосудистое событие, употребляли статистически значимо больше спиртных напитков в пересчете на этанол ( $p_{1-2} > 0,05$ ,  $p_{1-3} = 0,007$ ,  $p_{2-3} = 0,013$ ). Средние значения ИМТ оказались сопоставимыми во всех 3-х группах, как и количество больных с различной степенью избыточной массы тела и ожирения. Значения офисного АД и ЧСС по группам также статистически значимо не различались. Дистанция теста 6-минутной ходьбы оказалась наиболее низкой у пациентов 3-й группы ( $389,1 \pm 7,7$  м) в сравнении с  $415,1 \pm 9,1$  м во 2-й группе ( $p_{2-3} = 0,02$ ) и  $426,7 \pm 9,7$  м в 1-й группе ( $p_{1-3} = 0,002$ ) – табл. 1.

Не было обнаружено статистически значимой разницы в основных показателях липидного обмена и других биохимических показателях (табл. 2).

Средние значения величины фракции выброса (ФВ) левого желудочка по данным ЭхоКГ составили  $64,9 \pm 0,9\%$  в 1-й группе,  $65,4 \pm 0,8\%$  во 2-й и  $60,5 \pm 1,2\%$  в 3-й группе ( $p_{1-3} = 0,003$ ,  $p_{2-3} = 0,001$ ,  $p_{1-2} > 0,05$ ). У больных всех трех групп имелась гипертрофия миокарда левого желудочка со значениями ИММЛЖ  $135,1 \pm 6,2$ ,  $128,1 \pm 3,9$  и  $143,4 \pm 4,7$  г/м<sup>2</sup> в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно ( $p_{2-3} = 0,02$ ). Диастолическая дисфункция левого желудочка имела место у 24 (61,5±7,4%) больных 1-й группы, 20 (46,5±7,3%) больных 2-й группы и 42 (68,9±5,9%) – 3-й группы.

Коронарография была проведена всем больным 1-й и 2-й группы и 43 (70,5%) больным 3-й группы. Среднее количество стенозированных сосудов составило  $1,7 \pm 0,1$  в 1-й группе,  $2,0 \pm 0,1$  во 2-й группе и  $2,5 \pm 0,1$  в 3-й ( $p_{1-3} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,001$ ). Средний процент стеноза составил  $36,8 \pm 1,6\%$ ,  $78,1 \pm 2,0\%$  и  $71,7 \pm 2,5\%$  в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Больные, перенесшие сердечно-сосудистое событие имели более тяжелое поражение коронарного русла, что подтверждается и большей частотой стенозирования магистральных сосудов (табл. 3).

Таблица 2

### Показатели биохимической картины крови у обследованных больных

Показатель	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=47)	3-я группа (n=61)	P
ОХС, ммоль/л	5,6±0,2	5,8±0,2	5,6±0,1	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,2	3,8±0,2	3,4±0,1	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,04	1,2±0,06	1,3±0,05	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
ТГ, ммоль/л	2,1±0,1	1,8±0,1	2,0±0,1	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Фибриноген, г/л	3,5±0,1	3,3±0,1	3,5±0,1	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Мочевая кислота, ммоль/л	0,366±0,14	0,371±0,015	0,377±0,012	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Креатинин крови, мкмоль/л	90,6±1,7	93,2±2,5	95,3±1,8	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	100,9±4,1	99,0±4,6	95,5±3,5	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Тошачковая гликемия, ммоль/л	5,1±0,1	5,1±0,1	5,1±0,1	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	6,3±0,3	6,2±0,2	6,4±0,2	$_{1-2} > 0,05$ $_{1-3} > 0,05$ $_{2-3} > 0,05$

Содержание в крови Nt-proBNP определялось у 16 (37,2±7,4%) больных в 1-й группе, 13 (27,7±6,5%) – во 2-й и 17 (27,9±5,7%) – в 3-й. Значение Nt-proBNP составило 0,23 (0,11; 0,65), 0,14 (0,05; 0,34) и 0,30 (0,14; 0,78) нг/мл у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно без статистически значимых различий между группами. Число больных с повышенными значениями Nt-proBNP ( $> 0,2$  нг/мл) оказалось по группам 8 (50,0±12,5%), 3 (23,1±11,7%) и 12 (70,6±11,0%);  $p_{2-3} = 0,015$ .

Таблица 3

### Сравнительная характеристика поражения коронарных артерий у обследованных больных

Показатель (n, %)	1-я группа (n=43)	2-я группа (n=47)	3-я группа (n=43)	P
1-сосудистое поражение	19 (44,2±7,6%)	15 (31,9±6,8%)	5 (11,6±4,9%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,001$ ; $_{2-3} = 0,001$
2-сосудистое поражение	16 (37,2±7,4%)	20 (42,6±7,2%)	12 (27,9±6,8%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,05$ ; $_{2-3} > 0,05$
3-сосудистое поражение	8 (18,6±5,9%)	12 (25,5±6,4%)	26 (60,5±7,5%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,001$ ; $_{2-3} = 0,001$
Ствол левой коронарной артерии	4 (9,3±4,4%)	2 (4,3±2,9%)	6 (14,0±5,3%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,05$ ; $_{2-3} > 0,05$
Передняя нисходящая артерия	35 (81,4±5,9%)	35 (74,5±6,4%)	38 (88,4±4,9%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,05$ ; $_{2-3} > 0,05$
Правая коронарная артерия	25 (58,1±7,5%)	29 (61,7±7,1%)	36 (83,7±5,6%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} = 0,01$ ; $_{2-3} = 0,02$
Огибающая артерия	14 (32,6±7,1%)	27 (57,4±7,2%)	30 (69,8±7,0%)	$_{1-2} = 0,02$ ; $_{1-3} > 0,001$ ; $_{2-3} > 0,05$
Монопоражение проксимального отдела передней нисходящей артерии	3 (7,0±3,9%)	7 (14,9±5,2%)	3 (7,0±3,9%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,05$ ; $_{2-3} > 0,05$
Сочетание проксимального стенозирования ПНА со стенозом ПКА (ОА)	4 (9,3±4,4%)	4 (8,6±4,1%)	4 (9,3±4,4%)	$_{1-2} > 0,05$ ; $_{1-3} > 0,05$ ; $_{2-3} > 0,05$

При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая корреляция средней силы уровня NT-proBNP с возрастом в 1-й ( $r=0,642$ ;  $p=0,007$ ) и в 3-й группах ( $r=0,690$ ;  $p=0,002$ ). Во всех трех группах обследованных не было обнаружено корреляции уровня Nt-proBNP с цифрами офисного САД, ДАД, уровнем креатинина и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). По мнению ряда авторов, по уровню ВNP можно идентифицировать пациентов с расширением левого предсердия (ЛП), гипертрофией ЛЖ и высоким давлением наполнения левого желудочка [1, 6]. Мы обнаружили статистически значимую корреляцию высокой силы с размерами ЛП ( $r=0,785$ ,  $p=0,000$ ) и конечного диастолического размера (КДР) ( $r=0,708$ ,  $p=0,001$ ) только в 3-й группе больных, по-видимому, в связи с наиболее выраженными процессами ремоделирования после перенесенного инфаркта миокарда. Уровень NT-proBNP статистически значимо коррелировал с ИММЛЖ в 1-й ( $r=0,590$ ;  $p=0,016$ ) и 3-й ( $r=0,797$ ;  $p=0,000$ ) группах пациентов. Отрицательная связь средней силы обнаружена между ФВ ЛЖ и уровнем NT-proBNP в 3-й группе больных ( $r=-0,501$ ;  $p=0,041$ ). Существуют данные о взаимосвязи уровня Nt-proBNP с выраженностью коронарного атеросклероза и размером ишемизированной области при стабильной ИБС [5, 12, 13]. Нам не удалось обнаружить статистически значимую связь уровня NT-proBNP и количества стенозированных КА, однако в группе пациентов, подвергшихся коронарной ангиопластике, выявлена корреляция средней силы со средним процентом стеноза коронарных артерий ( $r=0,649$ ;  $p=0,016$ ) и с вовлеченностью в патологический процесс СтЛКА ( $r=0,440$ ,  $p=0,009$ ). Только у пациентов 3-й группы выявлена связь между ФК стенокардии и уровнем NT-proBNP ( $r=0,483$ ;  $p=0,049$ ).

Линейный регрессионный анализ обнаружил зависимость NT-proBNP от наличия гипертрофии левого желудочка и ФК стенокардии в 1-й группе больных. Помимо этого, во 2-й группе имелась зависимость уровня NT-proBNP от возраста, ИМТ, КСР, размера стеноза КА, количества пораженных коронарных артерий, наличия стеноза СтЛКА и наличия гипертрофии левого желудочка (табл. 4). Для 1-й группы коэффициент детерминации  $R^2=0,572$ , значимость модели  $p=0,006$ ; для 2-й группы  $R^2=0,995$ , значимость модели  $p<0,0001$ . Для 3-й группы модель оказалась незначимой.

Таким образом, из модифицируемых факторов риска курение ассоциируется с осложненным течением стенокардии и большей выраженностью коронарного атеросклероза, а избыточное употребление алкоголя более свойственно лицам с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе. Гемодинамические и функциональные показатели миокарда (ФВ) в большей степени скомпрометированы у больных стабильной стенокардией, перенесших сердечно-сосудистые события. Осложненное течение стабильной стенокардии напряжения в сочетании с артериальной гипертензией ассоциируется с более тяжелым и более распространенным поражением коронарных артерий.

Таблица 4

**Пошаговый линейный регрессионный анализ зависимости уровня NT-proBNP от ряда факторов**

Показатель	B (SE)*	p
1 группа (n=16)		
Наличие ГЛЖ	0,439 (0,192)	0,041
ФК стенокардии	0,510 (0,188)	0,019
Const.	-1,134 (0,403)	0,016
2 группа (n=13)		
Возраст	0,031 (0,003)	=0,001
ИМТ	0,181 (0,010)	<0,0001
КСР	-0,600 (0,112)	=0,006
Средняя величина стеноза КА	0,020 (0,002)	=0,001
Наличие стеноза СтЛКА	1,127 (0,114)	=0,001
Наличие ГЛЖ	1,659 (0,087)	<0,0001
Количество пораженных артерий	0,187 (0,036)	=0,006
Const.	-10,777 (0,783)	<0,0001

Примечание: \* – B- коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента.

Уровень Nt-proBNP чаще повышается у больных ИБС в сочетании с АГ с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, а у больных, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику, уровень Nt-proBNP взаимосвязан со степенью стеноза КА, количеством пораженных коронарных артерий и вовлеченностью в процесс ствола ЛКА.

**CORONARY ARTERY DISEASE, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVEL IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN CONJUNCTION WITH HYPERTENSION**

D. A. Yakhontov, E. V. Korosteleva  
Novosibirsk state medical university

**Abstract.** The purpose of research: studying of the clinical picture, the state of the coronary bed and the level of N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) in different types of stable angina in combination with arterial hypertension (AH). Patients were divided into three groups of identical study design ACTION.

Echocardiography (echo-CG), coronary angiography (CAG), laboratory tests were done. Structural and functional state of the myocardium was changed more in patients with angina, complicated by the presence of cardiovascular events, they have the same as in patients undergoing percutaneous angioplasty revealed more severe defeat of coronary artery (CA). Nt-proBNP levels were not significantly different in the groups, but correlated with age, the degree of stenosis of the CA, the size of the cavities, ejection fraction (EF) and myocardial mass index (LVMI) of the left ventricle.

**Key words:** stable angina, hypertension, brain natriuretic peptide, coronary angiography.

### Литература

1. Агеев Ф.В., Овчинников А.Г. Мозговой натрий-уретический гормон и дисфункция левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 5. – С. 271-281.
2. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр), 2009 // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1. – С. 3-62.
3. Сальников А.С., Рукавишников М.Ю., Сорокина Н.Н. и др. Пептид Nt-proBNP – маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест» // Новости «Вектор-Бест». – 2011. – № 1, 59. <http://vectorbest.ru/nvb/n59/n59.pdf> (22.02.2012 г.).
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society on Intensive Care Medicine (ESICM) // Eur. J. Heart Fail. – 2008. – Vol. 10. – P. 933-989.
5. De Lemos J.A., Morrow D.A. Use of natriuretic peptides in clinical decision-making for patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153, № 4. – P. 450-453.
6. Hildebrandt P., Boesen M., Olsen M. et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension – a marker for left ventricular dimensions and prognosis // Eur. J. Heart Fail. – 2004. – Vol. 15. – P. 313-317.
7. McDowell G., Shaw C., Buchanan K. et al. The natriuretic peptide family // Eur J Clin Investig. – 1995. – Vol. 25. – P. 291-298.
8. Ndrepepa G., Braun S., Mehilli J. et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 553-557.
9. Ndrepepa G., Braun S., Niemöller K. et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2102-2107.
10. Poole-Wilson P.A., Vokó Z., Kirwan B.A. et al. ACTION Investigators. Clinical course of isolated stable angina due to coronary heart disease // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 16. – P. 1928-1935.
11. Richards A., Nicholls M., Yandle T. et al. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1921-1929.
12. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Acute changes in circulating natriuretic peptides in relation to myocardial ischemia // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 10. – P. 988-995.
13. Sahinarslan A., Cengel A., Okuyay K. et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease // Coron. Artery Dis. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 225-229.

### Сведения об авторах

Яхонтов Давыд Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630099, г. Новосибирск, Красный проспект, г. 52; тел. 8 (383)2221096; e-mail: mich99@mail.ru

Коростелева Евгения Валерьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ.

Адрес: 630099, г. Новосибирск, Красный проспект, г. 52; тел. 8 (383)2221096; e-mail: korosteleva\_ev@mail.ru

© БУЛЫГИН В. Г., ДУДАРЕВ В. А., БУЛЫГИН Г. В.

УДК [616.33 + 616 – 005.1 – 08]: 616.36 – 002.2 – 053.2

## СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ И ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В

В. Г. Булыгин<sup>1</sup>, В. А. Дударев<sup>2</sup>, Г. В. Булыгин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, и. о. директора – д. м. н., проф. С. В. Смирнова;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра детской хирургии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. В. А. Юрчук; кафедра клинической иммунологии, зав. – д. м. н., проф. Н. И. Камзалакова.

**Резюме.** Липидный состав ткани печени и активность ферментов в ее клетках, как и параметры гемостаза, зависят от стадии хронизации вирусного гепатита В у детей 12-16 лет. При 3-й стадии хронизации в клетках печени снижена, по сравнению со 2-й, активность ферментов, преимущественно – связанных с реакциями синтеза. Изменения липидного спектра заключаются в уменьшении в клетках количества холестерина и фосфолипидов и увеличении триацилглицеридов. Корреляции между структурно-метаболическими параметрами клеток печени и показателями системы гемостаза отражают наличие тесных взаимосвязей между изученными показателями при гепатите В.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, стадии хронизации, ткань печени, метаболические ферменты, липиды, гемостаз.

Хронический вирусный гепатит В остается одной из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии и гепатологии в связи с широкой распространенностью, тяжестью течения заболевания и его последствий [4]. Исследования, проведенные до настоящего времени, позволили установить различные элементы патогенеза хронического гепатита В [5, 6, 14], но вопросов, связанных с объяснением механизмов его течения, остается достаточно много.

Повреждение и регенерация ткани печени, изменения ее функционального состояния при гепатитах зависят от интенсивности и направленности реакций внутриклеточного обмена. Характеристику внутриклеточного метаболизма можно получить в результате определения активности ферментов (например, дегидрогеназ), а также параметров липидного спектра клеток [3]. Однако особенности этих показателей при гепатитах остаются мало изученными, а немногочисленные исследования в этом направлении посвящены, в основном, определению активности ферментов в лимфоцитах крови [13], или же в печени животных в эксперименте [2, 8]. В литературе отсутствуют сведения об исследованиях при хроническом гепатите В у детей, отражающие взаимосвязи метаболизма в ткани печени и системы гемостаза, нарушения которой часто сопровождают заболевания этого органа.

Цель исследования: определение взаимосвязей активности метаболических ферментов и липидного спектра ткани печени с показателями системы гемостаза у детей с разными стадиями хронизации вирусного гепатита В.

#### Материалы и методы

Обследовано 22 ребенка в возрасте от 12 до 16 лет, больных хроническим гепатитом В, диагноз которого устанавливался в условиях специализированного стационара с помощью стандартных клинико-биохимических и иммуноферментных методов анализа и подтверждался морфологически после проведения под контролем УЗИ пункционной биопсии печени с учетом гистологического индекса степени активности (ГИСА) и гистологического индекса стадии хронизации (ГИСХ) [11].

Часть материала (3-5 мг), полученного при биопсии, гомогенизировалась и использовалась для изучения в ткани печени метаболических параметров. Липидный спектр с определением фосфолипидов (ФЛ), холестерина (ХОЛ), свободных жирных кислот (СЖК), триацилглицеридов (ТАГ) и эфиров холестерина (ЭХ) исследовался тонкослойной хроматографией на силуфол с экстракцией липидов по J. Folch et al. [15] и последующей денситометрией. Билюминесцентным методом с бактериальной люциферазой [10] определялась активность (микроединицы на 1 микрограмм ткани – мкЕ/мкг) ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ и НАДФМДГ), а также глутатионредуктазы (ГР).

Система гемостаза оценивалась в соответствии с рекомендациями [1] по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПИ), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена в плазме (Фибр.), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-фибр.), количества тромбоцитов (Тромб.), индуцированной агрегации тромбоцитов с АДФ (Агр.с АДФ), лебетоксового и эхитоксового времени (ЛЕБ и ЭХИТ), соотношению этих показателей (ЛЕБ/ЭХИТ).

Данные обработаны методами статистического анализа с применением пакета программ Statistica v. 6 и соответствующих рекомендаций [9]. В таблицах представлены среднегрупповые показатели (М), ошибки средних (m), статистическая значимость непараметрического U-критерия Манна-Уитни для межгрупповых различий показателей (p), коэффициенты ранговой корреляции Спирмена.

#### Результаты и обсуждение

Морфологическая оценка полученной при биопсии ткани показала, что у 12 детей 1-й группы определялась 2-я стадия хронизации гепатита В со слабой или умеренной степенью активности процесса. Об этом свидетельствовали гистологический индекс стадии хронизации (ГИСХ), отражающий поражение ткани печени фиброзом, который был равен  $5,58 \pm 0,53$ ; а также гистологический индекс степени активности (ГИСА) –  $11,33 \pm 1,49$ . Показатели 2-й группы (10 детей) отражали наличие у них тяжелого фиброза – 3-й стадии хронизации гепатита В (показатель ГИСХ –  $10,10 \pm 0,77$ ), также при слабой или умеренной, но большей активности процесса (ГИСА –  $18,80 \pm 2,27$ ). Гистологические параметры позволили подтвердить, что у детей 2-й группы поражение печени было более тяжелым – показатели ГИСА и ГИСХ статистически значимо превышали соответствующие значения детей 1-й группы: по U-критерию  $p < 0,001$ .

Различия показателей липидного спектра ткани (табл. 1) свидетельствовали, что при 3-й стадии хронизации заболевания меньше, чем при 2-й, содержание основных структурных компонентов клеток – ФЛ ( $p = 0,018$ ) и ХОЛ ( $p = 0,013$ ). В то же время, доля ТАГ в ткани при 3-й стадии определялась в 1,3 раза выше ( $p = 0,039$ ). Соотношение ХОЛ/ФЛ, отражающее плотность и проницаемость мембранных структур клеток, при 3-й стадии менее высокое, чем при 2-й ( $p = 0,002$ ). Меньшее содержание при 3-й стадии хронизации гепатита ХОЛ и ФЛ в ткани, где и синтезируется основное их количество, является, по-видимому, отражением нарастающей, по сравнению со 2-й стадией, функциональной недостаточности печени. Важнейшая роль ХОЛ – в ограничении перекисного окисления липидов (ПОЛ) [7], поэтому уменьшение его в клетках снижает возможности их антиоксидантной защиты и создает предпосылки для повреждения органа мультифакторным патологическим процессом. Наименее устойчивы к реакциям ПОЛ мембраны митохондрий, и уменьшение в них ХОЛ способно привести к снижению активности ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК); эффект отмечен и для

Таблица 1

**Активность ферментов и липидный спектр ткани печени, показатели гемостаза у детей с разными стадиями хронизации вирусного гепатита В (Ме (Q25;Q75))**

Показатели	Группа 1 (2-я стадия хронизации) (n=12)		Группа 2 (3-я стадия хронизации) (n=10)		Статистическая значимость по U-критерию (p)
	Ме	(Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	Ме	(Q <sub>25</sub> ;Q <sub>75</sub> )	
<b>Фракции липидов (%) и их соотношения в гомогенатах ткани печени</b>					
ФЛ	13,05	(11,00 - 17,20)	9,05	(8,80 - 11,70)	0,018
ХОЛ	7,10	(13,35 - 22,20)	9,70	(9,70 - 15,00)	0,013
СЖК	8,25	(5,40 - 10,35)	6,40	(6,40-6,40)	-
ТАГ	27,30	(18,85 - 37,50)	42,65	(28,90 - 43,00)	0,039
ЭХ	29,70	(26,60 - 34,45)	32,10	(32,10 - 34,10)	-
ХОЛ/ФЛ	1,20	(1,20 - 1,26)	1,10	(1,00 - 1,10)	0,002
СЖК/ТАГ	0,30	(0,17 - 0,50)	0,15	(0,15 - 0,20)	-
<b>Активность ферментов в гомогенатах ткани печени (мкЕ/мкг)</b>					
Г6ФДГ	30,73	(7,48 - 51,09)	4,26	(2,48 - 11,06)	0,024
Г3ФДГ	140,94	(94,67 - 180,37)	111,64	(100,14 - 167,40)	-
ЛДГ	26,36	(8,74 - 38,89)	4,16	(1,71 - 8,98)	0,011
НАДИЦДГ	3,61	(0,88 - 11,75)	1,42	(0,48 - 2,65)	-
НАДФИЦДГ	58,01	(19,68 - 96,37)	13,52	(7,61 - 17,68)	0,005
НАДФДГ	264,66	(84,34 - 591,19)	125,63	(102,40 - 267,86)	-
НАДФГДГ	36,90	(5,06 - 65,20)	3,76	(2,54 - 6,51)	0,029
НАДМДГ	150,49	(82,22 - 337,82)	68,11	(31,31 - 97,23)	0,024
НАДФМДГ	26,19	(8,50 - 36,85)	6,85	(2,91 - 8,35)	0,017
ГР	7,90	(2,25 - 13,30)	1,70	(1,13 - 4,64)	0,024
<b>Показатели гемостаза</b>					
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	201,50	(189,50 - 212,00)	184,50	(172,00 - 194,00)	0,019
Агр. с АДФ, с	53,50	(51,00 - 56,50)	37,50	(36,00 - 40,00)	0,001
АЧТВ, с	46,50	(52,00 - 49,50)	46,00	(44,00 - 48,00)	-
ПИ, (%)	75,00	(72,50 - 84,00)	75,00	(63,00 - 75,00)	-
Тромб. время, с	16,00	(15,40 - 16,95)	15,00	(15,00 - 15,80)	-
Эхитокс. время, с	42,00	(34,00 - 44,50)	27,50	(26,00 - 29,00)	0,001
Лебетокс. время, с	20,50	(17,00 - 23,00)	29,50	(27,00 - 36,00)	0,001
Леб.время/Эх.время	0,59	(0,18 - 0,61)	1,93	(1,05 - 1,41)	0,001
Фибриноген, г/л	2,75	(2,58 - 3,48)	2,45	(2,30 - 2,70)	0,014
ХПа-фибринолиз, мин	8,00	(7,00 - 10,00)	11,00	(10,00 - 12,00)	0,036
РФМК (ОФТ), мг%	2,60	(2,20 - 2,75)	1,85	(1,70 - 2,30)	0,025

митохондрий печени [12]. Одним из важных результатов нашего исследования можно считать подтверждение смещения обменных реакций в сторону образования ТАГ за счет уменьшения ХОЛ и СЖК, подтверждающего наличие при 3-й стадии хронизации активного механизма жирового поражения печени за счет накопления в клетках ТАГ.

При анализе энзиматических показателей установлено, что, во-первых, при 3-й стадии хронизации заболевания значительно снижена, по сравнению со 2-й стадией, активность ферментов гликолиза, пентозофосфатного пути (ПФП) и ЦТК, а также ассоциированных с этими циклами реакций, причем большинство различий достоверно (табл.1). Во-вторых, уменьшение показателей в большей

степени касалось НАДФ-зависимых, а не НАД-зависимых ферментов. Более тяжелое фиброзное поражение печени сопровождалось ингибированием активности фермента гликолиза ЛДГ ( $p=0,011$ ) и пентозофосфатного пути – Г6ФДГ ( $p=0,024$ ). Подобным образом при 3-й стадии на менее высоком уровне определялась активность ферментов ЦТК и ассоциированных с ним реакций: НАДФИЦДГ ( $p=0,005$ ), НАДФГДГ ( $p=0,029$ ), НАДМДГ ( $p=0,024$ ), НАДФМДГ ( $p=0,017$ ) и ГР, функционирующей в системе глутатионовой антиоксидантной защиты клеток и в активном транспорте в них аминокислот ( $p=0,024$ ).

Ингибирование большинства НАДФ-зависимых ферментов при 3-й стадии хронизации гепатита В ограничивает

образование восстановленного НАДФ и способности внутриклеточного метаболизма к реакциям восстановительного синтеза, в том числе – к синтезу жирных кислот и стероидов, это сочетается с выше описанными особенностями липидного обмена. Снижение активности Г6ФДГ уменьшает, кроме того, обеспечение в ПФП синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот [4], а в конечном итоге – клеточную пролиферацию.

При 3-й стадии хронизации гепатита В в клетках печени ниже уровень энергетических субстратов, о чем свидетельствовала менее высокая активность ЦТК, вырабатывающего основное количество АТФ, и ассоциированных с ним реакций (НАДФИЦДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ). В ткани печени этих больных отсутствовала и возможная компенсаторная реакция в виде интенсификации гликолиза, («аварийный механизм» при повышении функциональной нагрузки на клетки для обеспечения их потребности в АТФ). Снижение активности у них ЛДГ, подтверждающее это предположение, кроме того, способствует накоплению в клетках лактата и формированию ацидоза.

Таким образом, основные изменения метаболических процессов в печени у детей, больных хроническим гепатитом В, обусловленные нарастанием тяжести хронизации заболевания, заключаются в: уменьшении доли основных структурных липидов – ХОЛ и ФЛ, смещении липидного обмена в сторону липогенеза и накопления в клетках ТАГ; в снижении активности НАДФ-зависимых ферментов и, соответственно, синтетического потенциала метаболизма и пролиферативных возможностей клеток печени; в уменьшении в них продукции АТФ за счет ингибирования реакций ЦТК и гликолиза.

Оценка параметров гемостаза больных детей показала, что большинство из них изменялись с повышением стадии хронизации гепатита В, причем эти изменения были разнонаправленными и касались как показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемоста-

за, так и фибринолитической системы (табл. 1). При 3-й стадии хронизации гепатита определялось меньше, чем при 2-й стадии, тромбоцитов ( $p=0,019$ ), ниже показатель их агрегации с АДФ ( $p<0,001$ ). Достоверно ниже были тромбиновое ( $p=0,080$ ) и эхитоксовое время ( $p<0,001$ ), лебетоксовое же время и лебетокс-эхитоксовый индекс, наоборот – выше ( $p<0,001$ ). Также у детей данной группы были ниже концентрация фибриногена ( $p=0,014$ ) и содержание РФМК – растворимых фибрин-мономерных комплексов ( $p=0,025$ ), причем это сочеталось с повышением показателя ХПа-зависимого фибринолиза ( $p=0,036$ ). Эти данные подтверждают наличие функциональных нарушений системы, ассоциированных с тяжестью заболевания, и отражают разбалансированность ее работы, более выраженную при 3-й стадии хронизации гепатита В.

На следующем этапе исследования с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена выявлены связи липидных и ферментных показателей ткани печени с параметрами системы гемостаза (табл. 2). Оценка полученных результатов позволила отметить наличие прямой зависимости содержания в крови тромбоцитов от активности ферментов основных метаболических путей клеток – гликолиза, ПФП, а также ЦТК и реакцией, связывающей этот цикл с аминокислотным обменом (ЛДГ, Г6ФДГ, НАДФИЦДГ, НАДМДГ, НАДФГДГ). Количество тромбоцитов в крови больных имело положительные корреляции и с содержанием в ткани печени ФЛ и ХОЛ. Установлены прямые связи и между временем стимулированной агрегации тромбоцитов с активностью Г6ФДГ и долей в клетках ФЛ и ХОЛ. Обратная связь показателя с ЭХ, объясняется, вероятно, сдвигом обмена ХОЛ в сторону преобладания в клетках его эфиров.

Разнонаправленными были связи между структурно-метаболическими параметрами печеночной ткани и показателями ЛЕБ и ЭХИТ. Но, если для второго из них определялось максимальное число корреляций с ферментными (Г6ФДГ, ЛДГ, НАДФИЦДГ, НАД- и НАДФМДГ, ГР) и липидными

Таблица 2

**Корреляционные связи между структурно-метаболическими параметрами ткани печени и показателями гемостаза детей с хроническим вирусным гепатитом В**

Показатели	Кол-во тромбоцитов	Агрегация тромбоцитов с АДФ	Эхитокс. время	Лебетокс. время	Лебетокс/ эхитокс. время	РФМК
Липиды						
ФЛ	+ 0,42	+ 0,60	+ 0,50	- 0,43	- 0,52	+ 0,47
ХОЛ	+ 0,50	+ 0,56	+ 0,47	- 0,43	- 0,52	+ 0,43
ЭХ		- 0,54				
ХОЛ/ФЛ			+ 0,47		- 0,62	
Ферменты						
Г6ФДГ	+ 0,51	+0,44	+ 0,61		- 0,48	+ 0,46
ЛДГ	+ 0,45		+ 0,59		- 0,49	
НАДФИЦДГ	+ 0,53		+ 0,50		- 0,48	+ 0,53
НАДФГДГ	+ 0,43		+ 0,50			+ 0,45
НАДМДГ	+ 0,46		+ 0,57		- 0,44	
НАДФМДГ			+ 0,49		- 0,46	+ 0,45
ГР			+ 0,55		- 0,45	

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции.

(ФЛ, ХОЛ, ХОЛ/ФЛ) параметрами ткани печени, причем все они были положительными, то ЛЕБ имел только две отрицательные — с ФЛ и ХОЛ. Для соотношения ЛЕБ/ЭХИТ установлены те же, что и для ЭХИТ достоверные, но обратные корреляции. Между структурно-метаболическими параметрами и содержанием РФМК определено шесть корреляционных взаимозависимостей: с ГбФДГ, НАДФИЦДГ, НАДФГДГ, НАДФМДГ, а также с ФЛ и ХОЛ.

Учитывая регуляторную роль печени для липидного и белково-синтетического обмена, можно предположить, что особенности метаболизма клеток ее ткани являются не только свидетельством уменьшения синтеза факторов гемостаза при хроническом гепатите В, но и в значительной степени отражают общие для всех клеток организма (в том числе, и для тромбоцитов) перестройки. Ингибирование внутриклеточных реакций и нарушение липидного обмена, приводящие к перераспределению в мембранах клеток ХОЛ и ФЛ, изменяют реактивность их рецепторного аппарата при межклеточных взаимодействиях и реакциях клеток, например. Вероятно, это является одной из причин снижения функциональных возможностей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза при хроническом вирусном гепатите В.

Заключая обсуждение результатов исследования можно констатировать следующее. Во-первых, при 3-й стадии хронизации гепатита В у детей ингибированы, по сравнению со 2-й стадией, внутриклеточные процессы в ткани печени, причем в большей степени — процессы, связанные с синтетическими реакциями. Изменения липидного спектра проявляются в уменьшении в клетках количества ХОЛ и ФЛ и увеличении ТАГ. Во-вторых, структурно-метаболические показатели печени коррелируют с параметрами гемостаза, направленность изменений которых зависит от стадии хронизации гепатита. Наиболее выражена зависимость параметров сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза от содержания основных структурных компонентов клеток — ФЛ и ХОЛ, а также от НАДФ-зависимых ферментов, обеспечивающих синтетические и пролиферативные возможности клеток организма, в том числе и клеток печени.

#### STRUCTURAL METABOLIC PARAMETERS OF LIVER TISSUE AND INDICATORS HAEMOSTASIS IN CHILDREN AT CHRONIC HEPATITIS B

V. G. Bulygin<sup>1</sup>, V. A. Dudarev<sup>2</sup>, G. V. Bulygin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of medical problems of the North FROM the Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk,

<sup>2</sup> Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky.

**Abstract.** Lipid structure of liver tissue and activity of enzymes in its cells, as hemostatic parameters, depend on the stage of chronic hepatitis B in children 12-16 years old. At the third stage of chronization in liver cells is reduced, compared

with the second, the activity of enzymes, mostly - connected with the reactions of synthesis. Changes of the lipid spectrum consist in reducing the amount of cholesterol and phospholipids in the cells and an increase of triacylglycerides. The correlations between structural and metabolic parameters of liver cells and indicators of hemostatic system reflect the close relationship between the studied parameters in hepatitis B.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, stage of chronization, liver tissue, metabolic enzymes, lipids, hemostasis.

#### Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2008. — 292 с.
2. Безбородкина Н. Н., Оковитый С. В., Кудрявцева М.В. и др. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите // Цитология. — 2008. — Т. 50. — № 3. — С. 228-237.
3. Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск: СО РАМН, 1999. — 346 с.
4. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врачей. — Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. — 384 с.
5. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В. Хронический гепатит В: факторы риска и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 4. — С. 2-7.
6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / Под ред. В.Т.Ивашкина. — 2 изд. — М.: Издательский Дом М-Вести, 2005. — 536 с.
7. Кагава Я. Биомембраны. — М.: Высшая школа, 1985. — 304 с.
8. Пашков А.Н., Попова Т.Н., Матасова Л.В. и др. Влияние мелатонина на оксидативный статус, содержание цитрата и активность аконитатгидратазы в печени крыс при токсическом гепатите // Проблемы эндокринологии. — 2005. — № 6. — С. 41-43.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — М.: Медиасфера, 2002. — 312 с.
10. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. — 1989. — № 11. — С. 23-25.
11. Серов В.В., Севергина Л.О. Морфологические критерии оценки этиологии, степени активности и стадии процесса при вирусных хронических гепатитах В и С // Архив патологии. — 1996. — № 4. — С. 61-64.
12. Сидоренков Л.В., Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.Н. и др. Влияние холестерина на активность некоторых ферментов митохондрий печени in vitro // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1974. — № 11. — С. 52.
13. Тихонова Е.П., Булыгин Г.В. Метаболические основы иммунореактивности при парентеральных гепатитах В и С. — Новосибирск: Наука, 2003. — 148 с.

14. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТTV у детей. — М.: Новая волна, 2003. — 432 с.

15. Folch J., Lees M., Sloane-Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — № 1. — P. 497-509.

#### Сведения об авторах

Булугин Вадим Геннадьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; e-mail: buluginvadim@mail.ru

Дударев Вадим Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2642821; e-mail: dudarev-va@yandex.ru.

Булугин Геннадий Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2201552; e-mail: gen-vikt@mail.ru.

© КУРТАСОВА Л. М., ШМИДТ А. Р.

УДК 612.128:616.233-002-036.87-053.4

## ФЕРМЕНТНЫЙ ПРОФИЛЬ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Л. М. Куртасова<sup>1</sup>, А. Р. Шмидт<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра клинической иммунологии, зав. — д. м. н. проф. Н. И. Камзалакова; <sup>2</sup> КГБУЗ Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, гл. врач — Е. А. Татьяна.

**Резюме.** Цель исследования — изучение активности и корреляционных связей НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Обследованы 54 больных рецидивирующим обструктивным бронхитом в возрасте 1 — 3 лет в период клинической ремиссии. Контрольную группу составили 20 здоровых детей. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови исследовали биolumинесцентным методом. В лимфоцитах крови у больных рецидивирующим обструктивным бронхитом наблюдается активация аэробного дыхания, высокая нагрузка рибозо-5-фосфата и НАДФ-зависимых реакций пластических процессов, снижение анаэробной реакции ЛДГ, уменьшение роли малатаспартатного шунта в энергетике клетки, понижаются уровни реакций анаболизма липидов, перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз, отмечается ингибирование оттока интермедиатов с цикла Кребса на реакции аминокислотного обмена, значительно снижается активность глутатионредуктазы.

**Ключевые слова:** лимфоциты, ферменты, рецидивирующий обструктивный бронхит.

Болезни органов дыхания у детей всегда находятся в центре внимания педиатров, прежде всего из-за высокой заболеваемости. В раннем детском возрасте респираторные заболевания не только ведут к нарушению функции дыхательной системы, но и сопровождаются изменением иммунореактивности организма.

Учитывая, что все модуляторы функциональной активности лимфоцитов, основного структурно-функционального элемента иммунной системы, прежде всего изменяют метаболизм клетки, переключая субстратный поток с одного метаболического пути на другой, влияя на энергетiku клетки и синтетические процессы, изменения иммунореактивности не могут не иметь метаболической основы.

Особо актуальным представляется изучение метаболизма лимфоцитов крови у детей раннего возраста. Именно у них можно ожидать наиболее значительные динамические изменения в клетке связанные с бурными темпами процессов роста, дифференцировки, с одной стороны, и быстротой возникновения обменных нарушений на клеточном уровне вследствие воздействия патологических факторов с другой.

В связи с чем, целью исследования явилось изучение активности и корреляционных связей НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом.

#### Материалы и методы

Обследованы 54 ребенка в возрасте от одного года до трех лет (средний возраст —  $2,9 \pm 0,8$  лет) с рецидивирующим обструктивным бронхитом в периоде клинической ремиссии. Исследования проведены на базе Краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Красноярск. Контрольную группу составили 20 практически здоровых ребенка аналогичного возраста. С учетом Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра: МКБ-10 (Женева: ВОЗ, 1995). В работе использован термин «рецидивирующий обструктивный бронхит». Лимфоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографина [6]. Затем осуществляли биolumинесцентное

определение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), НАД- и НАДН-зависимой лактатдегидрогеназы (НАДЛДГ и НАДНЛДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (НАДМДГ и НАДНМДГ, соответственно), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДНГДГ, соответственно), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФНГДГ, соответственно), малатдегидрогеназы декарбоксилирующей (НАДФМДГ) и глутатионредуктазы (ГР) [3]. Активность исследуемых оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах [ $1E = 1\text{мкмоль/мин на } 10^4 \text{ клеток}$ ]. Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P): FMN оксидоредуктаза – люцифераза из *Photobacterium leiognathi* (полученном в Институте Биофизики СО РАН, Красноярск). Измерение уровня биолюминесценции осуществляли на биолюминометре «БЛМ 8801» (Россия).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» (Stat Soft, Ins., США). С учетом нормального распределения изучаемых количественных признаков были использованы следующие методы описательной и сравнительной статистики. Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде  $M \pm m$  – средней арифметической величины и ошибки средней арифметической ( $m$ ). Оценка статистической значимости различий средних величин проводилась с использованием  $t$  – критерия Стьюдента. Проведена ранговая корреляция по Пирсону. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал увеличение в 5,18 раза ( $p < 0,001$ ) в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом относительно контрольных значений активности Г6ФДГ-ключевого фермента пентозофосфатного цикла, продукты которого используются в реакциях макромолекулярного синтеза [1,9].

Исследование активности оксидоредуктаз с преимущественно энергетической направленностью не позволяет однозначно утверждать об активации аэробного и анаэробного дыхания в лимфоцитах крови в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Прежде всего необходимо отметить снижение в 18,38 раза ( $p < 0,001$ ) активности анаэробной реакции ЛДГ в лимфоцитах крови больных рецидивирующим обструктивным бронхитом, что отражает уменьшение интенсивности субстратного потока по гликолизу (табл. 1). Значительное снижение показателей активности НАДНЛДГ в лимфоцитах крови у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом сочетается со снижением уровня ГЗФДГ и, как уже отмечалось выше, повышением активности Г6ФДГ. Это, в свою очередь,

способствует снижению концентрации гликолитических интермедиатов и соответственно ингибированию анаэробного дыхания.

Изучение показателей активности исследуемых ферментов митохондриального компартмента в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом обнаружило увеличение интенсивности аэробных процессов в лимфоцитах крови (табл. 1). Так, в лимфоцитах крови установлено увеличение в 14,63 раза ( $p < 0,001$ ) активности НАДИЦДГ – фермента в значительной степени определяющего интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот [1,5]. Кроме того, в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом повышается внутриклеточная активность другой исследуемой оксидоредуктазы лимонного цикла – МДГ относительно контрольных значений (табл. 1). Следует отметить в лимфоцитах крови у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом увеличение в 1,64 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями контрольной группы активности одной из вспомогательной дегидрогеназных реакций цикла трикарбоновых кислот, особенно на метаболическом участке после 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса.

При этом, по-видимому, на повышении активности аэробного дыхания не сказывается снижение шунтирующей реакции НАДФМДГ. Однако малик фермент не только определяет шунтирование медленных участков цикла Кребса, но и является ключевым ферментом липидного анаболизма [7,8,10].

Таблица 1

### Показатели активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) в лимфоцитах крови у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n = 20)	Больные дети (n = 54)	p
Г6ФДГ	2,09 ± 0,76	10,83 ± 1,14	< 0,001
ГЗФДГ	2,56 ± 0,19	0,44 ± 0,004	< 0,001
НАДЛДГ	41,73 ± 4,07	46,43 ± 4,19	
НАДФМДГ	5,16 ± 0,47	0,85 ± 0,03	< 0,001
НАДФГДГ	1,92 ± 0,16	1,86 ± 0,11	
НАДФИЦДГ	10,22 ± 1,04	16,72 ± 1,74	< 0,002
НАДМДГ	20,14 ± 1,26	34,52 ± 3,64	< 0,001
НАДГДГ	6,22 ± 0,51	9,09 ± 0,22	< 0,001
НАДИЦДГ	1,25 ± 0,10	18,29 ± 0,34	< 0,001
НАДНЛДГ	66,2 ± 6,41	3,60 ± 0,27	< 0,001
НАДНМДГ	123,04 ± 9,47	9,34 ± 0,87	< 0,001
ГР	12,37 ± 1,23	1,71 ± 0,15	< 0,001
НАДНГДГ	174,52 ± 14,29	4,73 ± 0,64	< 0,001
НАДФНГДГ	151,94 ± 11,68	35,96 ± 3,62	< 0,001

Примечание: p – статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

В связи с чем одной из причин способствующей снижению уровня ГЗФДГ – фермента, который определяет перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза [1] в лимфоцитах крови в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом может быть понижение реакций липидного анаболизма.

Результаты проведенного исследования выявили, что высокий уровень интенсивности субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот в лимфоцитах крови в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом не определяет увеличения оттока интермедиатов через НАДНГДГ и НАДФНГДГ на реакции аминокислотного обмена (табл. 1).

Известно, что одной из метаболических систем, поддерживающих водородный градиент, является малатаспартатный шунт, ключевую реакцию которого осуществляет НАДНМДГ [1,4]. В лимфоцитах периферической крови у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечается снижение в 13,17 раза ( $p < 0,001$ ) активности НАДНМДГ по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1).

Высокий уровень НАДГДГ в лимфоцитах крови в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом отражает повышение окисления продуктов аминокислотного обмена в реакциях лимонного цикла.

Необходимо отметить значительное падение активности глутатионредуктазы – фермента одной из систем антиоксидантной защиты клетки [2] в лимфоцитах крови в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом относительно контроля (табл. 1).

Результаты исследования корреляционной зависимости изучаемых метаболических ферментов установили снижение в 2,5 раза количества корреляционных связей в лимфоцитах периферической крови в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом по сравнению с контрольной группой детей (рис. 1). Однако 80% этих

связей в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом имели высокие коэффициенты корреляции, в то время как в контрольной группе отмечалась только одна корреляционная связь с высоким коэффициентом корреляции (НАДНЛДГ – НАДНМДГ  $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ).

В группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом наблюдались положительные корреляционные связи между показателями активности НАДЛДГ и НАДМДГ, а также обратными реакциями данных энзимов как и у детей в контрольной группе. При этом, следует отметить, что в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом эти корреляционные связи были более прочными, чем в контрольной группе (рис. 1).

В то же время в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом по сравнению с контрольной группой детей менялась направленность и сила корреляционных связей ГЗФДГ в лимфоцитах периферической крови. Так, если в контрольной группе активность ГЗФДГ была взаимосвязана с уровнем НАДЛДГ средней по величине силы положительной корреляционной зависимостью, то в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом отмечалась сильная положительная корреляционная связь данного энзима с НАДФНГДГ. Кроме того, в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом были установлены положительные корреляционные связи глутатионредуктазы с малик-ферментом и НАДНГДГ, отсутствующие в контрольной группе детей (рис. 1).

Таким образом, ферментный профиль лимфоцитов периферической крови в группе детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом характеризуется повышением наработки рибозо-5-фосфата и НАДФН-зависимых реакций макромолекулярного синтеза, снижением субстратного потока по гликолизу и увеличением интенсивности субстратного потока по циклу Кребса, вносящего наибольший вклад в процессы клеточного энергообразования,

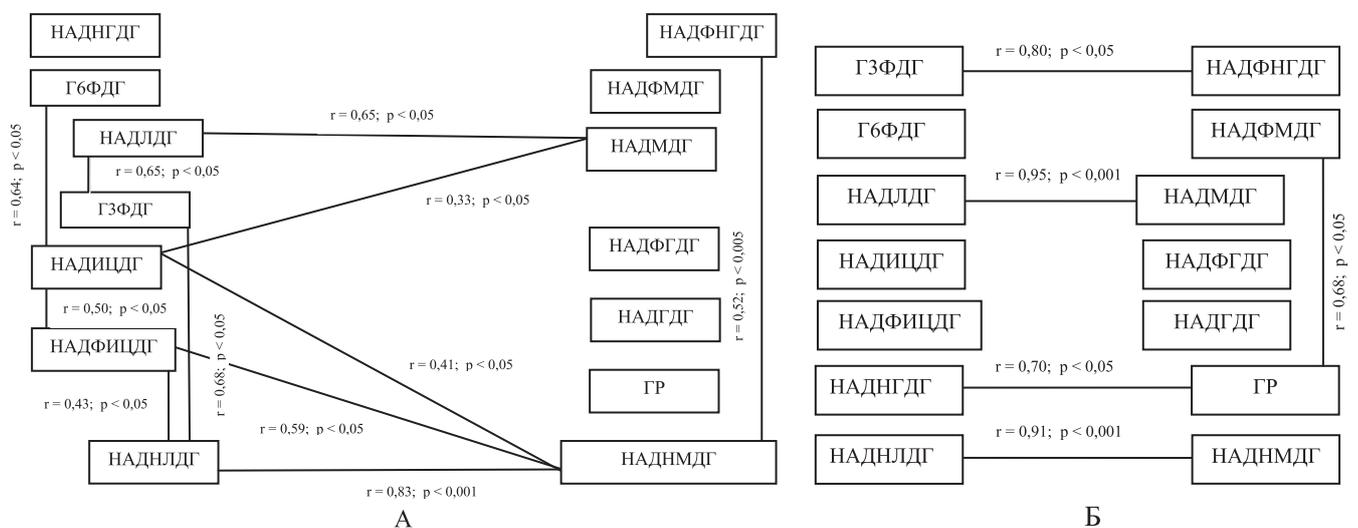


Рис. 1. Корреляционные связи показателей активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови в контрольной группе (А) и у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом (Б).

а так же снижением роли малатаспартатного шунта в энергетике клетки. Кроме того, в группе больных рецидивирующим обструктивным бронхитом в лимфоцитах крови повышается уровень НАД-зависимого окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты, снижается внутриклеточный анаболизм липидов, а также перенос продуктов липидного катаболизма на гликолиз, отмечается ингибирование оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена с цикла трикарбоновых кислот и значительное падение активности глутатионредуктазы.

Следует отметить, что у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом в лимфоцитах крови меняются не только величины активности изучаемых оксидоредуктаз, а также направленность и сила взаимосвязей между исследуемыми ферментами.

Следовательно, у больных рецидивирующим обструктивным бронхитом в период клинической ремиссии наблюдаются изменения активности и корреляционной зависимости НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови. Учитывая, высокую значимость метаболических реакций для функциональной активности лимфоцитов и согласно полученным нами результатам исследования, можно предположить, что дети больные рецидивирующим обструктивным бронхитом нуждаются в метаболической коррекции внутриклеточных обменных процессов в иммунокомпетентных клетках.

#### ENZYME PROFILE OF BLOOD LYMPHOCYTES IN INFANTS WITH RECIDIVATING OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

L. M. Kurtasova<sup>1</sup>, A. R. Shmidt<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Region AIDS Centre

**Abstract.** The purpose of the study – the research of the activity and correlation links NAD- and NADP- dependent dehydrogenases in peripheral blood lymphocytes in infants with recidivating obstructive bronchitis. Were examined 54 patients with recidivating obstructive bronchitis at age of 1 - 3 years old in the period of clinical remission. The control group consisted of 20 healthy children. The activity of NAD (P) - dependent dehydrogenases in blood lymphocytes was studied by the bioluminescent method. In blood lymphocytes in patients with recidivating obstructive bronchitis was observed the activation of aerobic respiration, high operating time of ribose- 5-phosphate and NADP- dependent reactions of plastic processes, reducing of anaerobic lactate dehydrogenase reaction, reducing the role of malate aspartate shunt in energy of cell, decrease the levels of the anabolic reactions of lipids, transfer the products of lipid catabolism to glycolysis, are noted the inhibition of intermediates outflow

from the Krebs cycle in the reaction of amino acid metabolism, noticeably reduces the activity of glutathione reductase.

**Key words:** lymphocytes, enzymes, recidivating obstructive bronchitis.

#### Литература

1. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 784с.
2. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алленд Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник РАМН. – 2010. – № 3. – С. 46-54.
3. Савченко А.А., Сунцова Л.И. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 23-25.
4. Abbrescia D.I., La Piana G., Lofrumento N.E. Malate-aspartate shuttle and exogenous NADH / cytochrome electron transport pathway as two independent cytosolic reducing equivalent transfer systems // Arch. Biochem. Biophys. – 2012. – Vol. 518, № 2 – P. 157-163.
5. Alexander B.M., Mehta M.P. Role of isocitrate dehydrogenase in glioma // Expert. Rev. Neurother. – 2011. – Vol. 11, № 10 – P. 1399-1409.
6. Boyum A. Isolation of lymphocytes from blood and bone marrow // Scand. Clin. Lab. Invest. – 1968 – Suppl. 21 – P. 77-80.
7. MacDonald M.J., Marshall L.K. Survey of normal appearing mouse strain which lacks malic enzyme and NAD – linked dlycerol phosphate dehydrogenase: normal pancreatic bera cell function, but abnormal metabolite pattern in skeletal muscle // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – Vol. 220, № 2 – P. 117-125.
8. Nogalska A., Pankiewicz A., Goyke E. et al. The age-related inverse relationship between of and lipogenic enzymes genes expression in rat white adipose tissue // Exp. Gerontol. – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 415-422.
9. Norris M.G., Malys N. What is the true enzyme kinetics in the biological system? An investigation of macromolecular crowding effect upon enzyme kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 405, № 3 – P. 388-392.
10. Wand B., Wand P., Zhend E. et al. Biochemical properties and physiological roles of NADP-dependent malic enzyme in Escherichia coli // J. Microbiol. – 2011. – Vol. 49, № 5. – P. 797-802.

#### Сведения об авторах

Куртасова Людмила Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2201552; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru.

Шmidt Анатолий Рудольфович – врач педиатр, лечебно-консультативного отдела КГБУЗ Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, г. 45; тел. 8 (391) 2121624; e-mail: shmidt@aims.krsn.ru.

# Антропология и этническая медицина



© СМЫКОВА А. Н., ПРОХОРОЕНКОВ В. И., ЯКОВЛЕВА Т. А., МАКСИМЕНКО В. Г.

УДК 616 - 002. 6 - 056.23

## ЗНАЧЕНИЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ БОЛЬНЫХ РАННИМИ ФОРМАМИ СИФИЛИСА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

А. Н. Смыкова, В. И. Прохоренков, Т. А. Яковлева, В. Г. Максименко

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО, зав. — д. м. н., проф. В. И. Прохоренков.

**Резюме.** В настоящее время более половины случаев заболевания сифилисом протекают в скрытой, бессимптомной форме и выявляются только при серологическом обследовании пациентов, все чаще ставится вопрос о серорезистентности. Использование конституционального подхода в клинической медицине позволяет построить целую прогностическую систему того или иного заболевания. В данной статье выявлена определенная зависимость динамики реакции микропреципитации от соматотипа женщин, страдающих скрытыми формами сифилиса и серорезистентностью.

**Ключевые слова:** динамика серологических реакций, сифилитическая инфекция, соматотип.

Одним из наиболее актуальных и сложных вопросов в сифилидологии является вопрос о серологической резистентности после лечения сифилиса. В последние годы увеличилось количество больных сифилисом, у которых неспецифические серологические реакции сохраняются положительными в течение длительного времени (более 12 месяцев) после окончания лечения. Этот факт можно объяснить общим увеличением заболеваемости сифилисом в России, в том числе ростом числа больных с латентными формами сифилиса. При этом серорезистентность может стать причиной поражения нервной системы и внутренних органов. Регистрируемая после полноценно проведенного лечения серорезистентность связана больше не с особенностями бледной трепонемы, а с состоянием организма конкретного больного. Таким образом, серорезистентность — это состояние, отражающее взаимоотношения возбудителя и конкретного организма больного. [2, 4]. По данным Е.В. Соколовского [2], отсутствие негитивации классических серологических реакций (серорезистентность) отмечается чаще у женщин (соотношение мужчин и женщин приблизительно 1:2) в возрасте до 30 лет, не страдающих какими-либо сопутствующими заболеваниями.

Установление причин серорезистентности является сложной задачей. Несомненно, механизм развития данного состояния мультифакториален [4].

В настоящее время в медицинских исследованиях все чаще ставится вопрос не только о причинах развития патологических процессов, но и о возможных механизмах серорезистентности. Важное место в определении устойчивости к повреждающим факторам занимает морфофункциональное состояние самого организма. Более половины случаев заболевания сифилисом протекают в скрытой, бессимптомной форме и выявляются только при серологическом обследовании пациентов. Говоря

о практической значимости данной клинической формы сифилиса, необходимо отметить, что среди половых контактов больных скрытым сифилисом нередко выявляются больные с манифестным сифилисом. Также известно, что латентный сифилис чаще выявляется у женщин в возрасте наибольшей сексуальной активности (20-29 лет). Неизученным остается значение экологических, генетических, популяционно-иммунологических факторов, объясняющих различные уровни заболеваемости скрытыми формами сифилиса в различных регионах.

Цель исследования: выявление закономерности динамики реакции микропреципитации у женщин с скрытым сифилисом и развития серорезистентности после лечения сифилиса в зависимости от соматотипа.

### Материалы и методы

Работа основана на результатах клинического, серологического и антропологического обследования 183 женщин, страдающих скрытыми формами сифилиса (n = 85) и серорезистентностью (n = 98), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Красноярском краевом кожно-венерологическом диспансере. Также было проведено обследование вышеперечисленными методами контрольной группы здоровых женщин (n = 67). Возраст обследуемых составлял 22-35 лет.

Среди серологических методов обследования использовались: реакция микропреципитации, иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Всем пациентам проводилось антропометрическое обследование по классической методике В.В. Бунака [1].

Соматотип устанавливался по схеме Z. Rees, H. Eysenck (1945). Женщины, имеющие величину индекса до 96 соответствовали пикническому соматотипу, значения индекса от 96 до 106 соответствовали нормостеническому соматотипу, значения индекса свыше 106 — астеническому соматотипу.

Описательная статистика представлена для качественных признаков абсолютными числами, процентными, долями со стандартными ошибками и доверительными интервалами для долей.

Значимость различий качественных признаков оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. Различия оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения статистического анализа данных STATISTICA v.6.0.

**Результаты и обсуждение**

Пикники среди больных скрытым сифилисом и серорезистентностью составили  $4,71 \pm 2,29\%$  и  $2,06 \pm 1,44\%$ ; нормостеники –  $44,71 \pm 5,39\%$  и  $44,33 \pm 5,04\%$  соответственно

Как видно из данных, представленных в табл. 1, пикники регистрировались среди больных скрытым сифилисом и серорезистентностью статистически значимо реже, чем в группе здоровых ( $14,93 \pm 4,35\%$ ). В то же время, представители нормостенического соматотипа значимо чаще встречались среди больных скрытым сифилисом ( $44,71 \pm 5,39\%$ ) и при серорезистентности ( $44,33 \pm 5,04\%$ ), чем среди здоровых ( $26,87 \pm 5,41\%$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные пикнического телосложения меньше других подвержены скрытым формам сифилиса и серорезистентности, а нормостеники, напротив, чаще встречаются в группах больных скрытым сифилисом и серорезистентностью, что свидетельствует о необходимости детального изучения антропологических характеристик больных различными формами сифилиса.

Больным скрытыми формами сифилиса также проведено сравнительное исследование сроков негативации реакции микропреципитации (РМП) в зависимости от соматотипа (рис. 1).

Так, среди больных скрытым сифилисом пикнического соматотипа РМП негативировалась у всех 4 (100%) больных к 6-му месяцу. У астеников негативация РМП к 6-му месяцу наблюдалась у половины больных – 22 ( $51,16 \pm 7,6\%$ ),

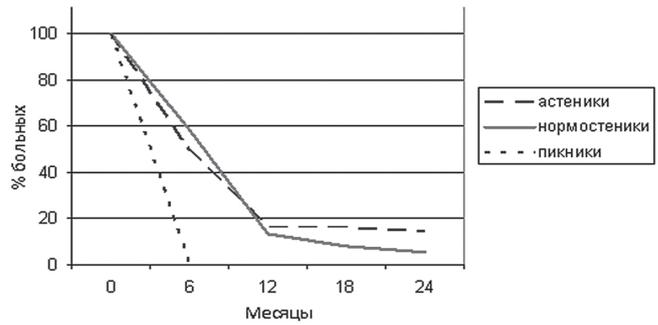


Рис. 1. Динамика негативации РМП у больных скрытым сифилисом в зависимости от соматотипа.

к концу года – еще у 14 ( $32,56 \pm 7,1\%$ ) больных, у оставшихся 7 ( $16,28 \pm 5,6\%$ ) больных негативации реакции микропреципитации за год не наблюдалось. У женщин нормостенического соматотипа негативация реакции микропреципитации началась также с 6-го месяца у 16 ( $42,11 \pm 8,0\%$ ) больных, к концу года реакция микропреципитации негативировалась еще у 17 ( $44,74 \pm 8,1\%$ ) женщин и у 3 ( $7,9 \pm 4,4\%$ ) больных после проведенного лечения не наблюдалось негативации реакции микропреципитации за год.

Исследование Т- и В-клеточного звеньев иммунитета при сифилисе дают порой противоречивые результаты. Вместе с тем, все авторы отмечают некоторый дисбаланс Т-клеточного звена, при активации гуморального (В-клеточного) иммунитета, что проявляется увеличением количества В-лимфоцитов и усилением их функции [3]. Особенности течения инфекции у лиц с разными соматотипами могут быть обусловлены различным состоянием иммунитета в каждой из групп. Минимальная реакция полиморфно-ядерных нейтрофилов на специфический антиген при скрытом сифилисе предрасполагает к персистенции трепонемы, что приводит к серорезистентности, а в дальнейшем к поражению нервной системы и внутренних органов. Таким образом, организм больных скрытым сифилисом как бы слабее реагирует на присутствие бледной трепонемы, т.е. сама система микроорганизм – бледная трепонема находится в состоянии, более близком к носительству [3].

Соматотипы человека связаны с распределением HLA-антигенов. Выявлено влияние иммуногенетических факторов на заражение бледной трепонемой [3,5].

Таким образом, проведенное исследование выявило конституциональные различия динамики негативации реакции микропреципитации у женщин детородного возраста больных сифилисом. Учет выявленных индивидуально-типологических особенностей организма при сифилисе позволяет предупредить развитие серорезистентности после лечения сифилиса у больных астенического и нормостенического соматотипов с индивидуализацией лечебных мероприятий.

Распределение по соматотипам больных различными формами сифилиса выявило, что при скрытом сифилисе и серорезистентности пикники составили  $4,71 \pm 2,29\%$  и  $2,06 \pm 1,44\%$  соответственно,

Таблица 1

**Распределение по соматотипам в группах здоровых и больных различными формами сифилиса**

Диагноз	Соматотип	Число больных	% и ДИ
Серорезистентность	астеник	52	$53,61\% \pm 5,06\%$ [42,67%; 64,54%]
	нормостеник	43	$44,33\% \pm 5,04\%$ [33,43%; 55,23%]*
	пикник	2	$2,06\% \pm 1,44\%$ [0%; 5,9%]*
Скрытый сифилис	астеник	43	$50,59\% \pm 5,42\%$ [38,81%; 62,37%]
	нормостеник	38	$44,71\% \pm 5,39\%$ [32,98%; 56,43%]*
	пикник	4	$4,71\% \pm 2,29\%$ [0%; 10,36%]
Здоровые	астеник	39	$58,21\% \pm 6,02\%$ [44,94%; 71,48%]
	нормостеник	18	$26,87\% \pm 5,41\%$ [14,79%; 38,94%]
	пикник	10	$14,93\% \pm 4,35\%$ [4,93%; 24,92%]

Примечание: \* – статистически значимые различия относительно группы здоровых  $p < 0,05$ .

что статистически значимо меньше, чем среди здоровых женщин (14,93%±4,35%).

Представители нормостенического соматотипа значимо чаще встречались среди больных скрытым сифилисом (44,71±5,39%) и при серорезистентности (44,33±5,04%), чем среди здоровых (26,87±5,41%).

Негативация реакции микропреципитации у больных скрытым сифилисом наступает в первую очередь у представителей пикнического телосложения, при этом у пикников не регистрируется задержки негативации реакции микропреципитации.

#### THE IMPORTANCE OF CONSTITUTIONAL FEATURES OF PATIENTS WITH EARLY FORMS OF SYPHILIS IN THE FORMATION OF SERORESISTANCE

A. N. Smykova, V. I. Prohorenkov,  
T. A. Yakovleva, V. G. Maximenko.

Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Presently, more than a half of the cases of syphilis occur in a latent, asymptomatic form and are detected only during serological examination of patients, more often raises the question of seroresistance. The using of constitutional approach in clinical medicine can construct a whole system of prognostic of this or that disease. In this article was revealed a definite dependence of the reaction dynamics of the microprecipitation from somatotype of women with latent forms of syphilis and seroresistance.

**Key words:** dynamics of serological reactions, syphilitic infection, somatotype.

#### Литература

1. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований – М.-Л.: Госмедиздат, 1931. – 222 с.

2. Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В. А. Аковбяна, В. И. Прохоренкова, Е. В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. – 744 с.

3. Ким Э. Г. Особенности иммуногенетики при сифилисе (клинико-экспериментальные исследования) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992. – 30 с.

4. Чеботарев В. В., Земцов М. А, Чеботарева Н. В. К выводу клинических рекомендаций российского общества дерматовенерологов «Дерматовенерология, 2008» Ч. 1 – сифилис // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 3. – С. 46-48.

5. Цераиди Н. Ф., Мажников А. Т., Поспелов Л. Е. Антигены HLA у больных с ранним, поздним и серорезистентным сифилисом // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. – № 8. – С. 14-18.

#### Сведения об авторах

Смыкова Анастасия Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: smykova.a@mail.ru.

Прохоренков Виктор Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Яковлева Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

Максименко Вячеслав Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2114101; e-mail: kras\_derma@mail.ru.

## Здоровье, образ жизни, экология



© НАРКЕВИЧ А. Н., КОРЕЦКАЯ Н. М., ВИНОГРАДОВ К. А., НАРКЕВИЧ А. А.

УДК 616.24-002.5-073.175

### ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ, НА РИСК РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А. Н. Наркевич, Н. М. Корецкая, К. А. Виноградов, А. А. Наркевич

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Н. М. Корецкая.

**Резюме.** Проанализировано влияние факторов, связанных с профессиональной деятельностью (частая смена места работы, условия труда, общесемейный доход и доход на одного члена семьи), на риск развития туберкулеза легких. Определены факторы, оказывающие наибольшее влияние на риск развития туберкулеза легких у мужчин и женщин; установлена связь данного риска с уровнем дохода.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, факторы риска, профессиональная деятельность, уровень дохода.

Одной из приоритетных задач в борьбе с туберкулезом в Российской Федерации является организация своевременного выявления туберкулеза легких среди населения, ввиду того, что оно является наиболее эффективным способом предупреждения прогрессирования специфического процесса, развития его осложнений и прекращения распространения туберкулезной инфекции в популяции [10]. Основным путем своевременного выявления туберкулеза легких по-прежнему остается проведение проверочных флюорографических осмотров среди населения [2].

В связи с тем, что уровень санитарной грамотности населения остается на низком уровне [9], а эффективность проверочных флюорографических осмотров значительно снизилась [8] ввиду сокращения объемов массовых осмотров [7], назрела необходимость формирования селективного подхода к выявлению больных туберкулезом легких среди населения с целью совершенствования данной работы в первичном звене здравоохранения [5]. По этой причине в настоящее время представляется актуальной разработка научно-обоснованных критериев включения лиц в группы повышенного риска развития туберкулеза легких [6].

Одними из таких критериев являются факторы риска развития туберкулеза легких, связанные с профессиональной деятельностью, у отдельных групп населения. В литературе имеются данные, подтверждающие влияние на риск возникновения туберкулезного процесса в легких таких факторов, как характер выполняемого труда, его условия и уровень дохода [3,14]. Однако практически во всех работах, отражающих влияние данных факторов на развитие специфического процесса, приводится только качественная их оценка в виде наличия или отсутствия у отдельных лиц, но не освещается количественная, что является необходимым условием для определения наиболее важных из них.

В связи с этим целью данного исследования явилась количественная оценка влияния факторов риска, связанных с профессиональной деятельностью, на риск развития туберкулеза легких среди отдельных групп населения.

#### Материалы и методы

Для определения факторов риска развития туберкулеза легких среди населения нами была разработана анкета, включающая вопросы, связанные с профессиональной деятельностью.

В опросе участвовали впервые выявленные больные туберкулезом легких, лечившиеся в стационаре Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 и №2 (I-я группа (основная) — 342 человека) и здоровые лица, проходившие проверочное флюорографическое обследование в поликлиниках г. Красноярска и Красноярского края (II-я группа (контрольная) — 386 человек). Здесь и далее под «здоровыми» подразумеваются лица, у которых по результатам флюорографического обследования не выявлено изменений в легких, связанных с туберкулезным процессом. Анкетирование проводилось в 2013 году.

Анализировались гендерный состав групп, социальный статус входящих в них лиц, условия труда, общесемейный доход и доход на одного члена семьи. У впервые выявленных больных туберкулезом легких учитывалась длительность

трудовой деятельности на последнем месте работы до момента выявления заболевания, а у здоровых лиц, — до момента проведения флюорографического обследования.

Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовался критерий Шапиро-Уилка [13]. При уровне значимости ( $p$ ) меньше 0,05 гипотеза о нормальности распределения отвергалась. Так как все данные, полученные в результате настоящего исследования, не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала (ДИ) ( $Me [L;U]$ , где  $L$  — нижняя граница ДИ,  $U$  — верхняя граница ДИ). Для долей 95% ДИ рассчитывался по методу Вальда-Вольфовица [15].

Статистическая значимость различий количественных показателей определялась с помощью критерия Манна-Уитни [4]. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  (результаты представлены в виде:  $\chi^2$  — значение критерия,  $df$  — число степеней свободы,  $p$  — уровень значимости) [4]. Для оценки влияния изучаемых факторов на индивидуальный риск выявления туберкулеза легких рассчитывался показатель относительного риска — RR (представлен в виде: RR и ДИ 95%) [1]. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Среди лиц I-й группы преобладали мужчины (56,4±5,26%), а среди лиц II-й, — женщины (54,7±4,97%), т.е. мужчины болели туберкулезом значительно чаще ( $\chi^2=8,9$ ;  $df=1$ ;  $p=0,004$ ), несмотря на довольно небольшой риск выявления у них данного заболевания (RR = 1,2 [1,08;1,48],  $p < 0,001$ ).

Основная доля исследуемых в обеих группах была представлена не работающими лицами трудоспособного возраста (33,5±3,43%); на долю лиц рабочих профессий и служащих приходилось, соответственно 19,8±2,89% и 19,1±2,86%; удельный вес пенсионеров составил 16,3±2,68%, инвалидов — 5,8±1,69%, учащихся — 3,6±1,35%, индивидуальных предпринимателей — 1,1±0,76%, лиц БОМЖ — 0,8±0,65%.

Медиана длительности трудовой деятельности на последнем месте работы до момента выявления заболевания среди исследуемых I-й группы составила 48 [42;60] месяцев. Медиана длительности трудовой деятельности на последнем месте работы до момента проведения флюорографического исследования у лиц II-й группы составила 60 [48;60] месяцев. Различия между группами были статистически значимыми ( $p=0,031$ ). Однако длительность трудовой деятельности на последнем месте работы у мужчин и женщин I-й и II-й групп существенно не отличалась (соответственно 48 [48;60] против 48 [36;60] месяцев;  $p=0,249$  и 38 [36;60] против 60 [48;72] месяцев;  $p=0,207$ ). Следовательно, частая смена места работы не повышает риск выявления туберкулеза легких.

Частое переохлаждение на рабочем месте среди исследуемых I-й группы имело место у 56,4±5,26%, тогда как среди исследуемых II-й группы, — только у 25,1±4,33% ( $\chi^2=74,1$ ;  $df=1$ ;  $p < 0,001$ ), т.е., данный фактор повышает риск развития туберкулеза легких (RR = 2,0 [1,68;2,28],  $p < 0,001$ ).

Необходимо отметить, что риск развития туберкулеза легких у женщин, работа которых связана с частыми

переохлаждениями (RR = 2,2 [1,56;3,07];  $p < 0,001$ ), существенно не отличался от данного показателя у мужчин (RR = 2,1 [1,64;2,65];  $p < 0,001$ ).

Выполнение тяжелого физического труда более чем в 1,5 раза повышало риск развития туберкулезного процесса в легких (RR = 1,8 [1,53;2,06],  $p < 0,001$ ): среди исследуемых I-й группы доля лиц, профессиональная деятельность которых связана с тяжелым физическим трудом, составила  $49,1 \pm 5,29\%$ , а среди исследуемых II-й группы –  $22,8 \pm 4,19\%$  ( $\chi^2 = 55,1$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ).

Риск развития туберкулеза легких у женщин, работа которых связана с тяжелым физическим трудом (RR = 2,0 [1,58;2,61];  $p < 0,001$ ), не отличался от данного показателя у мужчин (RR = 2,0 [1,35;2,89];  $p < 0,001$ ).

Еще одним фактором, повышающим риск развития туберкулеза легких, по нашим данным, являлась постоянная нервно-психическая нагрузка на работе. Так, среди исследуемых I-й группы доля лиц, испытывающих постоянное нервно-психическое напряжение на работе, составила  $11,7 \pm 3,41\%$ , а во II-й группе – лишь  $3,1 \pm 1,72\%$  ( $\chi^2 = 20,4$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ). Относительный риск развития туберкулеза легких у лиц с постоянной нервно-психической нагрузкой, испытываемой на работе, составил RR = 1,7 [1,45;2,04],  $p < 0,001$ .

Риск развития туберкулеза легких у мужчин, работа которых связана с постоянным нервно-психическим напряжением (RR = 7,6 [2,32;24,59];  $p < 0,001$ ), статистически значимо отличался от данного показателя у женщин (RR = 1,6 [1,35;2,12];  $p < 0,04$ ).

Анализ доходов у впервые выявленных больных туберкулезом легких показал, что общесемейный доход и доход на одного члена семьи у них значительно ниже, чем у здоровых лиц. Так, медиана общесемейного дохода у исследуемых I-й группы составила 16 [15;18] тыс. рублей, а у исследуемых II-й группы она была почти в 2 раза больше – 30 [20;30] тыс. рублей. Разница медиан I-й и II-й групп – 12 [11;15] тыс. рублей, что было статистически значимым различием ( $p < 0,001$ ).

Такая же тенденция установлена и в отношении дохода на одного члена семьи. Так, медиана данного показателя у исследуемых I-й группы составила 6 [6;7] тыс. рублей, а у исследуемых II-й группы – 11 [10;12] тыс. рублей. Разность медиан – 5 [4;5] тыс. рублей ( $p < 0,001$ ).

У мужчин II-й группы только общесемейный доход был выше, чем у женщин. Так, медиана дохода у мужчин составила 30 [30;32] тыс. рублей, а у женщин 30 [24;30] тыс. рублей. Разность медиан – 3 [0;6] тыс. рублей ( $p = 0,041$ ). У мужчин I-й группы, по сравнению с женщинами, был выше доход на одного члена семьи. Так, медиана дохода у мужчин составила 7 [6;8] тыс. рублей, а у женщин – 6 [5;6] тыс. рублей. Разность медиан – 1 [0;2] тыс. рублей ( $p = 0,027$ ).

В I-м квартале 2013 года Правительством Красноярского края был установлен прожиточный минимум в размере 7 934 рублей [11]. Среди исследуемых I-й группы доля лиц, имеющих доход ниже прожиточного минимума, составила  $60,2 \pm 5,19\%$ , а среди исследуемых II-й группы – всего  $17,1 \pm 3,76\%$  ( $\chi^2 = 144,2$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, доход ниже прожиточного минимума повышал риск развития туберкулеза легких более чем в 2 раза (RR = 2,5 [2,17;2,97],  $p < 0,001$ ).

По данным Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю среднемесячная заработная плата в I-м квартале 2013 года в Красноярском крае составила 27890,4 рубля [12]. Как среди исследуемых I-й, так и среди исследуемых II-й группы, доля лиц, доход которых превышал среднемесячную зарплату по Красноярскому краю, была довольно низка (соответственно  $1,5 \pm 1,29\%$  и  $1,6 \pm 1,25\%$ ;  $\chi^2 = 0,01$ ;  $df = 1$ ;  $p > 0,50$ ).

Таким образом, наиболее значимым фактором риска развития туберкулеза легких, как для мужчин, так и для женщин, является уровень доходов ниже прожиточного минимума. Далее, по мере уменьшения значимости, факторы риска распределились следующим образом: переохлаждение, тяжелый физический труд, нервно-психическая напряженность. Для мужчин фактором, в наибольшей степени повышающим риск развития туберкулеза, является нервно-психическая нагрузка на работе, а для женщин – работа, связанная с частыми переохлаждениями.

#### THE INFLUENCE OF FACTORS, RELATED TO THE PROFESSIONAL ACTIVITIES, TO THE RISK OF DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS

A. N. Narkevich, N. M. Koretskaya,  
K. A. Vinogradov, A. A. Narkevich  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Was analyzed the influence of factors, related to the professional activities (frequent change of place of work, job conditions, income of the whole family and income per one family member), to the risk of detection of pulmonary tuberculosis. Were identified the factors with the greatest impact on the risk of detecting the pulmonary tuberculosis in men and women; was established a connection of the given risk with the income level.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, risk factors, professional activity, the income level.

#### Литература

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 2. – С. 113-119.
2. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С. В. и др. Возможности повышения качества проведения профилактических осмотров населения на туберкулез // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2012. – № 1. – С. 34-38.
3. Гиреев Т.Г. Факторы социального риска и заболеваемость туберкулезом органов дыхания // Здравоохранение Российской Федерации. – 2008. – № 4. – С. 33-36.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
5. Калинин А.В., Бородулин Б.Е., Курбатова Е.В., и др. Особенности туберкулезного процесса относительно способа выявления в первичном звене здравоохранения

// Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — М., 2007. — С. 155-156.

6. Коломиец В.М., Петрухина Л.Н., Рублева Н.В. Эффективность массовых проверочных осмотров населения на туберкулез в сельской местности // Торакальная радиология: Силабус Международной конференции и школы для врачей. — СПб., 2010. — С. 208-209.

7. Кочеткова Е.Я., Горбунов А.В., Никитина Л.В. Особенности выявления туберкулеза у лиц, госпитализированных в общесоматические стационары города Москвы // Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. — М., 2007. — С. 53-55.

8. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания взрослых в учреждениях общей лечебной сети // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 4. — С. 4-8.

9. Плеханова М.А., Мордык А.В., Подкопаева Т.Г. и др. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза // Сибирское медицинское обозрение. — 2012. — № 1. — С. 55-57.

10. Подгаева В.А., Голубев Д.Н. Анализ результатов организации и эффективности выявления туберкулеза среди населения Урала // Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулезной помощи населению: материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Екатеринбург, 2011. — П. 74.

11. Постановление Правительства Красноярского края от 16.04.2013 г. N 155-п «Об установлении величины прожиточного минимума на душу населения и по основным социально-демографическим группам населения Красноярского края за I квартал 2013 года».

12. Социально-экономическое положение Красноярского края в январе-марте 2013 года // Материалы доклада №1-1 Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю. — Апрель, 2013.

13. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test to normality (complete samples) // *Biometrika*. — 1965. — Vol. 52. — № 3-4. — P. 591-611.

14. Viera A.A., Ribeiro S.A., Siqueira A.M. et al. Prevalence of patients with respiratory symptoms through active case finding and diagnosis of pulmonary tuberculosis among prisoners and related predictors in a jail in the city of Carapicuíba, Brazil // *Rev. Bras. Epidemiol.* — 2010. — № 13. — P. 641-650.

15. Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions // *Annals of mathematical statistics*. — 1939. — № 10. — P. 105-118.

#### Сведения об авторах

*Наркевич Артем Николаевич — аспирант кафедры медицинской кибернетики ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2200389; e-mail: narkevichart@gmail.com.*

*Корецкая Наталья Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2617682; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.*

*Виноградов Константин Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской кибернетики ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2200389; e-mail: vinogradov16@yandex.ru.*

*Наркевич Анна Александровна — ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.*

*Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2617682; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.*

© МОРДЫК А. В., ПУЗЫРЕВА Л. В.

УДК: 616 — 002.5 (571.13) «2006 — 2012»

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ КОНТАКТНЫХ ЛИЦ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

А. В. Мордык Л. В. Пузырева

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ректор — проф. А. И. Новиков; кафедра фтизиатрии и фтизиохирургии, зав. — д. м. н. А. В. Мордык.

**Резюме.** В Омской области заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулеза с 2006 г. по 2009 г. увеличилась на 74,3%. В последующие годы наблюдалось снижение заболеваемости с уровнем в 2012 г. 390,7 на 100 тыс. контактных. В г. Омске этот показатель с 2006 г. по 2009 г. увеличился на 344,2%. В дальнейшем наблюдалось снижение заболеваемости контактных лиц в очагах туберкулеза до 457,1 на 100 тыс. контактных лиц в 2012 г. Однако, на основании способа ориентировочной оценки тенденции, заболеваемость контактных лиц в г. Омске не является стабильной, и стремится к росту. Все заболевшие из очагов туберкулезной инфекции в 2006-2012 гг. в Омске, имели семейный контакт с больными хроническими формами туберкулеза. Ситуация с заболеваемостью контактных в подобных очагах требует разработки адекватных индивидуальных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** туберкулез, профилактика, очаги туберкулеза, заболеваемость.

Эпидемиология туберкулеза имеет ряд особенностей, обусловленных как инфекционным, так и социальным характером заболевания [7]. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу является тревожной в связи с наличием значительного резервуара туберкулезной инфекции среди населения; увеличением случаев заражения людей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции [2].

Несмотря на наличие четких инструкций, основные мероприятия по профилактике, выявлению и лечению туберкулеза в городе Омске проводятся, вероятно, на недостаточно высоком уровне [6], о чем свидетельствует высокая заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулеза в Омске. По-прежнему высок риск заражения лиц, находящихся в тесном семейном или родственном контакте с больными туберкулезом [1; 5].

Цель: определить динамику заболеваемости контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции в Омской области и г. Омске за период 2006-2012 гг. для разработки адекватных профилактических мероприятий.

#### Материалы и методы

Для изучения заболеваемости в очагах туберкулезной инфекции использовались отчетные формы № 33 «Сведения о больных туберкулезом» и № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» за период с 2006 по 2012 гг., амбулаторные карты больных туберкулезом и карты эпидемиологического обследования и наблюдения за очагом туберкулеза.

Полученные данные обработаны с помощью программного средства MICROSOFT EXCEL, с использованием линии тренда, которые позволяют наглядно показать тенденции изменения данных, и помогают анализировать задачи прогноза. Прямая линия тренда наилучшим образом описывает простой линейный набор данных. Прямая линия тренда хорошо подходит для величины, которая возрастает или убывает с постоянной скоростью. В данном случае использовалась полиномиальная линия тренда, для которой рассчитывалась величина достоверности аппроксимации  $R^2$ , значения которой свидетельствуют о степени совпадении расчетной линии с данными [4].

Использовался способ ориентировочной оценки тенденции показателя в совокупности. Суть его состоит в сравнении показателей наклона, рассчитанного для полиномиального тренда динамического ряда. Для расчета наклона использовалась соответствующая статистическая функция Microsoft Excel (=НАКЛОН). Наклон – это значение  $b$  в уравнении линейной регрессии  $y = a + bx$ . Поэтому, если  $b > 0$ , то динамика положительная, отмечается рост показателей за период. Если  $b < 0$ , то динамика отрицательная, отмечается снижение показателей за период. Если  $b =$  или близко к 0, то изменений ситуации за период нет, отмечается стабилизация процесса. То есть методика

предполагает три варианта результатов: рост, снижение, стабилизация [3].

#### Результаты и обсуждение

Заболееваемость туберкулезом населения Омской области в 2006 г. составляла 120,4 случая на 100 тыс. населения. В дальнейшем, в течение трех последующих лет наблюдалось увеличение данного показателя и в 2009 г. он составил 130,6 случая на 100 тыс. населения. Темп прироста за данный период времени составил 8,4%. В 2010 г. наблюдалось снижение показателя заболеваемости населением по Омской области, которое продолжилось и в 2012 г. до 85,5 случая на 100 тыс. населения. На рис. 1 представлена диаграмма с полиномиальной линией тренда. Величина достоверности аппроксимации  $R^2 = 0,9712$ , значения которой свидетельствуют о хорошем совпадении расчетной линии с данными (рис. 1).

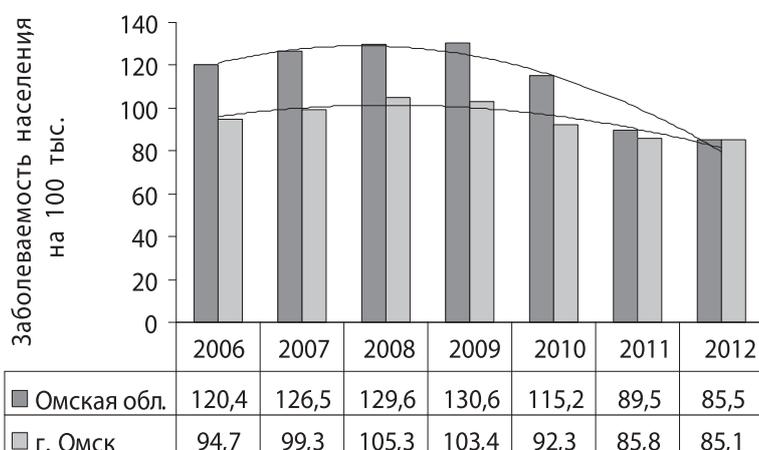


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом среди населения в Омской области и в г. Омске за 2006-2012 гг., на 100 тыс. населения.

Показатель заболеваемости туберкулезом населения в г. Омске, за исследуемый период, наиболее высоким был зарегистрирован в 2008 г. и составлял 105,3 на 100 тыс. населения. В последующие годы наблюдалось снижение заболеваемости и в 2012 г. он составил 85,1 на 100 тыс. населения. На диаграмме представлена полиномиальная линия тренда, с величиной достоверности аппроксимации  $R^2 = 0,925$  (рис. 1).

При расчете показателей наклона, рассчитанного для полиномиальных линий тренда динамических рядов, получено следующее. Для уровня заболеваемости туберкулезом на территории Омской области наклон составил  $b = -0,0906$ , для показателей заболеваемости в городе Омске  $b = -0,1786$ . Оба показателя наклона соответствуют  $b < 0$ , то есть динамика отрицательная, отмечается снижение показателей за исследуемый период.

Показатель заболеваемости туберкулезом контактных лиц, совместно проживающих с бактериовыделителями, в 2006 г. на территории Омской области составлял 619,1 случая на 100 тыс. контактных лиц. В течение трех последующих лет заболеваемость возрастала и к 2009 г. составила 1079,3 случая с темпом прироста 74,3%. В последующие годы наблюдалось снижение заболеваемости контактных

лиц в очагах туберкулеза. В 2012 г. этот показатель составил 390,7 на 100 тыс. контактных. Линия тренда, для данного динамического ряда полиномиальная, с величиной аппроксимации  $R^2 = 0,7222$  (рис. 2).

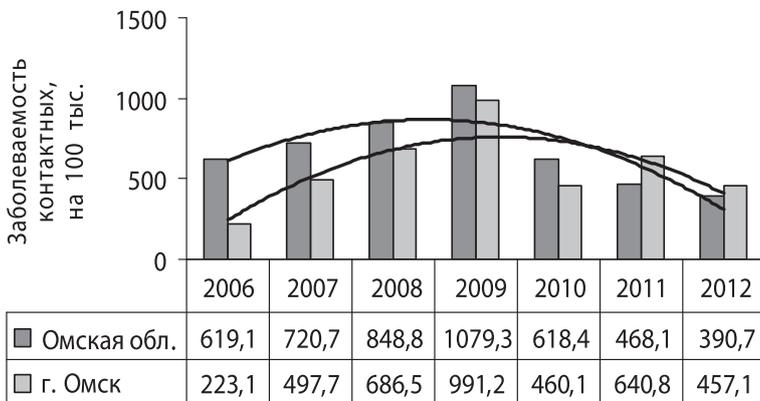


Рис. 2. Заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции в Омской области и в г. Омске за 2006-2012 гг., на 100 тыс. контактных.

Заболеваемость контактных лиц в семьях больных туберкулезом по г. Омску в 2006 г. составила 223,1 случая на 100 тыс. контактов. В 2008 г. этот показатель составлял 686,5 случаев на 100 тысяч контактов по г. Омску. В сравнении с показателем 2007 года, заболеваемость в очагах туберкулеза возросла на 17,2% (рис. 2). В 2009 г. данная заболеваемость за исследуемый период оказалась наиболее высокой, 991,2 случая на 100 тыс. Темп прироста от 2006 г. составил 344,2%. В 2010 г. заболеваемость контактных лиц в очагах туберкулеза уменьшилась, однако в 2011 г. был зарегистрирован рост данного показателя до 640,8 на 100 тыс. контактных лиц с темпом прироста 39,2% от уровня предыдущего года. В 2012 г. заболеваемость в очагах в г. Омске вновь уменьшилась и составила 457,1 на 100 тыс. контактных лиц. Для данного динамического ряда, линия тренда полиномиальная, с величиной достоверности аппроксимации  $R^2 = 0,7849$ .

Показатель наклона для динамического ряда заболеваемости контактных лиц в Омской области составил  $b = -0,0043$ , а для заболеваемости по г. Омску  $b = 0,0022$ . В первом случае при данных наклона  $b < 0$ , динамика отрицательная, отмечается снижение показателей за исследуемый период. В следующем случае, значение  $b$  в уравнении линейной регрессии  $b > 0$ , следовательно, отмечается рост показателей за исследуемый период.

Все заболевшие из очагов туберкулезной инфекции с 2006-2012 г. в Омске (табл. 1), имели семейный контакт с больными хроническими формами туберкулеза, постоянными бактериовыделителями, с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. На все случаи заболевания из очага были заполнены протоколы. При анализе причин заболевания явных дефектов

в наблюдении заболевших детей и подростков не выявлено, все они проходили обследование каждые 6 месяцев, им назначалась превентивное лечение, но при анализе амбулаторных карт было установлено, что для его проведения использовался изониазид и его сочетание с пиразинамидом, даже при наличии установленного контакта с МЛУ-туберкулезом. При наблюдении взрослых контактных лиц мы обнаружили ряд проблем, с которыми врачи-фтизиатры ежедневно сталкиваются в своей практике. Практически одна треть контактных лиц (35,4% в 2011 г.) отказываются от посещений противотуберкулезного диспансера в виду различных причин: занятость на рабочем месте и невозможность отпроситься, опасения и стыд посещения подобного учреждения, игнорирование и сокрытие факта о наличии семейного контакта с больным туберкулезом. Вследствие этого заболевание туберкулезом было выставлено у данных лиц уже при обращении с жалобами к врачу-фтизиатру.

При посещении очагов туберкулеза, расположенных в общежитиях, домах гостиничного типа, бараках (23,7% городских очагов туберкулеза), были выявлены антисанитарные условия проживания, заболеваемость в подобных семьях регистрировалась в среднем у 85% контактных. Основными причинами высокой заболеваемости в очагах такого типа можно считать: тяжелое материальное положение семей их составляющих, неблагоприятный наследственный фон (развитие туберкулеза у кровных родственников), особенности подросткового возраста, делающие эту категорию контактных наиболее уязвимыми при проживании с источником МБТ, а также отказ от обследования и нежелание контактных лиц соблюдать гигиенические и эпидемиологические требования.

В г. Омске в 2012 г. проведено 414 заключительных дезинфекций (при потребности 441), что составило – 93,8%. Общее количество дезинфекций на 23% выше по сравнению с 2011 г., когда было обработано 335 очагов из 473.

Таблица 1

**Количество контактных лиц, заболевших туберкулезом в очагах туберкулезной инфекции с 2006 по 2012 гг. в г. Омске (абс.)**

Год	Всего (абс.)	Взрослых (абс.)	Детей и подростков (абс.)
2006	11	9	2
2007	14	9	5
2008	18	10	8
2009	26	13	7
2010	16	8	8
2011	20	8	12
2012	13	7	6

Отказов со стороны диспансера в проведении дезинфекции не было, были отказы и срывы по вине самих пациентов. Для текущей дезинфекции использовались диахлор, люмакс-хлор, хлорная известь, которыми очаги обеспечивались в достаточном количестве.

На основании данных, полученных с помощью способа ориентировочной оценки тенденции, показатели заболеваемости туберкулезом среди населения на территории Омской области за период с 2006 по 2012 гг. имеют тенденцию к снижению, однако в городе Омске кажущаяся тенденция к снижению заболеваемости контактных не является истинной. Противоречивость полученных результатов указывает на необходимость продолжения совершенствования профилактических мероприятий, проводимых противотуберкулезной службой в очагах туберкулеза, как на территории города, так и на территории области.

Дифференцированная разработка профилактических программ для каждого очага, по нашему мнению, должна основываться не только на зависимости от условий проживания, от формы туберкулеза легких у источника инфекции, от наличия несовершеннолетних в семьях, но также и на учете материального положения семьи, уровня образования проживающих. Изоляция и дезинфекция – определяют суть профилактической работы в очагах туберкулеза, однако крайне сложно обучение основам гигиенических мероприятий лиц, ведущих асоциальный образ жизни, порой именно это является непосильной задачей для сотрудников противотуберкулезных учреждений. Назначение превентивного лечения контактным должно проводиться только в соответствии с имеющимися данными о лекарственной устойчивости возбудителя у источника инфекции. Для этого необходимо выделение препаратов не только на лечение пациента с МЛУ-туберкулезом по IV режиму химиотерапии на весь период, но и учет при взятии на режим количества контактных лиц и их потребность в назначении резервных препаратов с профилактической целью. Оказание адресной материальной помощи малоимущим семьям, привлечение к работе в очагах туберкулеза благотворительных и религиозных организаций позволят быстрее решить проблему распространения туберкулеза среди членов подобных семей.

#### MORBIDITY OF TUBERCULOSIS OF CONTACT PERSONS IN THE AREAS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN THE OMSK REGION

A. V. Mordyk, L. V. Puzyreva  
Omsk state medical academy  
of the Ministry of Public Health of Russia

**Abstract.** In the Omsk Region the morbidity of contact persons in the areas of tuberculosis from 2006 to 2009 was increased by 74.3%. In subsequent years, there was a decrease

in the level of morbidity – in 2012 the level of morbidity was 390.7 per 100 thousand of contacts. In the city Omsk, this index from 2006 to 2009 was increased by 344.2%. Later on, there was a decrease in the morbidity of contact persons in the areas of tuberculosis to 457.1 per 100 thousand contacts in 2012. However, based on the method of approximate estimation of the trend, the morbidity of contact persons in Omsk is not stable, and is committed to increase. All patients from the areas of tuberculosis infection in 2006-2012 in Omsk had a family contact with patients with chronic TB. The situation with the morbidity of contact persons in such areas requires the development of adequate individual preventive measures.

**Key words:** tuberculosis, prevention, areas of tuberculosis, morbidity.

#### Литература

1. Аксютин А.П., Долматов В.В., Лысов А.В. Эпидемиологический надзор как стратегия борьбы с туберкулезом // Современная фтизиатрия и проблемы туберкулеза: материалы научно-практической конференции: сб. докл. – Томск, 1999. – 9 с.
2. Корначев А.С., Семина Н.А., Голубев Д.Н. Роль современных факторов в эпидемическом процессе туберкулеза в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2007. – № 1. – С. 16-2.
3. Наклон [Электронный ресурс] – <http://office.microsoft.com/ru-ru/excel-help/HP005209264.aspx?CTT=1>
4. Общие сведения о прогнозировании и отображении трендов на диаграммах [Электронный ресурс] – <http://office.microsoft.com/ru-ru/excel-help/HP010342158.aspx>
5. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф. Методологические подходы к организации неспецифической профилактики туберкулеза // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 3. – С. 12-14.
6. Пасечник О.А. Оптимизация эпидемиологического надзора и системы противоэпидемических мероприятий в эпидемических очагах туберкулезной инфекции в условиях широкого распространения микобактерий туберкулеза, устойчивых к антибактериальным препаратам : автореф. дис... канд. мед. наук. – Омск, 2004. – 21 с.
7. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. // Туберкулез и болезни органов дыхания. – 2010. – № 5. – С. 14-21.

#### Сведения об авторах

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия МЗ РФ.

Адрес: 644050, г. Омск, ул. Химиков 8а; тел. (3812) 404515; e-mail: amordik@mail.ru.

Пузырева Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия МЗ РФ,

Адрес: 644050, г. Омск, ул. Химиков 8а; тел. (3812) 404515; e-mail: puzirevalv@mail.ru.

© МАЗУР Ю. Е., ИЛЬЕНКОВА Н. А., ЧИКУНОВ В. В., ДОРОШЕНКО Ж. В., СОЛОВЬЕВА Н. А., БОРИСОВА М. В., ПРОКОПЦЕВА Н. Л., НЕЙМАН Е. Г., ШИТЬКОВСКАЯ Е. П.

УДК: 613.84-053.2:373(571.51)

## АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, МОТИВИРУЮЩИХ К НАЧАЛУ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА СРЕДИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ГОРОДЕ КРАСНОЯРСКЕ

Ю. Е. Мазур<sup>1</sup>, Н. А. Ильенкова<sup>1</sup>, В. В. Чикунов<sup>1</sup>, Ж. В. Дорошенко<sup>2</sup>, Н. А. Соловьева<sup>1</sup>,

М. В. Борисова<sup>1</sup>, Н. Л. Прокопцева<sup>1</sup>, Е. Г. Нейман<sup>1</sup>, Е. П. Шитьковская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра детских болезней с курсом ПО, зав. — д. м. н., профессор Н. А. Ильенкова; <sup>2</sup> МБУЗ Городская детская поликлиника № 2, зав. — Ж. В. Дорошенко.

**Резюме.** Употребление табака среди подростков является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Распространенность курения по данным различных авторов варьирует. В среднем по странам к 15 годам курят 24% подростков. Негативная обстановка, связанная с высоким уровнем распространенности табакокурения среди детей и подростков дает повод для проведения исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** распространенность курения, курение подростков, курение детей, возраст начала курения, курильщики.

Распространенность поведенческих факторов риска является важнейшим медико-социальным показателем, характеризующим состояние здоровья детей и подростков. Курение было и остается одной из самых распространенных вредных привычек, охвативших значительную часть населения [1]. Употребление табака среди подростков является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [5,8]. Особую тревогу в последние годы, вызывает тенденция к росту числа курящих среди детей и подростков [3]. В то же время последствия раннего начала курения отрицательно влияют на продолжительность жизни, так, по мнению А.А. Александрова, продолжительность жизни человека, начавшего курить в 15 лет, сокращается на 8 лет [2].

По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН 36,6% мальчиков пробуют курить в 11 лет и раньше. Среди литовских школьников 5-9 классов ежедневно курят до 20% [12]. Первый опыт курения 20-30% школьников Украины и Белоруссии приобретают в младшем школьном возрасте.

Распространенность регулярного курения, по данным А.А. Баранова (2007), среди мальчиков составляет 25,4%, среди девочек — 20,9%. Самые высокие показатели отмечены среди подростков Хабаровска — 32,4%. В среднем к 15 годам курят 24% подростков [1].

Известно, что курение детей и подростков зависит от множества причин. Наиболее часто факторами, которые провоцируют к началу курения подростков, является курение родителей, братьев и сестер, а также немаловажную роль играет окружение ребенка [13]. По данным А.А. Александрова (2001) дети, чьи родители, а также родственники курят, имеют высокий риск стать курильщиками [2].

Учитывая негативную тенденцию распространенности табакокурения, 27 февраля 2005 года вступила в силу Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака (РКБТ ВОЗ), которая является первым международным договором, заключенным под эгидой Всемирной организации здравоохранения. Конвенция является вехой в содействии

укреплению здоровья людей и устанавливает новые правовые параметры для международного сотрудничества в области здравоохранения [7]. В результате подписания этого документа страны в определенный срок должны изменить законодательство в отношении по борьбе против табака и создать национальные программы в этом направлении. Во Франции внедрение национальной программы Paris without Tobacco (PST) показало, что среди детей подросткового возраста произошло снижение распространенности курения с 44,5% до 36,4% [10]. В начале 2008 г. Правительство России поддержало присоединение России к Рамочной конвенции по борьбе с табаком, и разрабатывается национальная стратегия борьбы против табака. По данным исследования «Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака» (GATS), в России курит 60,2% мужчин и 21,7% женщин [6]. В рамках программы Global Youth Tobacco Survey (GYTS), реализованной по инициативе ВОЗ, было обследовано 14 112 учащихся 8-10 классов. Более половины школьников уже пробовали курить, причем каждый второй из них впоследствии стал курильщиком [14]. Несмотря на строгие законы и антитабачные программы проблема употребления табака среди детей и подростков остается актуальной [11].

Таким образом, сложилась негативная ситуация, связанная с высоким уровнем распространенности табакокурения среди детей и подростков, как, в общем, по Российской Федерации, так и в ее регионах. Следовательно, это в свою очередь определяет неблагоприятный прогноз состояния здоровья будущего поколения.

Целью данного исследования явилось выявление факторов, влияющих на мотивацию начала потребления табака с оценкой уровня распространенности табакокурения среди детей и подростков в г.Красноярске.

Исследование проведено на базе общеобразовательного учреждения г. Красноярска.

### Материалы и методы

С помощью кластерной рандомизированной выборки было определено учреждение для проведения сплошного

одномоментного исследования учащихся общеобразовательного учреждения г. Красноярска.

В исследование включено 756 детей в возрасте от 7 до 17 лет, из которых 429 девочек и 327 мальчиков. Все учащиеся разделены на три возрастные группы: первая группа – младший школьный возраст 7-11 лет – 364 человека (48,1%), вторая группа – средний 12-14 лет – 258 человек (34,2%) и третья – старший школьный возраст 15-17 лет – 134 (17,7%) ( $p_{1,2}=0,017$ ;  $p_{1,3}=0,016$ ;  $p_{2,3}=0,015$ ). Сравнительный анализ количества детей, включенных в возрастные группы, не показал достоверных различий между собой, что свидетельствовало о возможном проведении сравнительного анализа.

Всем детям проведена оценка возраста начала курения, анализ степени потребления табака, в зависимости от возрастной группы, расчет распространенности курения, выявление факта курения родителей и близкого окружения ребенка, сравнительная оценка прямого и анонимного анкетирования ребенка.

Для оценки возраста начала курения проводилось анкетирование с помощью анкеты, рекомендованной ВОЗ (2000) адаптированной и доработанной соответственно поставленным задачам проводимого исследования. Результаты сопоставлялись по возрасту и полу.

Для анализа степени потребления табака все курящие дети 264 (35%) разделены на группы: «заядлые курильщики» (ежедневные курильщики) – употребляющие табачные изделия по меньшей мере один раз в день; «курильщик от случая к случаю» – не употребляющий ежедневно табачные изделия; «бывшие курильщики» – те дети, которые раньше курили или пробовали это делать, но теперь вообще не курят.

Расчет индекс курящего человека (ИКЧ) определялся как отношение количества выкуренных сигарет на 12 месяцев в году. По данным А.Г. Чучалина [9], результат ИКЧ > 120 приводит к хроническому обструктивному бронхиту; ИКЧ > 160 представляет риск развития ХОБЛ. Также ИКЧ опосредованно зависит от стажа курения, при этом зоной, наносящей гарантированный вред организму, считается ИКЧ в диапазоне от 60 до 720.

Распространенность курения определяют как долю (обычно выражаемую в процентах) населения, которое является курильщиками в конкретный период времени и выражают отношение числа курильщиков в исследуемой популяции к общей численности исследуемой популяции, выраженной в процентах.

Анализ выявления факта курения родителей и близкого окружения ребенка проводился по данным анкетирования родителей исследуемых детей и сопоставления данных со степенью потребления табака, полом и возрастом начала курения.

Проведена сравнительная оценка вида анкетирования ребенка, с помощью общей анкеты рекомендованной ВОЗ: на первом этапе предлагалось заполнение анкеты с указанием фамилии и имени ребенка (далее по тексту «прямого» анкетирования), а на втором этапе дети заполняли ту же самую анкету, но, уже анонимно.

Материал обработан с помощью прикладной статической программы Statistica v. 6.0. Описательная статистика представлена абсолютными значениями и процентными долями. Значимость различий определялись с помощью критерия хи-квадрат при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования оценки возраста начала курения, показали, что более одной трети детей 264 (35%) из 756 детей пробовали курить. При сравнении полученных данных, в зависимости от пола преобладали мальчики 142 (54%) по отношению к девочкам 122 (46%) ( $p = 0,03$ ). Оценка возраста начала курения показала, что самые высокие показатели отмечались в группе детей с 10 до 14 лет – 103 (39%) из них мальчиков 45 (43,6%), девочек 58 (56,3%), старше 15 лет – 9 (3,4%) из них мальчиков 2 (22%), девочек 7 (88%) (рис. 1). По данным НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН наибольший пик интереса к курению отмечается в 9 лет (до 18,1%) и в 12-13 лет (22,2%) о чем свидетельствуют и данные нашего исследования. По данным Е.С. Скворцовой (2005), при обследовании подростков 23 городов Подмосковья также были получены аналогичные данные [8].

При анализе степени потребления табака среди 264 когда-либо пробовавших курить детей «заядлые курильщики» составили – 22 (12,6%), «курильщик от случая к случаю» – 11 (5,2%) ( $p_{1,2}=0,017$ ) (рис. 2).

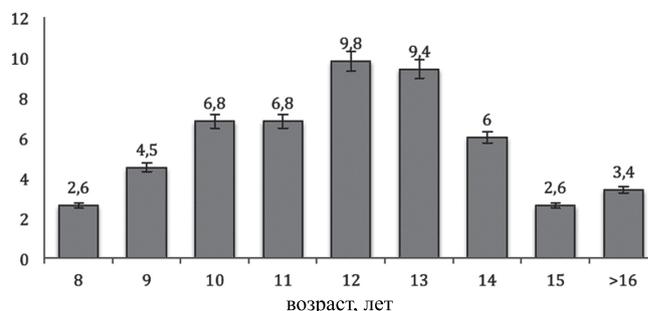


Рис. 1. Распределение курящих детей в зависимости от возраста начала курения, %.

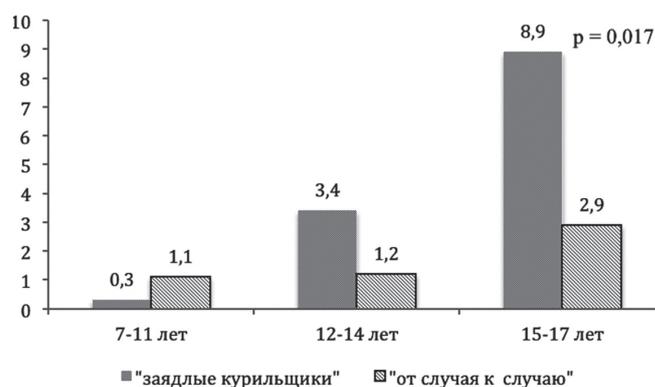


Рис. 2. Степень потребления табачных изделий в зависимости от возраста, %.

Выявлено увеличение степени потребления табака в зависимости от возраста, так в группе младших школьников «заядлые курильщики» составляют 0,3%, а уже к среднему школьному возрасту процент увеличивается до 3,4% и в возрасте 15-17 лет — 8,9%.

Данные исследований, проведенных в различных городах и регионах России разноречивы, например, в Московской области в 2000 году курили 36 % мальчиков и 27,1 % девочек. В то же время, подобные исследования проведенные в Самарской области показали, что процент курящих девушек — ниже 12 %, а среди юношей курят 37 %[4].

При расчете ИКЧ, выявлено что у девочек данный показатель составляет 60, в среднем превышает данный показатель у мальчиков — 36.

При оценке распространенности курения среди детей и подростков важен метод анкетирования. По данным нашего исследования выявлено, что в результате «прямого» анкетирования распространенность составила — 23,3%, а при анонимном анкетировании — 35,1%. Важно отметить, что при анонимном анкетировании дети отвечают более открыто и правдиво, нежели при прямом анкетировании, а, следовательно, результаты таких исследований будут более достоверны.

Анализ выявления факта курения родителей и близкого окружения ребенка показал, что степень потребления табака ребенком напрямую зависит от наличия курящих родственников, так выявлено, что у «заядлых курильщиков» в 36, 2% курит мать, в 63,3% курит отец и в 27,2% курят оба родителя. У курильщиков «от случая к случаю» также наблюдается, что в 36,3% курит мать, но уже употребление табачных изделий отцом наблюдается в 45,4% случаев, и оба родителя — в 18,1%. В отличие от этого у детей, не употребляющих табачные изделия на момент обследования, то есть являющиеся «бывшими курильщиками», наблюдается меньший процент курения родителей: мать — 24,1%, отец — 47,5% и оба родителя — 17,5%. Курение родителей, является предпосылкой для начала курения ребенка, а в свою очередь увеличение курящих членов семьи повышает степень потребления табака у детей.

Известно, что не курящий ребенок подвергается пассивному влиянию компонентов табачного дыма на органы дыхания, что влечет за собой развития заболеваний респираторной системы.

При проведении корреляционной зависимости степени потребления табака и курения друзей детей и подростков, выявлено, что в 90% случаев, как у «заядлых курильщиков», так и у детей «курящих от случая к случаю» курят друзья, в то время как у «бывших курильщиков» употребление табачных изделий среди детей встречается в 68%.

Таким образом, проведенное исследование показало, что из 756 опрошенных детей и подростков, почти каждый третий употребляет табачные изделия. Приобщение к курению чаще всего происходит в младшем школьном возрасте, а к подростковому возрасту уже формируется зависимость от курения. Так 12,6% респондентов ( $p=0,017$ ) являются «заядлыми курильщиками» и наибольший процент отмечается в возрасте 15-17 лет. Мотивацией к началу курения

у большинства детей является пример курения родителей и друзей. Причем отмечается зависимость степени потребления табака и курения обоих родителей, так у «заядлых курильщиков» в 27,2% курят оба родителя, в отличие от группы не курящих детей (17,5%).

#### ANALYSIS OF THE FACTORS MOTIVATING TO THE BEGINNING OF TOBACCO USING AMONG CHILDREN AND TEENAGERS IN THE CITY KRASNOYARSK

J. E. Mazur<sup>1</sup>, N. A. Ilenkova<sup>1</sup>, V. V. Chikunov<sup>1</sup>, J. V. Doroshenko<sup>2</sup>, N. A. Solovyova<sup>1</sup>, M. V. Borisova<sup>1</sup>, N. L. Prokoptseva<sup>1</sup>, E. G. Neiman<sup>1</sup>, E. P. Shitkovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. VF Vojno-Yasenetsky,

<sup>2</sup> City Children's Clinic № 2

**Abstract.** Tobacco use among teenagers is a serious public health problem worldwide. The prevalence of smoking according to various authors varies. In average by countries to 15 years old 24% of teenagers smoke. The negative conditions associated with a high prevalence of smoking among children and young people gives cause for research in this direction.

**Key words:** smoking prevalence, teenagers smoking, children smoking, age of smoking, smokers.

#### Литература

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Звездина И.В. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решения. — М., 2007. — С. 10
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Тенденции формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С. 119-124.
3. Краснова Ю.Н., Гримайлова Е.В., Дзидинский А.А. Популяционные аспекты курения среди взрослого населения Иркутской области // Здравоохранение РФ. — 2006. — № 1 — С. 41-43.
4. Мокина Н.А., Антонов Н.С., Зейлерт В.Ю. и др. Распространенность и характерные особенности табакокурения у подростков г. Чапаевска Самарской области // Пульмонология. — 2007. — № 6. — С. 58-62.
5. Нестерова Ю.И., Акинина М.В., Основа А.А. Особенности распространения табакокурения среди школьников и студентов // Здравоохранение РФ. — 2006. — № 2. — С. 39-40.
6. Проект ФЗ «О защите здоровья населения от последствий потребления табака» в рамках правительственной Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010-2015 годы (<http://beztabaka2011.minzdravsoc.ru>).
7. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Противодействие табачной эпидемии — сохранение здоровья детей // Профилактическая медицина. — 2010 — № 6 — С. 3-7.
8. Скворцова Е.С., Постникова Л.К. Положение с потреблением психоактивных веществ среди городских подростков-школьников 9-11 классов в РФ в 2011 году. — М.: ЦНИИОИЗ, 2012. — 32 с.
9. Чучалин А.Г., Хронические обструктивные болезни легких — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. — 512 с.

10. Dautzenberg B., Birkui P., Rubal J. et al. Decrease in smoking by Parisians students after the launch and implementation of a national cancer prevention plan // *Sante Publique*. – 2005 – Vol. 17, № 4. – P. 519-30.

11. Hugg T., Jaakkola S., Ruotsalainen O. Parental smoking behaviour and effects of tobacco smoke on children's health in Finland and Russia // *European Journal of Public Health*. – 2007 – Vol. 18, № 1 – P. 55-62.

12. Misau A.Y., Zariyah Z., Maznah D. and et al. Adolescent Tobacco Use and Health in Southeast Asia. Asia Pac // *J. Public Health*. – 2010 – Vol. 22, № 21. – P. 1104-1110.

13. Rogacheva A., Laatikainen T., Patja K. Smoking and related factors of the social environment among adolescents in the Republic of Karelia, Russia in 1995 and 2004 // *European Journal of Public Health*. – 2008 – Vol. 18, № 6 – P. 630-636.

14. Warren C.W., Jones N.R., Peruga A. et al. Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR* – 2008 – Vol. 25, № 1. – P. 1-28.

#### Сведения об авторах

Мазур Юлия Евгеньевна – ассистент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2809920; e-mail: tabl\_etka@mail.ru.

Ильenkova Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2640961; e-mail: ilenkova1@mail.ru.

Чикунев Владимир Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2620961; e-mail: doctorvov@mail.ru.

Дорошенко Жанна Вячеславовна – заведующая поликлиникой, МБУЗ Городская детская поликлиника № 2.

Адрес: 660093, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 7а; тел. 8(923)3544787; e-mail: dorochenkov@mail.ru.

Соловьева Нина Александровна – аспирант кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2640961; e-mail: Krasotka\_Nina@list.ru.

Борисова Марина Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2434513; e-mail: borisovamv@list.ru.

Прокопцева Наталья Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2640961; e-mail: nat.prokorseva@yandex.ru.

Нейман Елена Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2640961; e-mail: lena.neiman@mail.ru.

Шитковская Елена Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2640961; e-mail: pgrata65@mail.ru.

© ТЕРСКОВА Н. В., НИКОЛАЕВА А. И., ВАХРУШЕВ С. Г., СМБАТЯН А. С.

УДК 613.15:616.322-007.61-036.22

## ЗАГРЯЗНЕНИЕ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА КАК ФАКТОР РИСКА ГИПЕРТРОФИИ ГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Н. В. Терскова, А. И. Николаева, С. Г. Вахрушев, А. С. Смбатян

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра ЛОР-болезней с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. С. Г. Вахрушев.

**Резюме.** С целью полнее охарактеризовать взаимосвязь эпидемиологических факторов и заболеваемость верхних дыхательных путей у детей изучали воздействие загрязнения атмосферного воздуха на распространённость гипертрофии глоточной миндалины. Проведён корреляционный анализ изучаемых показателей на примере районов противоположных по уровню загрязнения атмосферного воздуха крупного промышленного города. Район с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферы существенно предопределяет достоверное увеличение распространённости гипертрофии глоточной миндалины, что диктует необходимость разработки мероприятий первичной и вторичной профилактики.

**Ключевые слова:** гипертрофия глоточной миндалины, эпидемиологический фактор, распространённость.

Изучение причинно-следственной связи между явлением и фактором риска, приводящим к явлению, определяет актуальность и значимость эпидемиологии конкретного заболевания. Увеличение в размерах и воспаление глоточной миндалины в детском возрасте – самая распространённая патология среди всех заболеваний верхних дыхательных путей. По данным С.В. Бобровой с соавт. (2008) на ее долю приходится 45,2 % в структуре ЛОР-патологии детского

населения до 10-летнего возраста г. Красноярска [1]. Сопоставимые результаты исследований получены при обследовании детей дошкольного возраста г. Архангельска – 61,3 %, г. Москвы – 30-65 % [3, 4]. Наибольший прирост случаев гипертрофии глоточной миндалины (ГГМ) встречается в возрасте с 3 до 6 лет и составляет до 60 %. Следует отметить, что географическое распространение ГГМ неоднородно. Наименьший уровень заболеваемости приходится

на Центральный регион России [2]. Наибольший уровень заболеваемости приходится на Северо-Западный регион России [4]. Неоднородно представлена заболеваемость среди детей города и сельской местности. По данным ряда авторов, наибольший риск формирования ГГМ имеют дети промышленных центров [5]. В то же время в 2 раза меньший риск формирования ГГМ имеют дети, проживающие в сельской местности [5]. Однако констатация широко распространённого заболевания, в частности ГГМ, при обследовании ребёнка исключает случаи фиксирования донозологических изменений у него, тем самым предопределяя отсутствие групп риска. Поэтому оптимизация первичной и вторичной профилактики формирования ГГМ у детей, ведущей к снижению уровня заболеваемости, является основной целью научных исследований и задач здравоохранения. В указанном контексте важным источником сведений для эпидемиологического анализа заболевания могут явиться данные об экологии районов проживания изучаемой группы [6]. Выявление факторов риска, ведущих к повышению риска заболеваемости ГГМ, является приоритетным профилактическим направлением детского здравоохранения.

Цель работы – изучить воздействие загрязнения атмосферного воздуха на распространённость гипертрофии глоточной миндалины.

#### Материалы и методы

На первом этапе нашей исследовательской работы при изучении наиболее вероятных экзогенных эпидемиологических факторов формирования и распространения гипертрофии глоточной миндалины у детей в соответствии с поставленными задачами за период 2009-2011 гг. была проанализирована эпидемиологическая ситуация в 7 административных районах г. Красноярска: Железнодорожном, Кировском, Ленинском, Октябрьском, Свердловском, Центральном, Советском (рис. 1).

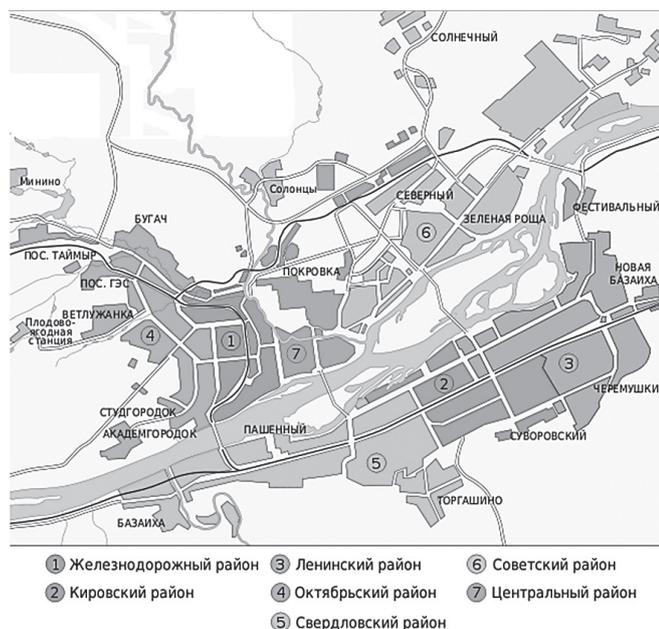


Рис. 1. Схема административных районов г. Красноярска.

Критериями анализа являлись:

- наличие постов наблюдения в административном районе;
- учётные формы контроля атмосферного воздуха;
- количественная характеристика среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами;
- динамика среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами за период 2009-2011 гг.

Материалы были предоставлены Территориальным Центром по мониторингу загрязнения окружающей среды Среднесибирского межрегионального территориального управления Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Среднесибирское УГМС).

Методом сплошной выборки были проанализированы учётные формы за 2009-2011 гг. контроля атмосферного воздуха, которые сформировали 7 карт эпидемиологического обследования в соответствии с административными районами г. Красноярска. Карты проспективно являлись частью 56 индивидуальных карт детей-пациентов с ГГМ, разработанных нами на основе опыта работы, и дополнительно сопоставлялись со «Сведениями о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (форма № 12).

Количественная характеристика среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами оценивалась показателем – индекс загрязнения атмосферы (ИЗА). ИЗА-5 включал пять приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха: бенз(а)пирен, формальдегид, взвешенные вещества, диоксид азота и аммиак. Общепринятые уровни загрязнения атмосферного воздуха представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Количественная характеристика среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами

Уровень загрязнения атмосферного воздуха	ИЗА-5, усл. ед.
Низкий	менее 5
Повышенный	5-7
Высокий	7-14
Очень высокий	14-21
Экстремально высокий	более 21

На втором этапе исследования в рамках эпидемиологического подхода к изучению заболевания в виду его неспецифичности мы применяли стандартное определение случаев гипертрофии глоточной миндалины, включающее набор стандартных критериев. Поскольку ГГМ является широко распространённым заболеванием, потенциально неопасным, без риска для жизни изначально мы использовали, так называемое с точки зрения эпидемиологии,

нестрогое (широкое) стандартное определение случаев (абсолютное число случаев и показатели заболеваемости). В то же время с учётом необходимости проведения аналитического исследования с целью установить конкретный фактор риска ГМ и исключить искажённые результаты мы провели сопряжённое строгое (узкое) определение случаев (осмотр, фиксированный в форме № 112).

В работе была использована Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра: МКБ-10 (Женева: ВОЗ, 1995).

Чтобы получить данные о распределении заболевания по территории и в зависимости от возраста, было проведено изучение заболеваемости по обращаемости на основании «Сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» (форма № 12) поликлиник МБУЗ «Городская детская больница №4» (МБУЗ ГДБ № 4) г. Красноярск, обслуживающих детей, проживающих в Октябрьском районе, и МБУЗ «Городская детская поликлиника № 1» (МБУЗ ГДП № 1) Центрального района г. Красноярск за 2009-2011 годы. На момент обработки данных общая численность детского населения в МБУЗ ГДБ № 4 составила – 23444 человек, в МБУЗ ГДП № 1 – 12263 человек. В нашем исследовании дополнительно были проанализированы и систематизированы статистические данные 3000 карт медицинской документации. В общую выборку было включено 60 клинических случаев для последующего статистического и системного анализа.

При проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов учитывались современные международные требования к представлению результатов статистического анализа в статьях и диссертациях на соискание учёной степени. Обработка статистической информации проводилась с использованием стандартных методов и возможностей современной вычислительной техники на базе персонального компьютера Pentium-IV. Все собранные в ходе исследования сведения были размещены в электронных таблицах MS Excel 2000. Статистические вычисления производились в прикладных компьютерных программах MS Excel 2000, «Statistica for Windows v. 6.0». Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов сравнения. Вариационные ряды для каждого признака подвергались изучению характера распределения с использованием тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае обнаружения нормального закона в распределении значений признака перед сравнением средних показателей выполнялась проверка равенства дисперсий в выборочных совокупностях, для чего вычислялся критерий Левена. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего арифметического значения ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\delta$ ). При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы ( $Me$ ), а так же 25 и 75 перцентилей ( $P_{25}$  и  $P_{75}$ ). Достоверность различий нормально распределённых

показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ). При сравнении непараметрических показателей использовался критерий Вилкоксона и Мак-Нимара. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения – критерий Манна-Уитни. Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). В случае если при вычислении критерия хи-квадрат среди ожидаемых чисел оказывались значения меньше пяти, – для определения достоверности различий использовался точный критерий Фишера. При сравнении нескольких групп применялся дисперсионный анализ с вычислением критерия Тьюки. Сила связи между изученными признаками в случае параметрического распределения признаков определялась при помощи коэффициентов корреляции Пирсона, иначе коэффициентов корреляции Кендала, и при непараметрическом распределении – Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ динамики выбросов в атмосферу за 2009-2011 гг. демонстрирует поддержание значимого количества загрязнителей атмосферного воздуха в течение трёх лет как по административным районам, так и суммарно в г. Красноярске. Так, если уровень загрязнения атмосферного воздуха суммарно в г. Красноярске в 2009 году составил 18,56 усл. ед. и характеризовался как «очень высокий», то в 2010 г. уровень загрязнения атмосферного воздуха суммарно в г. Красноярске составил 21,86 усл. ед. и характеризовался как «экстремально высокий». В 2011 году – 23,75 усл. ед., что соответствовало «экстремально высокому» уровню. Динамика увеличения ИЗА в течение 3-х лет на 28 % демонстрирует увеличение уровня загрязнения атмосферного воздуха г. Красноярска (табл. 2).

Таблица 2

### Количественная характеристика среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами в г. Красноярске в 2009-2011 гг. ( $M \pm m$ )

Административный район	ИЗА-5, усл. ед.		
	2009	2010	2011
Железнодорожный	14,27±2,08 <sup>1,2</sup>	18,85±1,22 <sup>2</sup>	20,78±1,68 <sup>1,2</sup>
Кировский	18,92±1,12 <sup>2</sup>	20,74±0,14 <sup>2</sup>	20,64±0,17 <sup>2</sup>
Ленинский	23,29±1,22 <sup>2</sup>	22,81±1,39 <sup>2</sup>	24,35±1,5 <sup>2</sup>
Свердловский	16,63±0,31 <sup>1,2</sup>	19,97±0,12 <sup>2</sup>	19,45±0,16 <sup>1,2</sup>
Центральный	21,41±0,28 <sup>1,2</sup>	34,02±1,54 <sup>2</sup>	28,40±1,59 <sup>1,2</sup>
Октябрьский	-	-	-
Советский	13,51±0,37 <sup>1,2</sup>	22,15±0,26 <sup>2</sup>	28,48±0,15 <sup>1,2</sup>
Всего по городу	18,56±0,88 <sup>1,2</sup>	21,86±0,13 <sup>2</sup>	23,75±0,43 <sup>1,2</sup>

Примечания: <sup>1</sup> – статистическая значимость различий показателей при их сравнении в 2009 г. и в 2011 г. при  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> – статистическая значимость различий показателей при их сравнении с низкой количественной характеристикой среднего уровня загрязнения атмосферного воздуха приоритетными веществами  $p < 0,001$ .

Максимальный показатель ИЗА-5 констатирован в Центральном районе г. Красноярска в течение трёх лет. Стабильный экстремально высокий уровень загрязнения атмосферы в течение трёх лет и темпы роста показателя ИЗА-5 в 1,35 раза в этом районе позволяют отнести Центральный район к неблагоприятным по состоянию атмосферы. Следует отметить, что в течение 2009-2011 гг. в г. Красноярске не было районов с низким уровнем загрязнения атмосферы.

Действительно, г. Красноярск является крупнейшим промышленным центром Восточной Сибири с характерной для многих городов тенденцией к сплошной застройке. Характерной чертой города служит соседство промышленных предприятий и жилых районов, и основными источниками загрязнения можно считать как промышленные предприятия или стационарные источники загрязнения, так и автомобильный транспорт или передвижные источники.

Обращало внимание отсутствие данных показателя ИЗА-5 в Октябрьском районе г. Красноярска. Факт объясним отсутствием постов наблюдения в районе. С учётом отсутствия в этом районе промышленных предприятий, транспортных развязок, достоверно малое количество выбросов от стационарных источников загрязнения (0,18 % от общего количества выбросов по городу), большой массив лесонасаждений, направление ветра, допустимо считать Октябрьский район как район благоприятный по состоянию атмосферы.

Сопоставление количества выбросов в атмосферу в неблагоприятных по состоянию атмосферы районах г. Красноярска наглядно демонстрировало прямую положительную корреляционную взаимосвязь с показателем ИЗА-5 в этом районе, и соответствовало экстремально высокому уровню загрязнения (данные не приводятся). При этом было продемонстрировано, что качественная характеристика выбросов за счёт преимущественных выбросов стационарных источников или, наоборот, передвижных источников, не влияла на показатель ИЗА-5 специфически.

Выделение районов с экстремально высоким и низким уровнем загрязнения атмосферного воздуха в г. Красноярске, которые предопределяли неблагоприятное или благоприятное состояние атмосферного воздуха, было необходимо для достоверного анализа и взаимосвязи уровня загрязнения атмосферного воздуха с распространённостью ГГМ.

При анализе официальных медицинских статистических данных, предоставленных КГБУЗ «Красноярский краевой медицинский информационно-аналитический центр», выявлено, что в течение 2009-2011 гг. в г. Красноярске наибольший удельный вес в структуре заболеваемости детей в возрасте от 1 до 14 лет имел класс «Болезни органов дыхания», который составил (45,9±0,7%) общей заболеваемости. При этом в структуре класса «Болезни органов дыхания» максимальный удельный вес хронических ЛОР-заболеваний приходился на хронические болезни миндалин и аденоидов (J35-J36) и составил (4,9±0,4%) общей заболеваемости.

При анализе первичной заболеваемости констатировано, что в структуре заболеваемости детей в возрасте от 1 до 14 лет класс «Болезни органов дыхания» составил (52,7±0,9%). При этом в структуре класса «Болезни органов дыхания» удельный вес хронических ЛОР-заболеваний приходился на хронические болезни миндалин и аденоидов (J35-J36) и составил (3,4±0,4%).

Динамика показателей заболеваемости в течение 2009-2011 гг. не представляла достоверных колебаний, но оставалась актуальной в связи с превалированием изучаемой нозологии и подтверждала долгосрочную негативную тенденцию.

Статистические данные заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов детей в возрасте от 1 до 14 лет способствовали описательной эпидемиологии, которые потребовали проверки в аналитических и контролируемых исследованиях.

Сведения о заболеваниях МБУЗ ГДБ № 4 характеризовали заболеваемость в районе с низким уровнем загрязнения атмосферного воздуха или благополучном по состоянию атмосферного воздуха. Сведения о заболеваниях МБУЗ ГДП № 1 характеризовали заболеваемость в районе с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха или неблагополучном по состоянию атмосферного воздуха.

На основании классификации Н.П. Гундобина (1897) были выделены 3 возрастные группы:

I группа — дети в возрасте от трех до шести лет;

II группа — от 7 лет до 10 лет;

III группа — от 11 лет до 17 лет.

Возрастной аспект был принят во внимание с учётом периодов постнатального развития иммунной системы, которая чутко реагирует на изменения внешней среды.

Заболеваемость хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей разных возрастных групп за 3 года наблюдения представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Заболеваемость хроническими болезнями миндалин и аденоидов по возрастным группам у детей, проживающих в разных районах г. Красноярска (%)**

Возраст, лет	ГДП № 1			ГДБ № 4		
	Годы			Годы		
	2009	2010	2011	2009	2010	2011
3-6	74,67*	92,09*	70,72*	35,48	35,76	28,21
7-10	10,68*	18,32*	10,53*	9,23	9,54	6,00
11-17	1,62*	2,21*	2,37*	0,38	1,45	1,17

Примечание: \* — уровень значимости при сравнении показателей в сравниваемых районах в параллельных возрастных группах, достигнутый точным критерием Фишера  $p < 0,05$ .

В возрастной группе от трех до шести лет независимо от района проживания в течение 2009-2011 гг. отмечается достоверное увеличение числа обращений по поводу

хронических болезней миндалин и аденоидов ( $p < 0,05$ ). У детей в старших возрастных группах независимо от района проживания в течение 2009-2011 гг. число обращений по поводу хронических болезней миндалин и аденоидов достоверно меньше ( $p < 0,05$ ). Преобладающей патологией являлась гипертрофия глоточной миндалины (J35.2).

При сравнении заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей в пределах идентичной возрастной группы от трех до шести лет в зависимости от состояния атмосферы, в районе с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферы (Центральный район, обслуживаемом МБУЗ ГДП № 1) изучаемая патология встречается достоверно чаще в 2,5 раза по сравнению с районом, благоприятным по уровню загрязнения атмосферы (Октябрьский район, обслуживаемом МБУЗ ГДБ № 4) ( $p < 0,05$ ). В течение 2009-2011 гг. показатель заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей в районе с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферы сохраняется на прежнем высоком уровне в сравнении с аналогичным показателем заболеваемости в районе с низким уровнем загрязнения атмосферы.

Нами предпринята попытка выявить взаимосвязи заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов в зависимости от загрязнения атмосферы, количественно выражающегося в ИЗА-5. Такая информация являлась необходимым шагом для построения развёрнутой картины состояния экологического благополучия и риска заболевания хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей, проживающих в исследуемых районах с рождения.

Отмечена высокодостоверная сопряжённость суммарной по всем возрастам заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов и ИЗА-5 в районе с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферы с высокой степенью линейной связи между параметрами ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,01$ ). Данный факт подтверждал наличие провоспалительного синергитического влияния загрязнения атмосферы как фактора формирования заболевания. В группе детей, проживающих в благоприятном по уровню загрязнения атмосферы районе, также отмечена прямая достоверная, но положительная нелинейная связь между суммарной по всем возрастам заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов и ИЗА-5 ( $r = 0,77$ ,  $p < 0,05$ ). Интерес представляла корреляция ИЗА-5 и заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей в возрасте от трех до шести лет. Между уровнем заболеваемости в указанной возрастной группе и ИЗА-5 в районе с экстремально высоким уровнем загрязнения атмосферы наблюдалась прямая взаимосвязь  $r = 0,71$  ( $p < 0,01$ ). Коэффициент корреляции более 0,6 между изучаемыми параметрами показал, что между параметрами существует высокодостоверная линейная связь. Менее выраженная взаимосвязь ИЗА-5 и заболеваемости констатирована в возрастной группе с 7 до 10 лет ( $r = 0,53$ ) и в возрастной группе с 11 до 17 лет ( $r = 0,31$ ) при высокой достоверности ( $p < 0,01$ ). Несложно допустить, что морфофункциональные

особенности растущего детского организма, обуславливающие наибольшую чувствительность к воздействию негативных антропогенных факторов окружающей среды, однозначно имели отпечаток этой окружающей среды, особенно в сенситивный постнатальный период развития иммунной системы в возрасте до 6 лет. Между уровнем заболеваемости и ИЗА-5 в возрастной группе с 7 до 10 лет в благоприятном по уровню загрязнения атмосферы районе коэффициент корреляции составил  $r = 0,58$  ( $p < 0,01$ ). При анализе взаимосвязи заболеваемости и ИЗА-5 в возрастной группе с 11 до 17 лет в благоприятном по уровню загрязнения атмосферы районе достоверной корреляции не выявлено. С учётом полученных данных, а также особенностей экологических условий проживания в г. Красноярске, заболеваемость у детей в мониторируемых районах, могла быть обусловлена различной антропогенной нагрузкой.

Группировка и анализ заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов в изучаемых районах в зависимости от персональных особенностей больных не выявили достоверных гендерных различий. Однако иные персональные особенности, такие как приобретенные характеристики пациентов, например иммунный статус, не исключали обнаружение различий, связанных с влиянием загрязнения атмосферного воздуха как фактора риска.

Результаты анализа распространённости гипертрофии глоточной миндалины, заболеваемости хроническими болезнями миндалин и аденоидов у детей в зависимости от района проживания в течение 2009-2011 гг. позволяют сделать вывод, что увеличение распространённости изучаемой патологии обнаруживает прямую положительную взаимосвязь в популяционных группах с загрязнением атмосферного воздуха как фактора риска её формирования. Загрязнение атмосферного воздуха оказывается воспроизводимым фактором в нашем исследовании. Однако показанный фактор риска является управляемым, обуславливает интерес профилактического здравоохранения и позволяет выделять группы риска детей для первичной и вторичной профилактики гипертрофии глоточной миндалины. В перспективе методы аналитической эпидемиологии с использованием популяционной контрольной группы позволят подтвердить выявленные ассоциированные особенности формирования патологии лимфаденоидного глоточного кольца.

#### AIR POLLUTION AS A RISK FACTOR IN PHARYNGEAL TONSIL HYPERTROPHY

N. V. Terskova, A. I. Nikolaeva,  
S. G. Vakhrushev, A. S. Smbatyan  
Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** For the purpose to characterize the relationship of epidemiological factors and the morbidity of upper respiratory tract in children have been studied the effects of air pollution on the prevalence of hypertrophy of the pharyngeal tonsil. Was done

a correlation analysis of the studied parameters on the example of the districts, opposite by the level of air pollution of the big industrial city. A district with extremely high level of air pollution substantially determines a significant increase in the prevalence of hypertrophy of the pharyngeal tonsil, that dictates the need of development of activities in primary and secondary prevention.

**Key words:** hypertrophy of the pharyngeal tonsils, epidemiological factor, prevalence.

#### Литература

1. Боброва С.В., Мельников М.Н., Терскова Н.В. Новый технологический подход к консервативному лечению хронического аденоидита у детей: учебно-методическое пособие. — Новосибир. гос. мед. ун-т. — Ярославль: ООО «РОЛС», 2008. — 21 с.

2. Борзов Е.В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 2. — С. 22-23.

3. Гаращенко Т.И. Затруднённое носовое дыхание у детей: диагностика и принципы лечения // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 5. — С. 68-75.

4. Зарубин С.С. Клинико-эпидемиологические особенности хронической ЛОР-патологии у детей, посещающих дошкольные учреждения г. Архангельска // Российская оториноларингология. — 2007. — № 1. — С. 75-85.

5. Исакова О.П., Рымша М.А., Педцер В.В. Новое в лечении хронических аденоидитов у детей // Новые методы диагностики, лечения заболеваний и управления в медицине: материалы научно-практической конференции ГОКБ. — Новосибирск, 2000. — С. 289-290.

6. Фанта И.В. Эпидемиология ЛОР-заболеваемости в Санкт-Петербурге // Новости оториноларингологии и логопатологии. — 2000. — № 1. — С. 76-78.

#### Сведения об авторах

Терскова Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: terskovanatasha@mail.ru.

Николаева Анна Игоревна — аспирант кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: annanikolaeva@mail.ru.

Вахрушев Сергей Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: vsq20061@yandex.ru.

Смбатян Арmine Смбатовна — ассистент кафедры ЛОР-болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железнякa г. 1; тел. 8 (391) 2201548; e-mail: amar-88@mail.ru.

## Вопросы практического здравоохранения



© КОЗЛОВ Е. В., ПОЛИКАРПОВ Л. С., ПЕТРОВА М. М., ДЕРЕВЯННЫХ Е. В.

УДК:616.12-008.331-055.1:[616.24-036.12+616.12-008.331.1]

### СИСТЕМНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В ЛЕГОЧНОМ СТВОЛЕ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СУТОЧНОГО МОНИТОРИНГА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ЛИЦ МУЖСКОГО ПОЛА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Е. В. Козлов, Л. С. Поликарпов, М. М. Петрова, Е. В. Деревянных

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра пропедевтики внутренних болезней, и. о. зав. — к. м. н., доцент А. Г. Иванов.

**Резюме.** Обследовано 58 пациентов мужского пола (средний возраст —  $64,4 \pm 9,6$  лет), страдающих ХОБЛ с артериальной гипертензией (АГ) и без нее, и 30 мужчин (средний возраст  $61,2 \pm 5,3$  лет) с эссенциальной гипертензией, которые составили группу контроля. Методы исследования: клинический осмотр, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), антропометрия, спирометрия, ЭКГ, Эхо-КГ и др.

Показано, что при сочетании данных патологий достоверно чаще встречался прогностически неблагоприятный суточный профиль «night-peakers», по сравнению с группой контроля, страдающих эссенциальной гипертензией. Так же было выявлено, что у больных с ХОБЛ и АГ как на момент обострения основного заболевания, так и при стабилизации клинического состояния среднее давление в легочной артерии было выше нормы, что впоследствии приводит к структурно-функциональным изменениям сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография.

Коморбидность – одна из особенностей современной клинической картины внутренних болезней, что является предметом конструктивного взаимодействия врачей различных специальностей.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и артериальная гипертензия (АГ) в развитых странах, среди взрослого населения, остаются наиболее распространенными заболеваниями [10]. Ряд авторов указывают на доминирующую тенденцию к развитию системной АГ у пациентов с ХОБЛ, частота возникновения которой у хронических пульмонологических больных варьирует от 0,4 до 76,3 % [1,3,5,7,13,14]. Увеличение частоты развития системной АГ у пациентов с обструктивными заболеваниями легких коррелирует с нарастанием легочной гипертензии [2,9], что позволяет предположить, что развитие системной и легочной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких имеет общие патогенетические механизмы. Подобная коморбидность имеет практическую значимость для врачей пульмонологического и кардиологического профиля.

Традиционный метод измерения артериального давления (АД) по тонам Н.С. Короткова, в связи с простотой и быстротой регистрации, остается незаменимым в клинических условиях, однако имеет ряд недостатков: сложность измерений АД во время сна, субъективность и большой разброс получаемых показателей, наличие гипертензивной реакции пациента на саму процедуру измерения [3]. Современным высокоинформативным методом, дающим важную информацию для комплексной оценки клинического состояния и эффективности проводимой терапии у больных АГ, признано суточное мониторирование артериального давления (СМАД) [11,12]. «Монотонный» суточный профиль АД с наличием ночной гипертензии свойственен различным вариантам симптоматической гипертензии, а также некоторым больным с эссенциальной гипертензией. Эта группа пациентов выделяется в настоящее время в группу повышенного риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка, инсульта, инфаркта миокарда [8].

Ряд авторов изучали параметры СМАД у больных с ХОБЛ [6], но до настоящего времени в литературе нет единого мнения о направленности изменений и взаимосвязи между системным АД и давлением в легочной артерии у больных при коморбидности ХОБЛ и АГ, в связи с чем нами была поставлена цель: изучить взаимосвязь параметров СМАД и среднего давления в легочной артерии (СДЛА) у больных при коморбидности ХОБЛ и АГ.

#### Материалы и методы

Нами было ретроспективно обследовано 58 пациентов мужского пола (средний возраст –  $65,07 \pm 1,23$  лет), страдающих ХОБЛ с АГ и без, и 30 мужчин (средний возраст –  $64,21 \pm 1,32$  лет),  $p > 0,05$  с эссенциальной гипертензией, которые составили группу контроля. Из анамнеза установлено, что у 20 больных ХОБЛ (средний возраст –  $63,91 \pm 2,68$  лет) повышения АД не отмечалось, а 38 больных (средний возраст –  $64,76 \pm 1,43$  лет) ХОБЛ страдали АГ, причем повышение АД обследуемые лица отмечали на фоне имеющихся

длительное время обструктивных нарушений легочной вентиляции. ХОБЛ диагностировали в соответствии с критериями GOLD (2009). Всем больным был проведен общий клинический осмотр, антропометрия по методу В.П. Чтецова (1978), спирометрия аппаратом Super spiго (Micro Medical Ltd, Великобритания), СМАД аппаратом МнСДП-2 (Россия) в течение 24 часов. Измерения АД начинали с 9-11 часов утра. Интервалы между измерениями в дневные часы составляли 15 мин, а в ночные 30 мин. Для количественной оценки использовались общепринятые величины: индекс времени, вариабельность АД, отдельно как для систолического, так и для диастолического АД в течение суток. Для оценки степени ночного снижения определялся суточный индекс АД (СИАД), а также величина и скорость утреннего подъема АД. При расчете степени нагрузки давлением оценивались следующие показатели: индекс времени (ИВ), в течение которого АД превышает нормальный уровень в отдельные временные интервалы (днем выше 140/90 мм рт. ст., ночью выше 120/80 мм рт. ст.), индекс измерений и индекс площади. При оценке вариабельности использовался упрощенный показатель стандартного отклонения от среднего значения. Определение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) осуществлялось с помощью трансторакального ультразвукового исследования сердца эхокардиографом «Toshiba» (Япония). Обработка данных проводилась с помощью пакета компьютерных прикладных программ Statistica v. 6.0. Использовалась описательная статистика, непараметрические критерии значимости (критерий Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ ). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимым при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде Median (Percentile 25%; 75%).

#### Результаты и обсуждение

При обработке данных СМАД с сопоставлением индивидуального дневника пациента на момент госпитализации у всех лиц с ХОБЛ, не имеющих в анамнезе повышения АД, среднесуточные показатели находились в пределах нормы. У 14 больных ХОБЛ, из анамнеза которых выяснено, что повышение АД отмечается непродолжительное время от 1 года до 4 лет (в среднем –  $2,83 \pm 1,18$  лет), зарегистрированы подъемы АД в дневные часы, связанные с усилением одышки во время умеренных физических нагрузок (прохождение расстояния более 100 метров или подъем на 1-2 лестничных пролета) и чувством страха от «нехватки воздуха», а также в ночные часы на фоне развития гипоксии, связанной с вентиляционной недостаточностью. У 24 обследуемых имелось стойкое умеренное повышение среднесуточных показателей, как по систолическому, так и по диастолическому АД на протяжении всего дня с резкими пиками подъемов за счет триггерных факторов, причем повышение АД из анамнеза отмечено в среднем в течение  $10,88 \pm 3,03$  лет. В связи с чем, данная группа больных была разделена на пациентов с лабильной и стабильной АГ (табл. 1). Пациенты обеих групп регулярную гипотензивную терапию не получали, отмечался эпизодический прием гипотензивных препаратов.

Таблица 1

**Средние значения АД (мм рт.ст.) при суточном мониторинговании у обследуемых больных [Ме (25%;75%)]**

Показатели	Группа контроля (n=30)	ХОБЛ без АГ (n=20)	ХОБЛ и АГ (лабильная) (n=14)	ХОБЛ и АГ (стабильная) (n=24)
Группы	1	2	3	4
Среднее САД (день), мм рт.ст.	134,0 (136,0;143,0)	124,0 (123,0;126,0)	125,0 (123,0;129,0)	149,0 (142,0;153,0)
p1,2=0,009 p1,3=0,01 p1,4=0,0001 p2,3=0,5 p2,4=0,000013 p3,4=0,00000015				
Среднее САД (ночь), мм рт.ст.	121,0 (114,0;130,0)	112,0 (111,0;123,0)	119,5 (111,0;129,0)	151,0 (136,0;157,0)
p1,2=0,126 p1,3=0,66 p1,4=0,00003 p2,3=0,22 p2,4=0,000027 p3,4=0,000001				
Среднее САД (сутки), мм рт.ст.	128,0 (121,0;137,0)	122,5 (119,0;125,0)	124,0 (121,0;130,0)	150,0 (144,0;153,0)
p1,2=0,07 p1,3=0,14 p1,4=0,000023 p2,3=0,24 p2,4=0,00002 p3,4=0,00000039				
Среднее ДАД (день), мм рт.ст.	86,0 (80,0;94,0)	83,0 (79,0;85,0)	81,5 (74,0;85,0)	93,0 (85,0;102,0)
p1,2=0,1 p1,3=0,006 p1,4=0,23 p2,3=0,39 p2,4=0,013 p3,4=0,00023				
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст.	78,0 (66,0;87,0)	73,0 (68,0;76,0)	74,0 (68,0;78,0)	89,0 (80,0;102,0)
p1,2=0,17 p1,3=0,14 p1,4=0,021 p2,3=0,6 p2,4=0,003283 p3,4=0,000327				
Среднее ДАД (сутки), мм рт.ст.	85,0 (78,0;93,0)	79,0 (78,0;84,0)	79,0 (73,0;84,0)	91,0 (85,0;99,0)
p1,2=0,14 p1,3=0,047 p1,4=0,041 p2,3=0,73 p2,4=0,002982 p3,4=0,000047				
Снижение САД в ночные часы, %	7,0 (4,0;13,0)	7,5 (-2,0;13,0)	5,0 (-3,0;9,0)	2,0 (-1,0;6,0)
p1,2=0,97 p1,3=0,211 p1,4=0,029 p2,3=0,36 p2,4=0,16 p3,4=0,35				
Снижение ДАД в ночные часы,%	7,0 (5,0;14,0)	12,5 (4,0;17,0)	6,0 (1,0;12,0)	3,0 (1,0;13,0)
p1,2=0,37 p1,3=0,52 p1,4=0,211 p2,3=0,20 p2,4=0,07 p3,4=0,42				
ЧСС (день), ударов в минуту	67,0 (64,0;73,0)	77,0 (73,5;84,5)	74,5 (71,0;83,5)	88,0 (76,0;95,0)
p1,2=0,00011 p1,3=0,0032 p1,4=0,00034 p2,3=0,38 p2,4=0,15 p3,4=0,074				
ЧСС (ночь), ударов в минуту	57,0 (52,0;62,0)	61,0 (59,0;66,0)	64,0 (59,0;73,5)	73,0 (63,0;87,0)
p1,2=0,019 p1,3=0,0021 p1,4=0,00034 p2,3=0,37 p2,4=0,045 p3,4=0,16				
ЧСС (сутки), ударов в минуту	64,0 (57,0;70,0)	74,5 (68,0;88,0)	74,0 (68,0;86,0)	86,0 (74,0;92,0)
p1,2=0,0023 p1,3=0,0016 p1,4=0,00054 p2,3=0,87 p2,4=0,32 p3,4=0,196				

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

При изучении суточного профиля САД было выявлено, что в группе контроля у 17 из 30 больных (56,7%) с эссенциальной гипертонией преобладал тип «dipper» (достаточное снижение АД в ночные часы), тип «non-dipper» (недостаточное снижение АД в ночные часы) встречался только у 10 из 30 пациентов (33,3%) и у 3 обследуемых (10%) был зафиксирован профиль «night-peaker» с устойчивым повышением САД в ночные часы. У больных ХОБЛ без АГ в анамнезе выявлено преобладание профиля АД «non-dipper» по суточному индексу САД по сравнению с группой контроля (55% и 33,3% соответственно), профиль «night-peaker» встречался в 15% случаев, что было статистически незначимо по сравнению с группой контроля ( $p > 0,05$ ). У больных с коморбидностью ХОБЛ и лабильной АГ (1-я группа) чаще встречался суточный профиль «night-peaker» по САД, в сравнении с больными со стабильной АГ (2-я группа), 35,7% и 20,8% соответственно, у которых по суточному профилю преобладал тип «non-dipper» (50% и 66,7% соответственно), что было достоверно по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Тип «dipper» у больных 1-й и 2-й группы встречался достоверно реже по сравнению с группой контроля (56,7%, 14,3%, 12,5%, соответственно  $p < 0,05$ ).

При исследовании суточного профиля ДАД установлено, что в группе контроля также преобладает суточный

профиль с достаточным снижением в ночные часы «dipper» (60%), по сравнению с больными ХОБЛ без и с АГ (25% и 13,1% соответственно,  $p < 0,05$ ). Причем среди больных с коморбидностью данных патологий тип суточного профиля «dipper» чаще встречался у пациентов с лабильной АГ (21,4 и 8,4% соответственно). Также отмечается преобладание суточного профиля «non-dipper» по ДАД у больных с ХОБЛ и АГ в сравнении с группой контроля, преимущественно у лиц со стабильной АГ ( $p < 0,05$ ). Профиль с устойчивым повышением ДАД в ночные часы (night-peakers) достоверно чаще наблюдался у больных при коморбидности ХОБЛ и лабильной АГ по сравнению с группой контроля (табл. 2).

По данным трансторакального ультразвукового исследования сердца, у больных с ХОБЛ отмечается прямо пропорциональное повышение СДЛА в зависимости от тяжести заболевания (табл. 4). У лиц с ХОБЛ, а также при коморбидности данных патологий ХОБЛ и АГ СДЛА выше нормы ( $p < 0,05$ ), как в момент обострения заболевания, так и при улучшении клинического состояния пациентов. При этом отмечается тенденция к большему снижению СДЛА у больных ХОБЛ и лабильной АГ, при обострении и последующей стабилизации клинического состояния, по сравнению с больными со стабильной АГ ( $p < 0,01$ ) (табл. 3).

Таблица 2

## Циркадные ритмы АД (мм рт.ст.) у обследуемых больных

Группа	Циркадный ритм	САД (dipper)		САД (non-dipper)		САД (night-peaker)		ДАД (dipper)		ДАД (non-dipper)		ДАД (night-peaker)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Эссенциальная АГ	17	56,7	10	33,3	3	10,0	18	60,0	9	30,0	3	10,0
2	ХОБЛ без АГ	6	30,0	11	55,0	3	15,0	5	25,0	12	60,0	3	15,0
3	ХОБЛ с АГ	5	13,1	23	60,5	10	26,3	5	13,1	24	63,1	9	23,6
4	ХОБЛ с АГ (лабильная)	2	14,3	7	50,0	5	35,7	3	21,4	7	50,0	4	28,6
5	ХОБЛ с АГ (стабильная)	3	12,5	16	66,7	5	20,8	2	8,4	17	70,8	5	20,8

p1,3 (САД dipper)=0,0004 p1,4 (САД dipper)=0,02 p1,5 (САД dipper)=0,002  
p1,3 (САД non-dipper)=0,04 p1,5 (САД non-dipper)=0,03  
p1,2 (ДАД dipper)=0,03 p1,3 (ДАД dipper)=0,0001 p1,5 (ДАД dipper)=0,0003  
p1,3 (ДАД non-dipper)=0,04 p1,5 (ДАД non-dipper)=0,0067  
p1,4 (ДАД night-peaker)=0,01

Таблица 3

## Показатели среднего давления в легочной артерии (мм рт.ст.) у больных с ХОБЛ [Me (25%;75%)]

Показатели	ХОБЛ без АГ (n=20)	ХОБЛ и АГ (n=14)	ХОБЛ и АГ (n=24)
Группа	1	2	3
СДЛА, мм рт. ст. при обострении	47,8 (45,0;50,0)	46,0 (42,0;49,25)	43,0 (42,0;46,0)
p1,2=0,45 p1,3=0,11 p2,3=0,28			
СДЛА, мм рт. ст. вне обострения	40,0 (38,0;42,0)	41,0 (38,0;46,5)	40,0 (39,0;42,0)
	p=0,0032	p=0,0031	p=0,67

По мере увеличения степени бронхиальной обструкции, которая приводит к хронической гипоксии и гиперкапнии у данной категории больных, прямо пропорционально увеличивается СДЛА ( $p < 0,05$ ), в результате чего возрастает постнагрузка на правые отделы сердца с дальнейшим развитием дилатации и гипертрофии, при этом преднагрузка на левый желудочек у больных, с крайне резкими нарушениями легочной вентиляции уменьшается, в результате происходит снижение фракции выброса. В то же время у больных с выраженными обструктивными нарушениями легочной вентиляции на фоне хронического легочного сердца среднесуточные показатели АД не достигают высокого уровня, а в ряде случаев наблюдалась гипотония в течение суток при стойко сохраняющемся увеличенном СДЛА (табл. 4), что указывает на возможный риск поражения органов-мишеней и отражает уже имеющиеся серьезные нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушение систолической функции сердца, что также отмечено в ряде исследований [4]. По мере утяжеления ХОБЛ компенсаторно происходит увеличение фракции выброса левого желудочка, с последующим снижением и развитием застойной сердечной недостаточности.

Таким образом, при исследовании суточного профиля по данным СМАД у обследуемых контрольной группы (с эссенциальной гипертензией без ХОБЛ) достоверно чаще встречался тип «dipper», как по САД так и по ДАД, в отличие от пациентов с коморбидностью ХОБЛ и АГ.

Таблица 4

## Гемодинамические и спирографические показатели у больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести [Me (25%;75%)]

Показатели	ХОБЛ II ст. (n=12)	ХОБЛ III ст. (n=23)	ХОБЛ IV ст. (n=23)
Группа	1	2	3
ОФВ1, %	62,5 (52,0;70,0)	36,5 (32,0;43,0)	26,0 (20,0;29,0)
p1,2=0,001 p1,3=0,00006 p2,3=0,000001			
Индекс Тиффно, %	61,5 (54,0;67,5)	56,0 (51,0;60,0)	54,0 (45,0;57,0)
p1,2=0,16 p1,3=0,04 p2,3=0,17			
ФВ ЛЖ, %	55,0 (52,5;58,0)	61,0 (57,0;64,0)	59,0 (58,0;62,0)
p1,2=0,017 p1,3=0,034 p2,3=0,377			
ТСПЖ, мм	0,57 (0,5;0,6)	0,6 (0,5;0,65) mean 0,59±0,08	0,6 (0,6;0,65) mean 0,64±0,1
p1,2=0,49 p1,3=0,49 p2,3=0,051			
СДЛА, мм рт.ст.	38,0 (35,0;44,2)	43,5 (40,0;46,5)	46,5 (43,5;55,0)
p1,2=0,017 p1,3=0,0001 p2,3=0,013			
Среднее САД (сутки), мм рт.ст.	132,0 (119,0;135,0)	132,0 (125,5;146,5)	129,0 (121,0;150,0)
p1,2=0,39 p1,3=0,59 p2,3=0,7			
Среднее ДАД (сутки), мм рт.ст.	84,0 (80,0;85,0)	79,5 (76,0;84,5)	83,5 (75,5;96)
p1,2=0,31 p1,3=0,86 p2,3=0,25			
Снижение САД в ночные часы (%)	-8,0 (-9,0;6,0)	-2,0 (-6,0;3,0)	-6(-13,0;0,5)
p1,2=0,6 p1,3=0,5 p2,3=0,13			
Снижение ДАД в ночные часы (%)	-6,0 (-15,0;1,0)	-3,0 (-12,0;3,0)	-7,0 (-12,5;1,5)
p1,2=0,68 p1,3=0,86 p2,3=0,39			

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объём форсированного выдоха за первую секунду, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ТСПЖ – толщина стенки правого желудочка.

У пациентов с ХОБЛ и лабильной АГ достоверно преобладал суточный профиль «night-peaker», по сравнению с обследуемыми ХОБЛ, имеющими стабильное течение АГ, у которых достоверно чаще встречался тип «non-dipper».

При изучении суточного мониторинга АД у больных с коморбидностью ХОБЛ и АГ выявлен прогностически неблагоприятный («night-peaker») суточный профиль АД по сравнению с контрольной группой, что связано с развитием хронической вентиляционной недостаточности, приводящей к гипоксии, гиперкапнии и вследствие этого к нарушению нейрогуморальной активации.

По данным ЭхоКГ у больных с ХОБЛ отмечается прямо пропорциональное повышение СДЛА в зависимости от тяжести заболевания. При этом статистически достоверно, что у лиц с коморбидностью ХОБЛ и АГ, как с лабильной, так и со стабильной, СДЛА выше нормы, как на момент обострения заболевания, так и при стабилизации клинического состояния пациентов.

Для диагностики тяжести АГ, выявления сердечно-сосудистых осложнений и адекватного подбора дозы гипотензивных препаратов у больных с ХОБЛ при поступлении в стационар, помимо общеклинических обследований, необходимо проведение трансторакального ультразвукового исследования сердца и суточного мониторинга АД с целью определения особенностей функционального состояния сердечно-сосудистой системы и индивидуальных особенностей суточного профиля.

**SYSTEMIC ARTERIAL PRESSURE IN THE PULMONARY TRUNK AND VARIABILITY OF BLOOD PRESSURE DAILY MONITORING IN MALE AT COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION**

E. V. Kozlov, L. S. Polikarpov,  
M. M. Petrova, E. V. Derevyannikh  
Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Were examined 58 male patients (average age -  $64,4 \pm 9,6$  years) with COPD and arterial hypertension (AH) and without it, and 30 men (average age of  $61,2 \pm 5,3$  years) with essential hypertension, who amounted to a control group. Methods of research: clinical examination, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), anthropometry, spirometry, ECG, echocardiogram, etc

It is shown that in the combination of these pathologies was significantly more frequent prognostically unfavorable daily profile «night-peakers», as compared with the control group suffering from essential hypertension. It was also found that in patients with COPD and AG as at the time of worsening of the underlying disease, and during the stabilization of the clinical condition the average pulmonary artery pressure was above norm, which subsequently leads to structural and functional changes of the cardiovascular system

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography.

**Литература**

1. Адашева Т.В., Задионченко В.С., Мациевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный

выбор терапии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 262. – С. 795-800.

2. Бобров В.А., Фуштей И.М., Поливода С.Н. Состояние регионарной гемодинамики при хроническом обструктивном бронхите с артериальной гипертензией // Терапевтический архив. – 1986. – Т. 58, № 12. – С. 20-24.

3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 9. – С. 535-538.

4. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Кузмичева Н.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 3. – С. 4-7

5. Залвеян П.А., Ощепкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Особенности суточного профиля артериального давления у больных мягкими и умеренной формами артериальной гипертензией с синдромом апноэ/гипопноэ в сне // Терапевтический архив. – 2001. – № 9. – С. 8-13.

6. Кароли Н.А., Сергеева В.А. Суточный мониторинг артериального давления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 64-67.

7. Карпов Ю.А., Сорокин Ю.А. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 19. – С. 1048-1051

8. Кобалава Ж.Д., Котловская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М.: Медицинская книга, 1999. – 234 с.

9. Мухарлямов Н.М. Системная артериальная гипертензия и заболевания легких // Терапевтический архив. – 1983. – Т. 55, № 1. – С. 54-57.

10. Поликарпов Л.С., Хамнагадаев И.И., Яскевич Р.А. и др. Артериальная гипертензия (распространенность, профилактика, адаптация и реадaptация к различным экологическим условиям). – Красноярск, 2010. – 289 с.

11. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и др. Суточное мониторирование артериального давления / Под ред. Г.Г. Арабидзе. – М.: Медицинская книга, 2001. – 44 с.

12. Цибульская Н.Ю., Поликарпов Л.С., Петрова М.М. Клинико-функциональные особенности больных артериальной гипертензией в зависимости от суточных биоритмов // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 78, № 6. – С. 24-28

13. Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1997. – № 10. – P. 2794-2800.

14. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease // Chest. – 2003. – № 123. – P. 222-243.

15. Landbo C., Prescott E., Langer P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1856-1861.

### Сведения об авторах

Козлов Евгений Вячеславович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2469370; e-mail: kev-pulmonolog@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом

ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2200628; e-mail: stk99@yandex.ru.

Деревянных Евгений Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2469408; e-mail: www.rusene@mail.ru.

© ГРИЦАН А. И., ГАЙГОЛЬНИК Д. В., БЕЛЯЕВ К. Ю., ЧЕРДАНЦЕВ Д. В., ГРИЦАН Г. В.

УДК 616-036.8:616.37-002-06:[616.94-022.7+616.24-001]

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ПАНКРЕАТИТА, ОСЛОЖНЕННЫМИ СЕПСИСОМ И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЛЕГКИХ

А. И. Грицан<sup>1,2</sup>, Д. В. Гайгольник<sup>1,2</sup>, К. Ю. Беляев<sup>2</sup>, Д. В. Черданцев<sup>1,2</sup>, Г. В. Грицан<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – И. П. Артюхов, <sup>2</sup> КГБУЗ Краевая клиническая больница, гл. врач – Е. Е. Корчагин.

**Резюме.** Проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное нерандомизированное исследование по оценке эффективности лечения 94 пациентов с деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких. Установлено, что интенсивная терапия, основанная на клинических рекомендациях, позволила обеспечить выживание 35,2% пациентов, в том числе при сепсисе в 74,9% случаев, при тяжелом сепсисе – 19,5%, а при септическом шоке – в 19,3% наблюдений. Выявлено, что у больных с деструктивными формами панкреатита, осложненными септическим шоком и острым повреждением легких (при исходной средней оценке тяжести по шкалам APACHE II = 25,4 балла, SOFA = 10,9 баллов, LIS = 3,6 баллов) летальный исход в течение первых 7 суток нахождения в ОАР возникал в 65,3% случаев. Частота таких осложнений, как аррозивное кровотечение, флегмона забрюшинной клетчатки, желудочно-кишечное кровотечение, псевдокиста, не связаны с тяжестью сепсиса у больных с деструктивным панкреатитом. Однако при сепсисе, частота возникновения кишечных свищей составила 25,9%, что в определенной степени способствовало росту летальности.

У больных с сепсисом и тяжелым сепсисом выявлена тенденция к возрастанию летальности в зависимости от количества оперативных вмешательств: при повторных операциях уровень летальности составил 25,0% и 83,3% соответственно, а при выполнении трех и более – 42,8% и 85,7% соответственно в отличие от одного оперативного вмешательства (16,6% и 60,0% соответственно).

**Ключевые слова:** панкреонекроз, сепсис, септический шок, острое повреждение легких.

Известно, что наиболее тяжелой формой острого панкреатита остается инфицированный панкреонекроз, частота которого варьирует в пределах 25-60%, а летальность достигает 60-75% [1,2,4]. Поэтому интенсивная терапия осложненных форм панкреонекроза остается одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины, в первую очередь хирургии и анестезиологии-реаниматологии.

Следует констатировать, что основной причиной смерти больных панкреонекрозом, является сепсис с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), одним из первых проявлений, которого является синдром острого повреждения легких (ОПЛ/ОРДС). Клинико-лабораторные признаки ОПЛ/ОРДС выявляются более чем у 50% больных с сепсисом, а при тяжелом сепсисе это число близко к 100% [3] с уровнем летальности, достигающем 86%.

В то же время последнее десятилетие в Российской Федерации появились клинические рекомендации по лечению больных с панкреонекрозом – «Деструктивный панкреатит.

Доказательные методы диагностики и лечения» (РАСХИ, 2008); сепсисом – «Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика» (2006); «Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома» (2006); которые основаны на доказательной медицине.

Цель исследования: провести оценку результатов интенсивной терапии больных с деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких, основанной на клинических рекомендациях.

### Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное и проспективное нерандомизированное исследование 94 больных с деструктивными формами панкреатита, осложнившихся сепсисом и острым повреждением легких, находившихся на лечении в условиях отделения анестезиологии-реанимации №3 гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая

клиническая больница» за период с 2008-2012 гг. Больные были доставлены из районов края службой санитарной авиации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 28 от 10.12.2010).

Критерии включения пациента в исследование: 1) возраст от 25 до 65 лет; 2) больные с инфицированной формой панкреонекроза.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) возраст больного младше 25 и старше 65 лет; 2) ожидаемая продолжительность жизни менее 24 часов; 3) наличие клиники острого нарушения мозгового кровообращения; 4) больные с острым коронарным синдромом; 5) больные с хронической сердечной патологией на стадии декомпенсации (ХСН II – III, IV стадии по NYHA); 6) больные с декомпенсированной легочной патологией (бронхиальная астма, ХОБЛ); 7) больные, перенесшие хирургическое вмешательство на органах грудной клетки (сердце, легкие); 8) больные с циррозом печени; 9) больные с ВИЧ-инфекцией; 10) некурабельные онкобольные; 11) больные, находящиеся в терминальном состоянии; 12) беременные женщины независимо от срока беременности; 13) отказ пациента (доверенного лица пациента) от включения в исследование.

Диагноз сепсиса выставлялся на основании классификации, предложенной R.C. Bone с соавт. (1992), в зависимости от тяжести которого пациенты были разделены на три группы (табл. 1).

Клинические формы деструктивных форм панкреатита представлены в соответствии с международной классификацией утвержденной в Атланте (США) 1992 г. (E. Bradley et al.) (табл. 2). У всех пациентов в наблюдаемых группах имелся тотальный инфицированный панкреонекроз с преобладанием в морфологической структуре смешанной формы.

Всем пациентам осуществлялась комплексная терапия согласно рекомендациям по лечению панкреонекроза, сепсиса, острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома [3,4,5,6].

В период интенсивной терапии всем больным проводились хирургические вмешательства в объеме, представленном в табл. 3.

Объем проведенных лабораторных исследований определялся необходимостью получения объективного представления о соматическом статусе больных и оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. Исследования проводились в клинико-диагностической лаборатории Краевой клинической больницы.

У всех больных в объем лабораторных исследований входили: развернутый анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус фактора, а также биохимические показатели крови (сахар, белок и его фракции, билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, калий, натрий, мочевины, креатинин).

Таблица 1

**Характеристика исследуемых больных (n=94)**

Показатели	Группы исследования			
	1 группа (сепсис)	2 группа (тяжелый сепсис)	3 группа (септический шок)	p
Число больных, n, абс (%), в том числе:	27 (28,8±4,7)	41 (43,6±5,1)	26 (27,6±4,6)	-
Мужчины, абс (%)	18 (66,6±9,1)	24 (58,5±7,7)	21 (80,7±7,7)	>0,05
Женщины, абс (%)	9 (33,4±9,1)	17 (41,5±7,7)	5 (19,37,7)	>0,05
Возраст, лет (M±SD)	44,20±17,1	45,63±11,4	52,4±10,1	>0,05

Таблица 2

**Этиологическая и нозологическая структура панкреонекроза (n=94)**

Характеристика панкреонекроза	Группы исследования			p
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=26)	
Билиарный, абс (%)	13(48,1±9,6)	14(34,1±7,4)	11(42,4±9,7)	>0,05
Алкогольный, абс (%)	13(48,1±9,6)	22(53,7±7,8)	14(53,8±9,8)	>0,05
Послеоперационный, абс (%)	0 (0,0)	1(2,5±2,4)	0 (0,0)	>0,05
Посттравматический, абс (%)	1(3,8±3,6)	4(9,7±4,6)	1(3,8±3,8)	>0,05
Клиническая форма				
Инфицированный некроз, абс (%)	27(100,0)	41(100,0)	26(100,0)	>0,05
Распространенность				
Тотальный, абс (%)	27(100,0)	41(100,0)	26(100,0)	>0,05
Морфологическая структура				
Геморрагический, абс (%)	2(7,4±5,0)	9(21,9±6,5)	4(15,5±7,1)	>0,05
Жировой, абс (%)	4(14,9±6,8)	7(17,2±5,9)	2(7,6±8,7)	>0,05
Смешанный, абс (%)	21(77,7±8,0)	25(60,9±7,6)	20(76,9±8,3)	>0,05

Таблица 3

## Виды и объем хирургических вмешательств

Виды операций	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=26)	p
Верхне-срединная лапаротомия. Некрсеквестрэктомия. Дренирование сальниковой сумки, абс (%)	3 (11,2±6,0)	1 (2,4±2,4)	1 (3,9±3,8)	>0,05
Верхне-срединная лапаротомия. Оментобурсостомия. Дренирование забрюшинной клетчатки, абс (%)	11 (40,7±9,5)	26 (63,4±7,5)	14 (53,8±9,8)	>0,05
Верхне-срединная лапаротомия. Некрсеквестрэктомия. Дренирование сальниковой сумки. Холецистостомия, абс (%)	13 (48,1±9,6)	14 (34,2±7,4)	11 (42,3±9,7)	>0,05
Кратность оперативного вмешательства				
Первичное оперативное вмешательство, абс (%)	27 (100,0)	41 (100,0)	26 (100,0)	>0,05
Повторное оперативное вмешательство, абс (%)	15 (55,5±9,6)	26 (63,4±7,5)	12 (46,1±9,8)	>0,05
Более двух операций, абс (%)	7 (25,9±8,4)	14 (34,1±7,4)	5 (19,27,7)	>0,05

Для проведения ИВЛ использовались респираторы Newport – E360 (США), Drager Evita 2 (Германия). Респираторную поддержку осуществляли в соответствии с концепцией «безопасной ИВЛ» [5].

Оценка тяжести состояния проводилась по шкалам SOFA [J.L. Vinsent, R. Moreno 1996], LIS [J.F. Murray 1988], Glasgow [G. Teasdale, B. Jennett 1974], АРАСНЕ II [А. Кнаус et al. 1985]. Оценка проводилась на следующих этапах: при поступлении – 1-й этап, 1-е сутки (2-й этап), 3-и сутки (3-й этап), 5-е сутки (4-й этап), 7-е сутки (5-й этап) и 10-е сутки (6-й этап) проведения интенсивной терапии. Фиксировались длительность проведения респираторной поддержки, нахождения в ОАР, ситуация на 7-й день лечения, осложнения и их характер, а также показатели летальности.

Описательная статистика для количественных значений, в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Уилкса, представлена в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), при отсутствии нормального распределения – медианой и квантилями. Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок.

Оценка нулевой гипотезы об отсутствии различий при условии нормального распределения значений переменных и равенства дисперсий осуществлялась при помощи попарных сравнений по критерию Стьюдента (t) (при необходимости с поправкой Бонферрони), а при отсутствии нормального распределения, при помощи критерия Краскала-Уоллеса с последующими попарными сравнениями по Манну-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий хи-квадрат. Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных производили на PC-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

Таблица 4

## Динамика тяжести состояний пациентов исследуемых групп (n=94), M±SD

Шкалы	Группы	Этапы исследования					
		1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап	6 этап
N=1/2/3 группы		27/41/26	27/41/26	26/41/23	24/41/15	20/35/9	19/25/7
SOFA, баллы	1	5,0±1,4	3,3±0,9	3,4±1,1	2,8±1,2**	3,3±3,1**	2,8±3,3**
	2	6,5±1,6	6,6±2,0	6,9±2,8	7,5±3,7	8,3±3,9	8,8±4,9
	3	10,9±3,8*	10,3±3,5*	11,2±3,7*	10,0±3,2	8,6±2,7	8,4±3,6
Glasgow, баллы	1	14,5±0,6	14,7±0,4	14,5±1,2	14,9±0,4	14,4±1,6	14,2±2,0
	2	14,1±1,0	13,8±1,5	13,4±1,9	12,6±2,5	11,8±2,7	11,9±3,0
	3	11,3±1,8	11,4±2,3	10,6±2,5*	11,3±2,8	12,4±1,8	11,8±2,5
LIS, баллы	1	3,6±0,5	2,7±0,7	2,6±0,7	2,2±0,7	2,0±1,1**	1,4±1,2**
	2	3,1±0,5	3,2±0,6	3,2±0,6	3,3±0,6	3,2±1,0	3,1±1,2
	3	3,6±0,4	3,5±0,5	3,6±0,5	3,5±0,6	3,2±1,0	2,7±1,3

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) третьей группы по отношению к 1-й и 2-й на соответствующем этапе исследования; \*\* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) первой группы по отношению к 2-й и 3-й на соответствующем этапе исследования.

## Результаты и обсуждение

При поступлении в ОАР тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II в 1-й группе составляла 13,7±2,3 баллов, во 2-й – 24,1±3,9 балла, в 3-й – 27,5±2,8 баллов, что статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в первой группе. При этом пациенты имели различную степень проявления СПОН (табл. 4).

Оценка проявлений органических дисфункций показала, что у больных 1-й группы оценка тяжести их проявлений по шкале SOFA составляла в среднем 5,0±1,4 балла, тогда как в 3-й группе она была в 2,2 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем в первой группе. В процессе проведения интенсивной терапии в первой группе уже на втором этапе степень СПОН снизилась по шкале SOFA в среднем до 3,3±0,9 баллов; но во второй группе она на 5-6 этапах достигала максимума (8,3±3,9 – 8,8±4,9 баллов). В третьей группе тяжесть органических повреждений по шкале SOFA на первых четырех этапах исследования существенно не менялась, и лишь к пятому этапу уменьшалась в среднем на 21,0% от исходного уровня (у оставшихся в живых).

Таблица 5

**Результаты интенсивной терапии больных с деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких (n=94)**

Показатели	Группы исследования			p	
	1 группа (сепсис) (n=27)	2 группа (тяжелый сепсис) (n=41)	3 группа (септический шок) (n=26)		
Длительность ИВЛ, Ме, (25;75 перцентили)	12 (8;15)	10 (8;13,5)	5 (3;10)	$p_{1,2,3}<0,01$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Длительность нахождения в ОАР, Ме, (25;75 перцентили)	18 (12;22)	14 (9,5;19,5)	5 (3;12)	$p_{1,2,3}<0,01$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Количество летальных исходов, абс (%)	7 (25,9±8,4)	33 (80,5±6,2)	21 (80,7±7,7)	$p_{1,2,3}<0,01$	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Ситуация на 7-й день:					
– умер, абс (%)	4 (14,8±6,8)	6 (14,6±5,5)	17 (65,3±9,3)	$p_{1,2,3}<0,01$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
– жив, находится в ОАР, абс (%)	23 (85,2±6,8)	35 (85,4±5,5)	9 (34,7±9,3)	$p_{1,2,3}>0,01$	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Существенных различий в уровне сознания больных при оценке по шкале Glasgow между исследуемыми группами не отмечалось, за исключением 3-го этапа, когда уровень сознания у пациентов третьей группы был на 26,9% ( $p<0,05$ ) ниже чем в 1-й группе и на 20,9% ( $p<0,05$ ), чем во второй.

Однако, несмотря на значимые различия в тяжести состояния больных и степени органических дисфункций, выраженность ОПЛ/ОРДС по шкале LIS на первом этапе была практически одинаковой во всех исследуемых группах ( $3,1\pm0,5$ - $3,6\pm0,5$  баллов). При этом у больных 1-й группы тяжесть острого повреждения легких к 4-му этапу становилась в среднем менее  $2,2\pm0,7$  баллов, что свидетельствовало о регрессировании ОПЛ/ОРДС. Однако во 2-й и 3-й группах на всех этапах исследования не удавалось существенно уменьшить тяжесть ОПЛ/ОРДС по шкале LIS.

При оценке результатов лечения на 7-е сутки проведения интенсивной терапии выявлено, что в первой и второй группах доля пациентов по критерию «жив, находится в ОАР» была практически одинаковой ( $85,2\pm6,8\%$  и  $85,4\pm5,5\%$  соответственно), тогда как в 3-й группе их осталось всего 34,7% ( $p<0,05$ ; табл. 5).

Длительность проведения больным ИВЛ между 1-й и 2-й группами также существенно не различалась, а в 3-й группе составила в среднем на 41,8% меньше ( $p<0,01$ ), чем в первой группе.

Подобная картина имела место и в длительности нахождения больных в ОАР, которая в третьей группе была в 3,6 раза меньше ( $p<0,01$ ), чем в первой (5 и 18 дней соответственно).

В целом, летальность среди пациентов первой группы составила 25,9%, тогда как во второй и третьей группах она превысила 80% (табл. 5).

В поисках причин стойкой высокой летальности во второй и третьей группах мы провели анализ и характер возникших осложнений (табл. 6). Было выявлено, что наиболее частыми осложнениями у исследуемых пациентов являлись: аррозивное кровотечение, флегмона забрюшинной клетчатки, кишечные свищи, желудочно-кишечное кровотечение, псевдокисты.

Однако статистический анализ показал, что значимых отличий в частоте осложнений между исследуемыми группами нет.

Данные о летальности, в зависимости от количества оперативных вмешательств, представлены в табл. 7.

Среди пациентов, у которых было выполнено только одно оперативное вмешательство (41 чел.,  $43,6\pm5,1\%$ ), умерло 25 больных ( $60,9\pm7,6\%$ ), в том числе  $16,6\pm10,8\%$  пациентов с сепсисом и 100,0% с септическим шоком. Повторные оперативные вмешательства проведены 27 пациентам ( $28,7\pm4,7\%$ ), уровень летальности среди которых составил  $63,0\pm9,3\%$  (17 наблюдений), в том числе  $25,0\pm15,3\%$  при сепсисе,  $83,3\pm10,8\%$  при тяжелом сепсисе и  $71,4\pm17,1\%$  при септическом шоке.

Три и более операций было выполнено 26 больным ( $27,7\pm4,6\%$  случаев), среди которых летальность составила

Таблица 6

**Частота и характер осложнений в исследуемых группах**

Осложнения	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=41)	3-я группа (n=26)	p
Аррозивное кровотечение, абс (%)	4(14,8±6,8)	8(19,5±6,2)	4(15,3±7,1)	$>0,05$
Флегмона забрюшинной клетчатки, абс (%)	15(55,5±9,6)	28(68,2±7,3)	14(53,8±%)	$>0,05$
Кишечный свищ, абс (%)	7(25,9±8,4)	3(7,3±4,1)	4(15,3±9,8)	$>0,05$
Желудочно-кишечное кровотечение, абс (%)	2(7,4±5,0)	2(4,8±3,4)	1(3,8±3,8)	$>0,05$
Псевдокиста, абс (%)	4(14,8±6,8)	2(4,8±3,4)	0(0,0)	$>0,05$

### Зависимость уровня летальности от количества операций в исследуемых группах

Таблица 7

Параметры	Летальность, абс (%)			p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Первичное оперативное вмешательство, абс (%)	(n=12) 2(16,6±10,8)	(n=15) 9(60,0±12,6)	(n=14) 14(100±0,0)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Повторное оперативное вмешательство, абс (%)	(n=8) 2(25,0±15,3)	(n=12) 10(83,3±10,8)	(n=7) 5(71,4±17,1)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Три и более оперативных вмешательств, абс (%)	(n=7) 3(42,8±18,7)	(n=14) 12(85,7±9,4)	(n=5) 2(40,0±21,9)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

65,4±9,3% (17 наблюдений), в том числе при тяжелом сепсисе в 85,7±9,4% случаев.

Следовательно, имеется тенденция к возрастанию количества летальных исходов при повторных оперативных вмешательствах при сепсисе и тяжелом сепсисе ( $p=0,93$ ).

В целом, летальность среди пациентов первой группы составила 25,9±8,4% (прогнозируемая – 15,8%), тогда как во второй (прогнозируемая – 47,3%) и третьей группах (прогнозируемая – 75%) она превысила 80%, что выше прогнозируемых уровней. Вероятнее всего это связано с сочетанным характером патологии (деструктивный панкреатит, сепсис, острое повреждение легких).

Обращает на себя внимание, что имеется совершенно различная тяжесть по шкале АРАСНЕ II между сепсисом ( $p<0,05$ ) и тяжелым сепсисом, септическим шоком (13,7±2,3; 24,1±3,9; 27,5±2,8 баллов соответственно). При этом между тяжелым сепсисом и септическим шоком существенной разницы не наблюдалось, что и определило практически одинаковую высокую летальность.

Известно, что в танатогенезе любого заболевания и/или патологического состояния имеют важное значение проявления СПОН. Оценка выраженности органных дисфункций по шкале SOFA позволила установить, что при поступлении в ОАР (1 этап) существенная разница между пациентами с сепсисом (1 группа) и тяжелым сепсисом (2 группа) отсутствует (5,0±1,4 и 6,5±1,6 баллов соответственно), тогда как у больных с септическим шоком она статистически значимо выше (10,9±3,8 баллов,  $p<0,05$ ).

У пациентов первой группы (сепсис) удавалось быстро в течение первых суток интенсивной терапии уменьшить выраженность органных дисфункций по шкале SOFA в среднем на 34,0%, что и в дальнейшем предопределило достаточно невысокую летальность.

Однако при тяжелом сепсисе (2 группа) не удавалось уменьшить проявления СПОН, его тяжесть постепенно нарастала с 6,5±1,6 баллов (1 этап) до 8,3±3,9 – 8,8±4,9 баллов (7-10-е сутки интенсивной терапии), что сопоставимо на данных этапах исследования (5-6 этапы) с септическим шоком (3 группа). А у пациентов с септическим шоком оказалось возможным лишь незначительно снизить проявления СПОН (уменьшение количества баллов

по шкале SOFA с 10,9±3,8 баллов до 8,6±2,7 – 8,4±3,6 баллов к 7-10-е суткам проведения интенсивной терапии). На наш взгляд, это в определенной степени связано с трудностями хирургической санации очага инфекции.

Важной особенностью являются и возникавшие определенные трудности в снижении проявлений ОРДС септического генеза у больных с инфицированным панкреонекрозом. У больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком удавалось только не допускать прогрессирования тяжести ОРДС, что подтверждается динамической оценкой по шкале LIS (3,3±0,6 – 3,2±1,0 – 3,1±1,2 балла и 3,5±0,5 – 3,6±0,6 – 3,2±1,0 балла соответственно).

Поэтому к 7-м суткам летальность при септическом шоке (3 группа) составила 65,3±9,3%. Высокая летальность при септическом шоке обусловила и низкую длительность ИВЛ и сроки нахождения в ОАР (Me – 5 суток и 5 суток соответственно) в отличие от пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом.

Следует констатировать, что наиболее частыми осложнениями являлись: аррозивное кровотечение, флегмона забрюшинной клетчатки, желудочно-кишечные кровотечения, псевдокисты и кишечные свищи. Скорее всего достаточно большая частота кишечных свищей при сепсисе (25,9±8,4% против 7,3±4,1% при тяжелом сепсисе и 15,3±9,8% при септическом шоке), а следовательно и необходимость повторных операций, способствовали повышенному уровню летальности (25,9±8,4%).

Выявлено, что в группах пациентов с сепсисом (1-я) и тяжелым сепсисом (2-я) частота летальных исходов имеет тенденцию к прямо-пропорциональной зависимости от количества оперативных вмешательств (табл. 7). В группе пациентов с септическим шоком, наоборот, наибольшее число летальных исходов пришлось на первые 5 суток от развития клиники шока, что на наш взгляд связано с выраженными проявлениями синдрома полиорганной недостаточности.

К сожалению, сравнить полученные нами данные с данными литературы не представляется возможным, так как работы по результатам лечения деструктивных форм панкреатита в сочетании с сепсисом и ОПЛ практически отсутствуют.

Таким образом, интенсивная терапия, основанная на клинических рекомендациях, позволила обеспечить выживание 35,2±4,9% пациентов с деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и острым повреждением легких, в том числе при сепсисе в 74,9±8,4% случаев, при тяжелом сепсисе – 19,5±6,2%, а при септическом шоке – в 19,3±7,7% наблюдений.

У больных с деструктивными формами панкреатита, осложненными септическим шоком и ОПЛ (при исходной средней оценке тяжести по шкалам АРАСНЕ II = 27,5±2,8

балла, SOFA = 10,9±3,8 баллов, LIS = 3,6±0,4 баллов) летальный исход в течение первых 7 суток нахождения в ОАР возник в 65,3±9,3% случаев. Однако при сепсисе и тяжелом сепсисе в данный период времени летальность составляла 14,8±6,8% и 14,6±5,5% соответственно.

Частота таких осложнений, как аррозивное кровотечение, флегмона забрюшинной клетчатки, желудочно-кишечное кровотечение, псевдокиста, не связаны с тяжестью сепсиса у больных с деструктивным панкреатитом. Однако при сепсисе, частота возникновения кишечных свищей составила 25,9±8,4%, что в определенной степени способствовало росту летальности.

У больных с сепсисом и тяжелым сепсисом выявлена тенденция к возрастанию летальности в зависимости от количества оперативных вмешательств: при повторных операциях уровень летальности составил 25,0±15,3% и 83,3±10,8% соответственно, а при выполнении трех и более – 42,8±18,7% и 85,7±9,4% соответственно в отличие от одного оперативного вмешательства (16,6±10,8% и 60,0±12,6% соответственно).

Требуется проведение дальнейших исследований по оценке эффективности интенсивной терапии больных с деструктивными формами панкреатита, осложненными сепсисом и ОПЛ, основанных на клинических рекомендациях.

#### EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF INTENSIVE CARE IN PATIENTS WITH DESTRUCTIVE FORMS OF PANCREATITIS, COMPLICATED BY SEPSIS AND ACUTE LUNG INJURY

A. I. Gritsan<sup>1,2</sup>, D. V. Gaygolnik<sup>1,2</sup>,

K. Y. Belyaev<sup>2</sup>, D. V. Cherdantsev<sup>1,2</sup>, G. V. Gritsan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

<sup>2</sup> Regional hospital, Krasnoyarsk

**Abstract.** Was conducted a single-center retrospective and prospective, non-randomized study to evaluate the effectiveness of treatment of 94 patients with destructive forms of pancreatitis, complicated by sepsis and acute lung injury. It was found that intensive therapy based on clinical recommendations, has allowed to survive in 35.2% of patients, including sepsis in 74.9% of cases, severe sepsis - 19.5%, and in septic shock - 19.3 % of cases. It was found that patients with destructive forms of pancreatitis complicated by septic shock and acute lung injury (when the initial average assessing the severity on scales APACHE II = 25,4 points, SOFA = 10,9 points, LIS = 3,6 points) death during the first 7 days was in 65.3% of cases.

The frequency of such complications as haemorrhagia per diabrosin, abscess of the retroperitoneal fat, gastrointestinal bleeding, pseudocyst, not related to the severity of sepsis in patients with destructive pancreatitis. However, in sepsis, the frequency of intestinal fistula was 25.9%, that increased the mortality.

In patients with sepsis and severe sepsis was revealed a trend toward high mortality depending on the number of surgical interventions: in reoperations mortality rate was 25.0% and 83.3%, respectively, and if three or more - 42.8% 85 7% respectively, in contrast to a single surgical intervention (16.6% and 60.0% respectively).

**Key words:** pancreatic necrosis, sepsis, septic shock, acute lung injury.

#### Литература

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Красногоров В.Б. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2006. – № 1 – С. 60-66.
2. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита // *Хирургия* – 2007. – № 5 – С. 4-8.
3. Савельев В.С. Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: Изд-во: Литтера. – 2006. – С. 81-113.
4. Савельев В.С. Гельфанд Б.Р. Багненко С.Ф. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения / Под редакцией В.С. Савельева. – М.: Изд-во РАСХИ, 2010. – С. 12.
5. Диагностика и интенсивная терапия острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома // *Сборник докладов и тезисов X съезда анестезиологов и реаниматологов РФ*. – М., 2006. – С. 32.
6. Surviving Sepsis Campaign. International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // *Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 39. – P. 165-228.

#### Сведения об авторах

Грицан Алексей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, заместитель главного врача по научно-практической работе КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391) 2283468; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Гайгольник Денис Валерьевич – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации №3 Краевого гнойно-септического центра КГБУЗ Краевая клиническая больница, заочный аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391) 2280845; e-mail: gailgolnikd@mail.ru.

Беляев Кирилл Юрьевич – заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 3 Краевого гнойно-септического центра КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391) 2280845; e-mail: kirbi@inbox.ru

Черданцев Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней имени проф. А. М. Дынько с курсом эндоскопии и эндочирургии ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, руководитель КГБУЗ Краевого гнойно-септического центра КГБУЗ Краевая клиническая больница.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2201593; e-mail: gs7@mail.ru.

Грицан Галина Викторовна – доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2280860; e-mail: galina\_gritsan@mail.ru.

© ТРИФОНЕНКО А. Е.

УДК: 616.379-008.64-0.6-0.89

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А. Е. Трифоненко

ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. А. В. Павлов; кафедра факультетской хирургии, зав. — д. м. н., проф. А. Н. Хорев.

**Резюме.** В представленной работе отражены результаты комплексного лечения 81 пациента с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Целенаправленное использование инфузионной терапии, современных импрегнированных перевязочных средств, радикальной некрэктомии и пластики раневых дефектов у больных с хирургической коррекцией артериального кровотока нижних конечностей, позволяют снизить количество осложнений с 8,8 до 2,1 %, а сроки лечения на 4-6 дней.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы, гнойно-некротические поражения.

Среди многочисленных тяжелых гнойных осложнений, трудно поддающихся лечению, являются гнойные осложнения у больных сахарным диабетом (СД). Необходимо отметить, что от 50 до 70% всех ампутаций, обусловленных гнойно-некротическими осложнениями, приходится на долю больных синдромом диабетической стопы [8]. Окклюзионно-стенозические поражения артерий нижних конечностей у больных СД являются одной из причин развития хронических раневых дефектов и гангрены стопы [10]. Одним из эффективных методов по сохранению конечности является артериальная реконструкция пораженного участка, способная значительно снизить уровень ампутации [3]. По данным литературы, выполнение реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей у больных СД позволяют снизить риск высокой ампутации в 10 – 12 раз [11]. Доказано, что снижение уровня кровотока конечности в сочетании с инфекцией являются ведущими факторами, нарушающими процессы репарации в тканях, и неизбежно приводят к ампутации. Послеоперационная летальность при ампутации нижней конечности составляет: на уровне бедра от 50% до 85%, на уровне голени от 24% до 35%, на уровне стопы до 6% [6]. В России, несмотря на имеющиеся исследования, остаются недостаточно изученные вопросы, отражающие результаты комплексного лечения больных с тяжелыми гнойно-некротическими поражениями синдрома диабетической стопы (СДС). Основными проблемами у больных с различными кожно-пластическими вмешательствами на стопе остаются причины ранних и поздних осложнений, а также способы их лечения [2]. В последнее время появилась тенденция к выполнению «малых» и «экономных» вмешательств на стопе в сочетании с реконструктивными вмешательствами на артериях нижних конечностей [1, 4]. Пластику раневого дефекта с использованием лоскутов, выкроенных из местных тканей стопы, можно использовать у всех больных, независимо от формы диабетической стопы [7]. В литературе есть сообщения, что применение современных перевязочных материалов с наноструктурированным серебром в местной терапии раневого процесса, улучшает результаты

лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы [6, 9].

Цель работы: оценить результаты различных способов комплексного лечения гнойно-некротических поражений диабетической стопы.

### Материалы и методы

С 2009 по 2012 гг. нами проведено лечение 81 пациента с гнойно-некротическими поражениями тканей стопы на фоне СД типа 2. Средний возраст больных составил  $69,4 \pm 4,1$  года. Длительность заболевания СД варьировала в пределах —  $14,2 \pm 6,4$  лет. Среди пациентов было 49 мужчин (60,5%) и 32 женщины (39,5%). Все больные имели II-IV стадию гнойно-некротического процесса по F.W. Wagner. По форме СДС: нейропатическая форма была у 31 (38,3%) больного, ишемическая — 8 (9,8%), смешанная — 42 (51,9%).

Для оценки микро- и макроангиопатии использовали: транскутанную оксиметрию, ультразвуковую доплерографию и доплерографию, ангиографию артерий нижних конечностей. В лечении больных принимали участие врачи разных специальностей: общий и сосудистый хирурги, невролог, эндокринолог, анестезиолог, терапевт.

Оценку динамики раневого процесса проводили с помощью клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Использовали лабораторные интегральные показатели уровня интоксикации: лейкоцитоз; лейкоцитарный индекс интоксикации по Я. Я. Кальф-Калифу; гематологический показатель интоксикации по В.С. Васильеву; острофазный С-реактивный белок. Расчет показателей проводили при поступлении больного, на 3, 8 и 14-е сутки после выполнения ангиопластики. Скорость заживления ран оценивали планиметрическим методом по Л.Н. Поповой. Рассчитывали прогностический коэффициент направленности течения раневого процесса по М.Ф. Мазурику. Исследование очагов гнойной инфекции осуществляли бактериологическим методом. Микроорганизмы идентифицировали по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам. Антибиотикочувствительность оценивалась диско-диффузионным методом Кирби-Бауэра. Проводили цитологическое исследование мазков-отпечатков

ран. В качестве инструментальных использовали метод парциального напряжения кислорода в тканях ( $TcPO_2$ ) с вычислением индекса региональной перфузии (ИРП).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 7.0. Описательная статистика представлена для качественных признаков процентными долями и их стандартными ошибками, для количественных – средними арифметическими их ошибками. Проверку нормальности распределения количественных переменных производили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных переменных в случае их нормального распределения в независимых группах использовали параметрический  $t$  – критерий Стьюдента, для переменных, не имевших нормального распределения, применяли непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Для сравнения качественных переменных использовался критерий  $\chi^2$ . Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Лечебные мероприятия включали в себя: хирургическую обработку раны; медикаментозную терапию с компенсацией углеводного обмена; реконструктивные вмешательства на артериях нижних конечностей; оперативные вмешательства на стопе: радикальную некрэктомию в сочетании с одноэтапной или отсроченной пластикой раневых дефектов. В лечении ран использовали дифференцированный подход согласно стадиям развития раневого процесса, применяли современные перевязочные материалы. Активно использовали средства иммобилизации (коляска, костыли) и разгрузку зоны поражения стопы («полубашмак», Total Contact Cast). В процессе лечения сформированы две клинические группы сопоставимые по возрасту, полу, длительности, тяжести заболевания, а также распространенности и глубине поражения стоп.

В контрольную группу исследования вошли 34 пациента, всем выполнялись аутовенозные шунтирующие оперативные вмешательства на артериях нижних конечностей. Инфузионная терапия проводилась традиционным внутривенным способом и включала в себя использование: антигипоксанта – солкосерила (127,5 мг/сут); антибиотиков широкого спектра действия; дезагрегантов и антикоагулянтов; реополиглокина; спазмолитиков. В терапии ран использовали современные перевязочные материалы (альгинатные – Silvercel, гидрогелевые – Hydrosorb, гидроколлоидные – Hydrocoll). Производились хирургические вмешательства на стопе в виде: ампутации пальцев с резекцией головок плюсневых костей, ампутации стопы на различных уровнях по Шопару и Лис-Франку, выполняли закрытие раневого дефекта с помощью лоскутов, выкроенных из местных тканей стопы в виде одноэтапной или отсроченной пластики.

В основную группу исследования были включены 47 пациентов, которым выполнялись эндоваскулярные вмешательства на артериях

нижних конечностей (баллонная дилатация, стентирование). Инфузионную терапию осуществляли внутриаартериально с помощью инфузomата SEP-10S (Aitecs, США), путем катетеризации магистральной артерии на стороне поражения конечности. Это позволило создать высокую концентрацию лекарственных средств в очаге воспаления, локализовать участки прогрессирующих некрозов. Для лечения ран применяли современные импрегнированные перевязочные материалы (Atrauman  $Ag^+$ , Асептика  $Ag^+$ , Suprasorb  $Ag^+$ ). Перед наложением повязки кожу вокруг раны дополнительно обрабатывали раствором антисептика. Выполнялись оперативные вмешательства на стопе с пластикой раневых дефектов, аналогичные контрольной группе.

### Результаты и обсуждение

Поражение мягких тканей стопы были представлены в виде: гнойно-некротических ран – у 28 ( $34,6 \pm 5,3$ ) больных, флегмоны – у 10 ( $12,3 \pm 3,7$ ), гангрены пальцев – у 43 ( $53,1 \pm 5,5$ ). Деструктивные изменения костей стопы выявлены у 26 ( $32,1 \pm 5,2$ ) пациентов.

Изучение характера микрофлоры очагов гнойно-некротических поражений СДС до лечения показало, что ведущую роль в развитии процесса играют золотистый стафилококк и условно-патогенные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. В 84 % случаев выделены ассоциации 2-3 микроорганизмов. Возбудители инфекции были чувствительны к фторхинолонам, ингибиторзащищенным пенициллинам, карбапенемам.

Выполнение хирургической радикальной некрэктомии на 1-3 сутки после баллонной ангиопластики считали целесообразным, ввиду тяжести острых воспалительных процессов и системной эндогенной интоксикации организма. Исследования показали, что использование адекватной инфузионной терапии способствует не только снижению уровня интоксикации к 7-9 суткам у пациентов основной группы исследования, но и более быстрому очищению раны (табл. 1).

Таблица 1

### Динамика показателей уровня эндогенной интоксикации

Показатель	Норма	До лечения	После восстановления кровотока	Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=47)
Лейкоциты, ( $\times 10^9$ )	4,0-8,8	16,21 $\pm$ 0,64	3 сутки	15,12 $\pm$ 0,23	12,19 $\pm$ 0,36
			8 сутки	12,2 $\pm$ 0,17*	8,5 $\pm$ 0,15*
			14 сутки	8,4 $\pm$ 0,34	6,9 $\pm$ 0,27
ЛИИ, (усл. ед.)	1,0 $\pm$ 0,6	4,77 $\pm$ 0,26	3 сутки	4,6 $\pm$ 0,13	3,4 $\pm$ 0,32
			8 сутки	2,3 $\pm$ 0,31*	1,5 $\pm$ 0,22*
			14 сутки	1,1 $\pm$ 0,27	0,8 $\pm$ 0,18
ГПИ, (усл. ед.)	0,69 $\pm$ 0,09	2,28 $\pm$ 0,12	3 сутки	1,98 $\pm$ 0,31	1,86 $\pm$ 0,17
			8 сутки	1,3 $\pm$ 0,25*	0,73 $\pm$ 0,12*
			14 сутки	0,71 $\pm$ 0,13	0,64 $\pm$ 0,03
С-реактивный белок, (мг/л)	0-10	62,1 $\pm$ 2,4	3 сутки	54,2 $\pm$ 1,6	48,5 $\pm$ 1,2
			8 сутки	26,1 $\pm$ 0,9*	15,4 $\pm$ 1,3*
			14 сутки	12,3 $\pm$ 1,4	9,2 $\pm$ 1,5

Примечание: ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; ГПИ – гематологический показатель интоксикации; \* – статистически значимые различия в группах при  $p < 0,05$ .

Параллельно проводили местное лечение ран современными перевязочными материалами. Использовали классификацию раневого процесса, основанную на изменении цвета раны (BYRP1:1 Black (черный) – некроз; Yellow (желтый) – фибрин в ране; Red (красный) – грануляционная ткань; Pink (розовый) – эпителизация раны) и количества экссудата (скудный, умеренный, обильный). При обильной экссудации применялись абсорбирующие повязки (альгинатные, гидроколлоидные, гидрогелевые) в виде губок. Смену повязки производили 1-2 раза в день.

Для стимуляции репаративных процессов раны, в фазе регенерации использовали атравматические повязки умеренной влажности (гидрогелевые, альгинатные). Смену повязок проводили через 2-3 дня. Применение современных перевязочных материалов способствовало более быстрому очищению раны, появлению краевой эпителизации и росту грануляций.

После купирования перифокального отека и инфильтрации мягких тканей выполняли хирургическую радикальную некрэктомию. Пациенты контрольной и основной группы в зависимости от способа выполнения одноэтапной и отсроченной пластики были разделены на две подгруппы (табл. 2).

У пациентов основной группы (подгруппа I) сроки подготовки раневой поверхности к моменту выполнения радикальной некрэктомии с одноэтапной пластикой, составили 10 дней: раневые дефекты очищались в среднем за 4-6 дней, а образование полноценного грануляционного ложа происходило в течение 4-5 дней. В подгруппе II общие сроки подготовки раны к моменту проведения отсроченной пластики составили – 12 дней: очищение раны происходило в среднем за 6-8 дней, а формирование здоровых грануляций после радикальной некрэктомии в течение 4-6 дней. Примерно на 10-е сутки после операции всем больным снимали швы. Средние сроки комплексного лечения гнойно-некротического процесса в I подгруппе составили – 20,7±0,2 дней, во II подгруппе – 22,1±0,4. Благодаря использованию серебросодержащих перевязочных

материалов рост микроорганизмов выявлен лишь в одном (2,1%) случае. Уровень микробной обсемененности раны к проведению пластики составил 10<sup>2</sup> -10<sup>4</sup> КОЕ/г. По данным цитологического исследования мазков-отпечатков количество фибробластов было статистически выше (по сравнению с контрольной группой, p<0,05), а регенераторная фаза наступала достоверно быстрее (по сравнению с контрольной группой, p<0,05). Скорость эпителизации раны на 14-е сутки увеличивалась и статистически значимо отличалась от контрольной группы, p<0,05 (табл. 3).

Таблица 2

**Способы пластики раневых дефектов и их результаты**

Группы	Способ пластики	Количество больных	Гнойные осложнения	Заживление (сутки)
Контрольная (n = 34)	Одноэтапная (подгруппа I)	12 (35,3%)	1 (8,3%)	24,5±0,6*
	Отсроченная (подгруппа II)	22 (64,7%)	2 (9,9%)*	26,2±0,3*
Основная (n = 47)	Одноэтапная (подгруппа I)	16 (34,1%)	1 (6,2%)	20,7±0,2*
	Отсроченная (подгруппа II)	31 (65,9%)	- *	22,1±0,4*

Примечание: \* – статистически значимые различия в группах при p < 0,05.

Таблица 3

**Показатели направленности течения раневого процесса**

Показатели		Контрольная группа (n=34)	Основная группа (n=47)
Планиметрия, S (%)	Исходный	-	-
	5 сутки	1,8±0,06	2,2±0,18
	9 сутки	2,3±0,41 *	4,5±0,23 *
	14 сутки	4,7±0,52 *	8,1±0,45 *
ПК (усл. ед.)	Исходный	0,3±0,14	0,3±0,21
	3 сутки	0,5±0,09	0,7±0,13
	9 сутки	0,7±0,3 *	1,3±0,2 *
	14 сутки	1,1±0,1	1,4±0,5
Микробная обсемененность (КОЕ/г)	Исходный	> 10 <sup>8</sup>	> 10 <sup>8</sup>
	3 сутки	4,6±0,02×10 <sup>10</sup>	3,4±0,03×10 <sup>7</sup>
	9 сутки	3,8±0,2×10 <sup>8*</sup>	2,1±0,1×10 <sup>4*</sup>
	14 сутки	3,0±0,04×10 <sup>6*</sup>	1,5±0,01×10 <sup>2*</sup>
Вид цитограмм	Исходный	Некротический	Некротический
	3 сутки	Некротический	Дегенеративно-воспалительный
	9 сутки	Воспалительно-регенеративный	Воспалительно-регенеративный
	14 сутки	Регенеративно-воспалительный	Регенеративный
ИРП	Исходный	0,2±0,05	0,2±0,14
	3 сутки	0,3±0,07*	0,7±0,12*
	9 сутки	0,4±0,14	0,8±0,09
	14 сутки	0,6±0,11*	0,9±0,03*

Примечание: S – скорость заживления раны (по Л. Н. Поповой); ПК – прогностический коэффициент по М. Ф. Мазурику; ИРП – индекс региональной перфузии; \* – статистически значимые различия в группах при p < 0,05.

У больных контрольной группы исследуемые показатели эндогенной интоксикации снижались на 9 – 12-е сутки. Сроки подготовки раны к проведению пластики в подгруппе I составили 12 дней, в подгруппе II – 14 дней. Средние сроки лечения соответственно 24 и 26 дней. У 3 (8,8%) пациентов к концу лечения выявлены ассоциации антибиотикоустойчивых бактерий. В 2 (5,8%) наблюдениях посев дал рост *S. aureus*, в 1 (2,9%) сочетание *ps. aeruginosa*. Бактериальный спектр характеризовался поливалентностью и образованием биоплёнок. Уровень контаминации составил  $10^7$  колоний образующих единиц/г (КОЕ/г). Исследование отпечатков ран к моменту проведения пластики показало воспалительно-регенераторный тип цитогрaмм. Все это свидетельствовало о более медленном переходе раневого процесса во II фазу. У 2 (5,8%) пациентов выявлено повторное инфицирование раны высокорезистентными микроорганизмами. Причиной осложнений послужила высокая устойчивость раневой инфекции к антибиотикам и антисептикам.

В ближайшем послеоперационном периоде в контрольной группе с одноэтапной пластикой у 1 (2,9%) больного выполнена высокая ампутация на уровне верхней трети голени; с отсроченной пластикой у 2 (5,9%) пациентов произведены повторные некрэктомии. Наиболее благоприятные результаты были в основной группе, где осложнения со стороны раны в виде сухого некроза выявлены только у 1 (2,1%) пациента подгруппы I.

В отдаленном периоде в контрольной группе: в подгруппе I у 2 (16,7%) больных выполнены ампутации на уровне верхней трети голени, в подгруппе II у 1 (4,5%) пациента проведена ампутация на уровне стопы. В основной группе: подгруппа I у 1 (6,2%) пациента выполнена ампутация на уровне стопы, в подгруппе II у 1 (3,2%) больного проведена ампутация пальцев стопы с резекцией плюсневых костей.

Таким образом, оценка эндогенной интоксикации с помощью интегральных показателей в полной мере отражает информацию относительно выбора сроков оперативного вмешательства. По нашему мнению благоприятным условием заживления раны после радикальных вмешательств на стопе является открытый способ ее ведения с последующей отсроченной пластикой на 12-14-е сутки. Использование импрегнированных перевязочных материалов в комплексном лечении больных с гнойно-некротическими поражениями СДС статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшает риск развития осложнений с 8,8 до 2,1%, а сроки подготовки раны на 4-6 дней.

#### THE RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF PURULENT-NECROTIC COMPLICATIONS OF DIABETIC FOOT

A. E. Trifonenko  
Yaroslavl State Medical Academy

**Abstract.** In the article were shown the results of complex treatment of 81 patients with purulent-necrotic complications

of the diabetic foot. The targeted use of infusion therapy, advanced impregnated wound dressings, radical necrectomy and plastic of wound defects in patients with surgical correction of lower limb arterial blood flow can reduce the number of complications from 8.8 to 2.1%, and the treatment time – to 4-6 days.

**Key words:** diabetic foot, necrotic lesions.

#### Литература

1. Аникин А.И., Горюнов С.В., Приведенцев А.И. и др. Кожно-пластические вмешательства при синдроме диабетической стопы // Российский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 16. – С. 1072-1077.
2. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. и др. Синдром диабетической стопы / Пособие для врачей. – М., 2003. – 112 с.
3. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей: Российский консенсус. Сопровождение экспертов рабочей группы. – М., 2002. – 40 с.
5. Оболенский В.Н., Семенов Т.В., Леваль П.Ш. и др. Синдром диабетической стопы в клинической практике // Российский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 45-54.
6. Рисман Б.В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2011. – 40 с.
7. Светухин А.М., Земляной А.Б., Колтунов В.А. Отдаленные результаты лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы // Хирургия. – 2008. – № 7. – С. 8-10.
8. Светухин А. М., Земляной А. Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 537-544.
9. Храмылин В.Н. Применение перевязочных средств на основе липидно-коллоидной технологии в местном лечении синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 129-132.
10. Шандуренко И.Н., Иванков М.П. Клиническая оценка эффективности применения повязок с наноструктурным серебром «асептика» в комплексном лечении ран // Материалы II Международной конференции. «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной хирургии и эстетической хирургии». – М., 2010. – С. 250 -251.
11. Boulton A.J.M., Cavanaugh P.R., Rayman G. The pathway to ulceration: aetiopathogenesis // The Diabetic Foot (4-th edition). – Wiley. – 2008. – P. 51-67.
12. Robson M.C., Barbul A. Guidelines for the best care of chronic 11. Wounds // Wound Repair and Regeneration. – 2006. – Vol. 14, № 6. – P. 647-649.

#### Сведения об авторах

Трифоненко Алексей Егорович – аспирант кафедры (очной формы) факультетской хирургии ГБОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия.

Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная д. 5; тел. 8(4852) 442822; e-mail: alex-tri@bk.ru.

© АКСАРИН А. А., КОПЕЙКА С. М.

УДК 616.24-006.6-089.87

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ЛЁГКОГО У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А. А. Аксарин, С. М. Копейка

Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница»,

гл. врач – к. м. н. Г.Н. Шестакова.

**Резюме.** В статье изложены результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака лёгкого у больных молодого возраста. Пятилетняя выживаемость у молодых больных с аденокарциномой была выше, чем в группах возрастных групп. Отдалённые результаты лечения у пациентов молодого возраста в I и III стадию заболевания были лучше, чем у пациентов среднего и пожилого возраста.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого, хирургическое лечение.

Рак лёгкого — одно из распространённых злокачественных новообразований, как в мире, так и в России [1]. В 2010 году в нашей стране диагностировано 56985 первичных случаев (стандартизованный показатель 25,18 на 100 тыс. населения) [2]. Рак лёгкого чаще развивается в среднем и пожилом возрасте [1]. Однако в последнее время данное заболевание всё чаще стало встречаться и в молодом возрасте. Результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у больных молодого возраста недостаточно освещены в литературе. Для изучения особенностей течения НМРЛ и определения оптимальных подходов в лечении больных молодого возраста была сформирована цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого молодого возраста.

### Материалы и методы

Клинический материал для исследования, составили 664 больных с НМРЛ, которым были выполнены радикальные операции. Все больные проходили лечение в онкологических лечебных учреждениях Югры в период с 1999 по 2009 гг. Специального отбора больных для выполнения исследования не проводилось.

Пациентов мы распределили по возрастным группам в соответствии с классификацией ВОЗ (1978): до 45 лет — молодого возраста, от 46 до 59 лет — среднего возраста, от 60 до 74 лет — пожилого возраста.

Пациентов молодого возраста было 83 (12,5%), среднего возраста — 400 (60,2%) и пожилого возраста — 181 (27,3%). Средний возраст составлял 54,9 года. Среди пациентов преобладали представители мужского пола — 561 (84,5%), тогда как женского лишь 103 (15,5%), соотношение 5,4 : 1.

В группе пациентов молодого возраста, соотношение мужчин к женщинам составило 2,5:1, в группах больных среднего и пожилого возраста 6,7:1 и 5,7:1 соответственно, разница была статистически значима ( $p < 0,01$ ).

Стадирование заболевания проводилось в соответствии с шестым изданием классификации TNM (ВОЗ, 2002). I стадия заболевания чаще диагностирована у пациентов молодого возраста (59,0%), чем у больных среднего, пожилого

и старческого возраста, что вероятно связано с более активным проведением медицинских осмотров среди данной группы населения (табл. 1). Однако диагностирование IIIA и IIIB стадии рака лёгкого у больных всех возрастных групп было одинаковым. Преобладание плоскоклеточного рака наблюдалось у больных во всех группах, однако, с возрастом доля его увеличивалась (56,6%, 54,8%, 62,4% соответственно).

Таблица 1

### Стадия TNM в возрастных группах

pTNM	Возраст					
	Молодой		Средний		Пожилой	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Стадия IA	23	27,7±4,9	84	21,0±2,0	38	21,0±3,0
Стадия IА	26	31,3±5,1	131	32,8±2,3	58	32,0±3,4
Стадия IIA	1	1,2±1,1	20	5,0±1,0	9	5,0±1,6
Стадия IIВ	11	13,3±3,7	57	14,3±1,7	29	16,0±2,7
Стадия IIIA	18	21,7±4,5	86	21,5±2,1	39	21,5±3,1
Стадия IIIB	4	4,8±2,3	22	5,5±1,1	8	4,4±1,5
Всего	83	12,5±1,3	400	60,2±1,9	181	27,3±1,7

Среди молодых пациентов аденокарцинома встречалась чаще, чем в других возрастных группах (табл. 2). Доля аденокарциномы с увеличением возраста уменьшалась (41,0%, 34,2%, 28,2% соответственно).

Крупноклеточный рак в молодом возрасте не встречался. Частота встречаемости диморфного рака существенно не отличалась в возрастных категориях.

Распределение больных по объёму выполненного оперативного вмешательства представлено в табл. 3. В группе больных молодого возраста органосохраняющих операций было выполнено больше (41,0%), чем в среднем и пожилом возрасте (36,5% и 27,6%). В среднем и пожилом возрасте преобладали резекции лёгкого (63,5% и 72,4%).

Описательные статистики представлены абсолютными значениями, процентными долями и стандартной ошибкой доли. Сравнение между группами осуществлялось с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ).

Таблица 2

**Типы гистологических форм рака  
в исследуемых возрастных группах**

Структура опухоли	Возраст			Всего
	Молодой	Средний	Пожилой	
Плоскоклеточный рак	47 (56,6±5,4%)	219 (54,8±2,5%)	113 (62,4±3,6%)	379 (57,1±1,9%)
Аденокарцинома	34 (41,0±5,4%)	137 (34,2±2,4%)	51 (28,2±3,3%)	222 (33,4±1,8%)
Диморфный рак	2 (3,4±1,9%)	18 (4,5±1,0%)	6 (3,3±1,3%)	26 (3,9±0,8%)
Крупноклеточный рак	-	26 (6,5±1,2%)	11 (6,1±1,7%)	37 (5,6±0,9%)
Всего	83	400	181	664

Таблица 3

**Распределение больных  
по объему оперативных вмешательств**

Объем операций	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
Лобэктомии	42 (50,6±5,5%)	216 (54,0±2,5%)	116 (64,1±3,6%)
Билобэктомии	7 (8,4±3,0%)	38 (9,5±1,5%)	15 (8,3±2,1%)
Пневмонэктомии	34 (41,0±5,4%)	146 (36,5±2,4%)	50 (27,6±3,3%)
Всего	83	400	181

Сведения о больных систематизированы в базе данных Microsoft Excel, статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS 17.0. Выживаемость рассчитывалась по методу Kaplan-Meier.

**Результаты и обсуждение**

Послеоперационная летальность у пациентов молодого возраста была меньше (1,2%), по сравнению с больными среднего (3,8%) и пожилого возраста (4,4%) ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в количестве возникших послеоперационных осложнений в возрастных группах выявлено не было (19,3%, 16,5% и 17,7% соответственно).

При изучении влияния гистологической формы опухоли на общую выживаемость среди больных разных возрастных групп отмечено, что при плоскоклеточном и диморфном раке показатели оказались идентичными. Однако при аденокарциноме отдалённые результаты в группе молодых больных оказались статистически значимо лучше, чем в других группах (рис. 1). Общая пятилетняя выживаемость при аденокарциноме составила 85,0%; 54,5% и 53,0% соответственно в группах молодого, среднего и пожилого возраста ( $p < 0,01$ ). Наши результаты расходятся с данными других исследований [3, 4, 6].

При изучении влияния объёма оперативного вмешательства на лёгком, отмечено статистически значимое увеличение трёхлетней и пятилетней выживаемости при выполнении резекции лёгкого в объёме лоб- и билобэктоми, по сравнению с таковыми показателями после

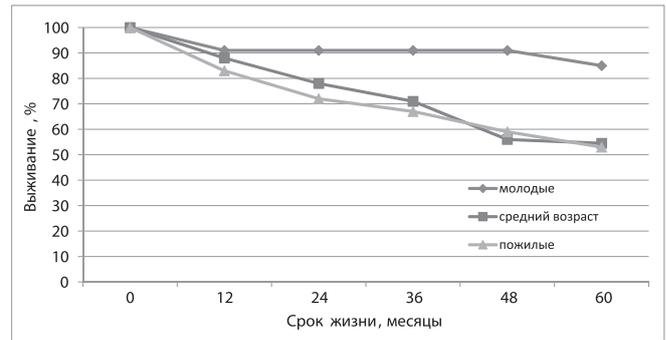


Рис. 1. Отдалённые результаты хирургического лечения больных с аденокарциномой лёгкого в зависимости от возраста.

пневмонэктомии (71% и 60%; 49% и 39% соответственно), ( $p < 0,01$ ). Конечно, на выживаемость также влияла и стадия заболевания. Однако при сравнении в группах с одинаковыми стадиями по TNM, выживаемость при резекции лёгкого также была выше, чем при пневмонэктомии. Различия в отдалённых результатах лечения пациентов молодого возраста в зависимости от объёма операции на лёгком, в сравнении с другими возрастными группами выявлено не было.

Нами проведена сравнительная оценка непосредственных и отдалённых результатов операций при раке лёгкого с различным объёмом лимфодиссекции. Мы использовали классификацию медиастинальной лимфодиссекции (P. Goldstraw):

1. Медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась.
2. Системная биопсия.
3. Систематическая лимфодиссекция (ипсилатеральная радикальная лимфодиссекция — 1-10 группы лимфоузлов по классификации T.Naruke).
4. Двусторонняя (ипси- и контралатеральная) лимфодиссекция.

В нашем исследовании выполнялись первые три варианта лимфодиссекции. Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространённостью опухоли. Пятилетняя общая кумулятивная выживаемость после операций с систематической лимфодиссекцией составила 60%, а после других вариантов — 47-48%. Медиана выживаемости после операций с систематической лимфодиссекцией была 87 месяцев. Тогда как медиана выживаемости при системной биопсии была 54 месяца, а при отсутствии таковой — 49 месяцев. В отличие от данных R. J. Cerfolio et al. [5], при сравнении общей 5-летней выживаемости, последняя была статистически значимо выше во всех возрастных группах после выполнения систематической лимфодиссекции. В табл. 4 приведены отдалённые результаты лечения больных с систематической лимфодиссекцией.

В группе больных молодого возраста отдалённые результаты при систематической лимфодиссекции были лучше во всех стадиях в отличие от других возрастных групп ( $p < 0,05$ ). Только во II стадию заболевания разница в пятилетней выживаемости между больными молодого и пожилого возраста была статистически не значима ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

**Отдаленные пятилетние результаты хирургического лечения больных НМРЛ с выполнением систематической лимфодиссекции**

Стадия	Молодой возраст (n=36)	Средний возраст (n=209)	Пожилой возраст (n=100)
I	92±4,5%	82±2,7%	74±4,4%
II	75±7,2%	42±3,4%	69±4,6%
III	57±8,2%	29±3,1%	32±4,7%

В отличие от других исследований [7], молодой возраст влиял на исходы хирургического лечения рака лёгкого. Показатели общей 5-летней выживаемости у молодых больных оказались лучше, чем в других возрастных группах (табл. 5). В IA, IB, IIIA, IIIB стадии у пациентов молодого возраста общая выживаемость была статистически значимо выше, чем у пациентов других возрастных групп. Во IIA и IIIB стадии разница в показателях была статистически незначима из-за небольшого количества пациентов молодого возраста. В целом результаты хирургического лечения НМРЛ в молодом возрасте прогностически более благоприятные, чем в других возрастных группах.

Таким образом, среди больных НМРЛ, молодые пациенты составили 12,5%. Среди молодых пациентов аденокарцинома встречалась чаще, чем в других возрастных группах. При аденокарциноме отдалённые результаты у молодых больных оказались статистически значимо лучше. 5-летняя выживаемость при аденокарциноме составила 85%; 54,5% и 53% соответственно в группах молодого, среднего и пожилого возраста ( $p < 0,01$ ). Различий в отдалённых результатах лечения пациентов молодого возраста в зависимости от объёма операции на лёгком, в сравнении с другими возрастными группами выявлено не было. В целом 5-летняя выживаемость больных молодого возраста после хирургического лечения выше, чем в других возрастных группах 66%, 52% и 47% соответственно ( $p < 0,05$ ). 5-летняя общая выживаемость после операций с систематической лимфодиссекцией составила 60%, а после других вариантов — 47-48%. В молодом возрасте отдалённые результаты при систематической лимфодиссекции были лучше во всех стадиях в отличие от других возрастных групп. Несмотря на некоторые клинические различия, лучшие показатели результатов радикального хирургического лечения у больных молодого возраста опровергают данные о «более злокачественном» течении заболевания в молодом возрасте.

**SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER IN YOUNG PATIENTS**

A. A. Aksarin, S. M. Kopeyka

Budgetary Institution of Khanty-Mansiysk Autonomous District-Yugra «Surgut District Clinical Hospital»

**Abstract.** The article presents the results of surgical treatment of nonsmall cell lung cancer in young patients. Five-year survival in young patients with adenocarcinoma was

Таблица 5

**Отдаленные пятилетние результаты в зависимости от стадии рака легкого**

Стадия	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст
IA	87±4,4%	78±4,5%	64±7,7%
IB	74±6,5%	62±4,2%	50±6,5%
IIA	80±15,0%	59±10,9%	36±16,0%
IIB	42±14,8%	36±6,3%	64±8,9%
IIIA	54±11,7%	31±4,9%	27±7,1%
IIIB	35±19,8%	0	0
Общая выживаемость	66±5,1%	52±2,5%	47±3,7%

higher than in other age groups. Long-term results of treatment in young patients in I and III stages were better than those of middle and old age.

**Key words:** nonsmall cell lung cancer, surgery

**Литература**

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Атлас по онкологии. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — С. 181-207.
2. Состояние онкологической помощи населению Ханты-Мансийского автономного округа в 2011 году. — Ханты-Мансийск, 2011. — С. 2.
3. Полоцкий Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого (результаты, факторы прогноза и биологические особенности опухоли): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 52 с.
4. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 251 — 372.
5. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Minnich D.J. Complete Thoracic Mediastinal Lymphadenectomy Leads to a Higher Rate of Pathologically Proven N2 Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2012. — Vol. 94, № 3. — P. 902-906.
6. Hubbard M.O., Margevicius P. Fu, S., Dowlati A. et al. Five-year survival does not equal cure in non-small lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis of variables affecting 10- to 18-year survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2012. — Vol. 143, № 6. — P. 1307-1313.
7. Martini N., Rusch V.W., Bains M.S. et al. Factors influencing ten-year survival in resected stages I to IIIA non-small cell lung cancer. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1999. — Vol. 117, № 1. — P. 32-38.

**Сведения об авторах**

Аксарин Алексей Александрович — кандидат медицинских наук, руководитель клинко-диагностического центра онкологии, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница».

Адрес: 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, г. 14; тел. (3462) 527244; e-mail: alexaa1971@mail.ru.

Копейка Сергей Михайлович — врач-онколог онкологического отделения клинко-диагностического центра онкологии, Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница».

Адрес: 628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, г. 14; тел. (3462) 527244; e-mail: kopsm@yandex.ru.

# Случаи из практики



© ГАВРИЛЮК Д. В., ДЫХНО Ю. А., ХЛЕБНИКОВА Ф. Б.

УДК 616-006.81

## РЕДКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ МЕЛАНОМЫ

Д. В. Гаврилюк, Ю. А. Дыхно, Ф. Б. Хлебникова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой  
терапии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

**Резюме.** Представлен редкий случай меланомы слизистой оболочки носа, вызвавший затруднения морфологической дифференциальной диагностики.

**Ключевые слова:** меланома, слизистая оболочка, морфология, дифференциальный диагноз.

Злокачественные опухоли слизистой оболочки носа составляют 0,5% всех злокачественных новообразований человека. Они обычно развиваются на фоне хронического полипозного синусита, травм и доброкачественных опухолей, а также у лиц, контактирующих с вредными веществами (продукты нефтяной, химической, пищевой промышленности). В 80% случаев встречается плоскоклеточный рак, реже аденокарцинома, недифференцированный рак, а также неэпителиальные злокачественные опухоли – саркома, меланома, эстезионеробластома и др. Опухоли преимущественно локализируются в области среднего носового хода или средней носовой раковины и быстро прорастают в решетчатый лабиринт, придаточные пазухи, носоглотку. Иногда они распространяются в глазницу, основание черепа и лобную долю головного мозга.

Злокачественные опухоли слизистой оболочки носа характеризуются относительно редким метастазированием. Чаще поражаются лимфатические узлы подчелюстной области и верхней трети внутренней яремной вены. Нередко лимфогенное метастазирование происходит в заглоточные лимфатические узлы. Однако, из-за их глубокого расположения метастазы в этой области практически недоступны для клинического исследования, как правило, остаются нераспознанными. В противоположность этому метастазирование опухолей слизистой оболочки носа в лимфатические узлы шеи пальпаторно легко определяется. Однако, злокачественные опухоли слизистой оболочки носа дают клинически обнаруживаемые метастазы в региональные лимфатические узлы только на поздних стадиях заболевания. Обычно больные погибают от мозговых осложнений и кахексии прежде, чем произойдет генерализация опухолевого процесса.

Начальные клинические проявления напоминают затянувшийся ринит. Постепенно нарастают деформация полости носа, одностороннее нарушение носового дыхания, появляются обильные выделения из носа, которые приобретают слизисто-гнойный характер, иногда с примесью крови. Возможны носовые кровотечения, что особенно характерно для сарком.

Диагноз устанавливают на основании рино-фарингоскопии (опухоль имеет вид бугристо-изъязвленного инфильтрата или полипа серо-синюшного цвета), результатов цито-гистологического исследования материала, полученного при аспирационной и эксцизионной биопсии. Для уточнения локализации и распространения опухоли используют рентгеноконтрастное исследование лицевого скелета, компьютерную томографию [1].

Меланома слизистой оболочки носа может встречаться как первичная опухоль или как метастаз меланомы кожи, что бывает исключительно редко. Преимущественной ее локализацией является преддверие носа, однако известны случаи меланомы латеральной стенки, носовой перегородки и ольфакторной области. Большинство случаев относится к лицам пожилого возраста. Клиническое течение меланомы – злокачественное, прогноз – неблагоприятный. Большинство меланом мало радиочувствительны. Рецидивы протекают более злокачественно по сравнению с первичным процессом. Часто встречается веретенчатый и эпителиоподобный тип меланомы. Описаны беспигментные варианты опухоли, источником развития которых являются эпидермальные меланомы преддверия носа и ольфакторный эпителий [2].

Приводим редкое наблюдение злокачественной меланомы ассоциированной со слизистой оболочкой носа.

**Больная М. 59 лет** поступила в отделение опухолей головы и шеи Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (КККОД) 19.02. 2011 г. с жалобами на нарушение носового дыхания, кровянистые выделения из левой половины носа, боли в подглазничной области. Диагноз при поступлении: опухоль левой верхнечелюстной пазухи.

**Anamnesis morbi:** в декабре 2010 г. обратилась в Центральную районную больницу Нижне-Ингашского района Красноярского края с жалобами на нарушение носового дыхания и болезненные ощущения в левой подглазничной области. В течение последнего месяца появились кровянистые выделения из левой половины носа, которые 3 раза проявлялись в виде кратковременных профузных кровотечений. За медицинской помощью не обращалась,

кровотечения останавливались самостоятельно. Также усилились боли в левой половине лица и практически прекратилось носовое дыхание слева. Осмотрена оториноларингологом по месту жительства 06.12.2010 г. и направлена в КККОД с диагнозом: заболевание костей лица.

*Status localis:* в области верхней челюсти слева незначительная асимметрия лица. При передней риноскопии в преддверии левого носового хода на расстоянии 1-3 см имеется опухоль ярко красного цвета без четких границ, обтурирующая левый носовой ход, при контакте интенсивно кровоточит. Биопсия опухоли не проводилась по причине угрозы профузного кровотечения.

Компьютерная томография верхней челюсти (19.02.2011 г.): гайморовая пазуха, носовой ход, носоглотка и решетчатый лабиринт слева заполнены тканевым компонентом однородной структуры. Частично разрушена медиальная стенка левой верхнечелюстной пазухи.

01.03.2011 г. Операция: диагностическая гайморотомия по Кадвелл-Люку. После рассечения переходной складки слизистой оболочки рта слева скелетирована передняя стенка гайморовой пазухи, произведена ее трепанация. Верхнечелюстная пазуха свободна от опухолевого роста, костная структура медиальной стенки размягчена, слизистая оболочка не изменена. При ревизии левого носового хода обнаружена опухоль без четких границ эластической консистенции с плотными участками, переходящая на носоглотку. Попытка удаления опухоли оказалась невозможной из-за распространенности процесса. Произведена биопсия опухоли. Создано соустье между гайморовой пазухой и полостью носа. Послеоперационный период протекал без осложнений, тампонада удалена на вторые сутки.

Макроскопически: полиповидная опухоль ярко красного цвета, повышенной кровоточивости. Микроскопическая картина: опухолевая ткань представлена солидными пластами клеток средних размеров с небольшим округлым центрально расположенным ядром и узкой полоской слабо эозинофильной цитоплазмой. В отдельных фрагментах определяется покровный эпителий, представленный многоядным плоским эпителием с единичной роговой жемчужиной. Под эпителием имеется рост опухолевой ткани описанной выше, отмечается умеренное количество пигмента темно-коричневого цвета, умеренное количество сосудов типа синусоидов. Гистологическое заключение (№11770-81): злокачественная опухоль трудно дифференцируется между лимфомой и недифференцированным раком, рекомендовано иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Результаты ИГХ (№52 от 16.03.2011 г.): опухолевые клетки интенсивно мембранно и цитоплазматически экспрессируют Vimentin (100%), цитоплазматически S-100 (100%), Melan-A (90%), ядерно HMV-45 (90%), Tyrosinase (40%), очагово мембранно CD 99. Пролiferативная активность опухолевых клеток по ядерному белку Ki-67 умеренная до 30%. Немногочисленные дискретно распределенные лимфоидные клетки экспрессируют мембранно CD 45RP, CD 3 (Пан-Т клеточный антиген) и CD 20 (Пан-В клеточный антиген), ядерно PAX5. Опухолевые клетки не экспрессируют PCK.

Заключение (24.03.2011 г.): иммунофенотип опухолевых клеток с учетом гистологической картины соответствует злокачественной меланоме ассоциированной со слизистой оболочкой (Mucosal malignant melanoma). [ICD-O Code: 8720/3].

По данным обзорной рентгенографии грудной клетки, скинтиграфии костей скелета и ультразвукового исследования органов брюшной полости данных за отдаленные метастазы не выявлено.

*Заключительный диагноз:* меланомы слизистой оболочки носа III стадии.

04.04.2011 г. выполнена контрольная рентгенография придаточных пазух носа: пневматизация левой верхнечелюстной пазухи снижена за счет резко утолщенной до 2,0 см внутренней стенки с неровным бугристым контуром. 05.04.2011 г. на врачебной комиссии рекомендована иммунотерапия интерфероном  $\alpha 2\beta$  по 5 млн. МЕ внутримышечно через 1 день в течение 3 месяцев. 29.06.2011 г. осмотрена химиотерапевтом после 1 курса иммунотерапии, прогрессирование процесса. 30.06.2011 г. заключение врачебной комиссии: системная химиотерапия и дистанционная лучевая терапия не показаны из-за распространенности опухолевого процесса и неэффективности проводимого лечения, рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства. 05.09.2011 г. повторный осмотр пациентки: полная опухолевая обтурация левой половины носа, носовое кровотечение. Рекомендована посиндромная терапия.

*Цель сообщения:* представлен редкий случай меланомы слизистой оболочки носа и показана важность ИГХ-исследования в верификации злокачественной опухоли.

#### A RARE CASE OF MELANOMA LOCATION

D. V. Gavrilyuk, Y. A. Dykhno, F. B. Khlebnikova  
Krasnoyarsk state medical university  
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Is given a rare case of melanoma of the nasal mucous membrane, which caused difficulties in morphological differential diagnosis.

**Key words:** melanoma, mucous membrane, morphology, differential diagnosis.

#### Литература

1. [http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_medicine](http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine)
2. <http://meduniver.com/Medical/gistologia>

#### Сведения об авторах

Гаврилюк Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2671715; e-mail: gavrilyukdv@mail.ru.

Дыхно Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2671715; e-mail: onko@krasgma.ru.

Хлебникова Фаина Борисовна – ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2671715; e-mail: onko@krasgma.ru.

© ЕГОРОВА А. Т., МАЙСЕЕНКО Д. А., ГЛЕБОВА Т. К.

УДК 616 – 006. 441:618. 3

## АНАПЛАСТИЧЕСКАЯ КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

А. Т. Егорова, Д. А. Майсеенко, Т. К. Глебова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства и гинекологии  
ИПО, зав. д. м. н., проф. А. Т. Егорова.

**Резюме.** Представлен клинический случай анапластической крупноклеточной лимфомы (НХЛ) у беременной женщины с летальным исходом. Данная патология у беременных встречается редко и представляет большие трудности для верификации диагноза, как у врачей акушеров - гинекологов, так и у врачей онкогематологов. Отсутствие патогномичных симптомов при возникновении лимфом на фоне беременности часто распознается в запущенной стадии и служит причиной неблагоприятного исхода.

**Ключевые слова:** беременность, неходжкинская лимфома.

В России неходжкинские лимфомы (НХЛ) составляют 2,6% всех злокачественных опухолей, занимая пятое место среди наиболее часто встречающихся опухолей у женщин (после рака молочной железы, лёгких, кишечника, прямой кишки, а также матки). В западных странах за последние 20 лет растёт частота НХЛ, что связано с их ассоциацией с ВИЧ-инфекцией. В литературе описано 110 случаев сочетания беременности с НХЛ [2, 3, 4].

Анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей лимфоидной природы. Научный интерес к АККЛ обусловлен редкой частотой заболеваемости, многообразием клинических проявлений, отсутствием четких дифференциально-диагностических критериев различных вариантов АККЛ и единого стандарта терапевтических подходов. В литературе широко обсуждается вопрос о насущной необходимости детального изучения этой категории лимфом с учетом клинических и прогностических особенностей [1].

Следует отметить, что беременность препятствует полноценному обследованию, а именно топографическому описанию болезни при впервые диагностируемой лимфоме, в связи с тем, что некоторые дополнительные исследования инвазивны или потенциально тератогенны. Важно отметить, что диагностика лимфом может быть запоздалой в связи с похожестью симптомов, характерных для беременности (утомляемость, тошнота и рвота, потеря веса, боли в животе) и заканчиваться летальным исходом [2]. Распространенной ошибкой клиницистов при обнаружении увеличенных лимфатических узлов у беременной женщины является отказ от морфологической верификации диагноза посредством пунктата или биоптата, взятого из опухоли и как следствие запоздалым началом терапии.

Все вышесказанное позволяет считать, что сочетание анапластических крупноклеточных лимфом с беременностью, с учетом иммуноморфологических особенностей опухолевых клеток в сопоставлении с клиническими данными представляется не только актуальным, но и представляет

важное не только научное, но и практическое значение для онкогематологов, акушеров-гинекологов и смежных специалистов. В связи с этим, в данном сообщении мы приводим описание нашего клинического случая анапластической крупноклеточной лимфомы у беременной женщины.

*Беременная К. А. Н., 24 лет*, была взята на учет в женскую консультацию г. Норильска 11.11.2011 г. в сроке гестации 18-19 недель.

Из соматического анамнеза выяснено, что женщина страдала атопическим дерматитом с детства, в 2006 году, за год наблюдалось трехкратное обострение заболевания, по поводу которого она находилась на стационарном лечении. С 2005-2008 гг. наблюдались ежегодные обострения ОРВИ по четыре, шесть раз в году. В 2008 году двукратное обострение лакунарной ангины, с осложненным течением, в связи, с чем проводилось амбулаторное лечение.

При анализе репродуктивного анамнеза установлено, что у больной было две беременности, одна из которых закончилась медицинским абортom в 2005 году, а вторая – срочными родами в 2008 году с рождением живого, доношенного новорожденного.

Настоящая беременность протекала на фоне латентной (неактивной стадии цитомегаловирусной инфекции) и хламидиоза. При взятии на учет беременная жалоб не предъявляла. Женскую консультацию посещала регулярно, общее количество посещений составило – 12 раз, однако беременная была обследована не полностью. Первый осмотр терапевта был выполнен лишь в 33 недели беременности, а учитывая отягощенный соматический анамнез по заболеваниям кожи и респираторного тракта, беременная должна быть осмотрена отоларингологом и дерматологом, с возможным проведением дополнительного обследования.

Последнее флюорографическое исследование женщина проходила в 2010 году и судить о ее информативности в 2012 году нет оснований. В общем анализе крови при первой явке – СОЭ 20 мм/ч, с постепенным увеличением СОЭ до 40 мм/ч в последующих анализах крови, при этом

количество лейкоцитов не нарастало (характерные для опухолевого процесса «ножницы»), биохимические анализы крови и общий анализ мочи в пределах физиологической нормы.

В марте 2012 года с увеличением срока беременности в 35-36 недель появились клинические признаки опухоли средостения: слабость, сухой кашель, усиливающийся в горизонтальном положении, беременная не могла спать, занимала вынужденное положение в постели. После осмотра беременной терапевтом женской консультации был выставлен диагноз: «ОРВИ. Дискинезия трахеобронхиального дерева на фоне беременности» (от 26.03.12 г.). На следующий день беременная вынуждена была вызвать скорую помощь в связи с ухудшением состояния. И вновь ошибка в диагнозе «ОРВИ, межреберная невралгия». К концу марта 2012 года кашель настолько усилился, что больная вынуждена спать сидя.

При очередной явке в женскую консультацию, терапевт с целью исключения возможного сдавления трахеи патологически увеличенной щитовидной железой, направляет беременную на ультразвуковое исследование. 06.04.12 г. — проведено УЗИ щитовидной железы и выявлены ультразвуковые признаки загрудинного зоба. Беременную консультирует эндокринолог и выставляет диагноз: «Узловой зоб I степени», хотя по заключению врача — функциональной диагностики имелось увеличение размеров щитовидной железы и преимущественно загрудинное расположение. 12.04.12 г. — беременную осматривает заведующий терапевтическим отделением МБУЗ «Городская больница № 1», при осмотре отмечает деформацию шеи, пальпируются увеличенные периферические лимфатические узлы. Для исключения патологического процесса легких и органов средостения была выполнена рентгенография, на которой выявлено образование в средостении.

12.04.12 г. — после осмотра заведующей женской консультацией, учитывая тяжесть состояния, беременная госпитализируется в МБУЗ «Городская больница № 1», где учитывая жалобы беременной на сухой кашель в течение длительного времени, клинические признаки — деформация шеи, увеличение лимфатических узлов и данные рентгенологического обследования был выставлен диагноз: «Новообразование средостения (тимомы, лимфома?) со сдавливанием органов грудной клетки. Дыхательная недостаточность».

По заключению консилиума врачей «ГБ № 1» состояние больной расценено как, средней степени тяжести, имеется дыхательная недостаточность. Положение вынужденное — сидит, шея деформирована справа за счет правой доли щитовидной железы(?), (напомним: за шесть дней до этого описания установлен диагноз «Зоб I степени»), периферические лимфатические узлы уплотнены и увеличены.

В стационаре повторно выполнена рентгенография легких с описанием R - картины: в верхнем, среднем и нижнем средостении больше справа опухолевое образование с полициклическим четким контуром.

Выполнено УЗИ щитовидной железы — повторно: щитовидная железа не увеличена и не имеет никаких связей с опухолью переднего средостения. Таким образом, диагноз опухоли переднего средостения не вызывает сомнения.

Что требуется сделать в данном случае? Прервать беременность, верифицировать опухоль, начать лечение: химиотерапия не менее 6 курсов, затем хирургическое лечение — удалить опухоль полностью или частично, тем самым устранить дыхательную недостаточность.

Учитывая доношенную беременность консилиум врачей «ГБ № 1» — решает выполнить экстренную родоразрешающую операцию — кесарево сечение. 12.04.12 г. путем операции кесарева сечения был извлечен живой плод, массой — 3700 г., без асфиксии. В послеоперационном периоде несмотря на установленный диагноз опухоли средостения, не проводится биопсия (аспирационная и эксцизионная) увеличенного лимфатического узла, чрезкожная пункция или парастеральная медиастинотомия для верификации опухоли.

С невыявленным диагнозом опухоли средостения в крайне тяжелом состоянии из МБУЗ «ГБ № 1» — высококвалифицированного многопрофильного учреждения г. Норильска, родильница переводится на вторые сутки (14.04.12 г.) в отделение реанимации и интенсивной терапии МБУЗ «ККБ № 1» г. Красноярск. После стабилизации состояния 24.04.12 г. была выполнена правосторонняя торакотомия, биопсия опухоли под интубационным наркозом. В первые сутки послеоперационного периода 25.04.12 г. из-за выраженной дыхательной недостаточности наложена трахеостома. Родильнице проведен один курс ПХТ R-СНОР (28.04.12 г.). Операция осложнилась пневмотораксом, эмпиемой плевры, пневмонией правого легкого. Плевральная полость 08.05.12 г. дренирована. Смерть родильницы наступила 08.05.12 г.

#### *Патологоанатомический диагноз:*

Основное: анапластическая крупноклеточная лимфома AZK-негативная у беременной при сроке гестации 39 недель

Осложнение: синдром сдавления верхней полой вены. Курс ПХТ R-СНОР. Массивные некрозы опухолевой ткани. Миелотоксический агранулоцитоз тяжелой степени тяжести. Пневмоторакс справа, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Отек легких. Отек головного мозга.

Таким образом, в представленном нами клиническом случае своевременная диагностика основной соматической патологии, досрочное родоразрешение в 34 недели беременности и проведение химиотерапии возможно предотвратили бы фатальный исход.

### **ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA IN PREGNANT WOMAN**

A. T. Egorova, D. A. Maiseenko, T. K. Glebova  
Krasnoyarsk state medical university  
named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** Here is presented a case of anaplastic large cell lymphoma in a pregnant woman with a fatal outcome. This pathology in pregnancy is rare and it is very difficult to verify

the diagnosis, as at the obstetricians - gynecologists so at the doctors - oncohematologists. The absence of pathognomonic symptoms in case of lymphoma on the base of pregnancy often detected at an advanced stage and is a cause of poor outcome.

**Key words:** pregnancy, non-Hodgkin's lymphoma.

### Литература

1. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М.А. Волковой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.
2. Шмаков Р.Г. Беременность и лимфомы: тактика ведения беременности, принципы диагностики и лечения // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 3. — С. 86-92
3. Шмаков Р.Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 46 с.

4. Шмаков, Р. Г., Демина Е. А. Тактика ведения беременности при лимфомах // Практическая онкология. — 2009. — № 4. — С. 228-236.

### Сведения об авторах

Егорова Антонина Тимофеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2360621.

Маисеенко Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2360621; e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru.

Глебова Татьяна Константиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2360621; e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru.

© ВИННИК Ю. С., КОЧЕТОВА Л. В., ЗЮЗЮКИНА А. В., ВДОВЕНКО П. А., БИЧУРИНА Т. Б., КРУТИКОВА Л. Ю.  
УДК 616.341-006.6-089

## ТОТАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ТОНКОЙ КИШКИ ЛЕЙОМИОСАРКОМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЕ ТОНКОКИШЕЧНОЙ ИНВАГИНАЦИЕЙ

Ю. С. Винник<sup>1</sup>, Л. В. Кочетова<sup>1</sup>, А. В. Зюзюкина<sup>1</sup>, П. А. Вдовенко<sup>2</sup>, Т. Б. Бичурина<sup>3</sup>, Л. Ю. Крутикова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра общей хирургии, зав. — д. м. н., проф. Ю. С. Винник; <sup>2</sup> КГБУЗ МБУЗ ГК больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича, гл. врач — А. Б. Коган; <sup>3</sup> ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, и. о. директора — д. м. н., проф. С. В. Смирнова.

**Резюме.** В статье представлен клинический случай тонкокишечной инвагинации, обусловленной тотальным поражением тонкой кишки лейомиосаркомой в виде множественных опухолевидных образований разного диаметра с экзофитным ростом.

**Ключевые слова:** острая кишечная непроходимость, лейомиосаркома, инвагинация.

Опухоли тонкой кишки встречаются относительно редко. Частота рака тонкой кишки колеблется в пределах 0,06-4% среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта [2]. Опухоли могут исходить из любой ткани стенки тонкой кишки [1]. Наиболее часто их морфологическая структура соответствует аденокарциноме (46,2%) и саркоме (42%) [1]. Средний возраст больных с доброкачественными опухолями составил 62 года, со злокачественными — 57 лет (возрастные колебания от 1 года до 84 лет) [3].

Патогномоничных симптомов при опухолях тонкой кишки, к сожалению, нет. Обычно больные госпитализируются в экстренном порядке с одним из осложнений этого заболевания — кишечной непроходимостью, кровотечением или перфорацией. На начальных стадиях заболевания непроходимость обусловлена инвагинацией кишки, на поздних — obturацией просвета кишки опухолью [2].

Редкий вариант поражения тонкой кишки лейомиосаркомой иллюстрирует представленный клинический случай.

Больная Г., 49 лет история болезни № 4413/30 была доставлена бригадой скорой медицинской помощи

в приемный покой клиники общей хирургии в 02 часа 10 минут 9 декабря 2010 года с жалобами на боль в верхней половине живота, выраженную слабость, недомогание, тошноту. Указанные жалобы появились 08.12.2010 года около 10 часов утра, лекарственные препараты не принимала. С диагнозом острый панкреатит больная была госпитализирована в хирургическое отделение МБУЗ ГБ№ 1 города Красноярска. В анализе крови: Hb-82 г/л; эритроциты —  $4,28 \cdot 10^{12}/л$ ; цветной показатель — 0,57; лейкоциты —  $13,0 \cdot 10^9/л$ ; в лейкоцитарной формуле палочко-ядерный лейкоцитоз до 7%; СОЭ — 68 мм/час; в биохимических анализах крови патологии не выявлено.

Из анамнестических данных выяснено, что слабость, недомогание, повышенная утомляемость впервые появились летом 2010 года. В августе того же года присоединилась лихорадка с ознобами и проливными потами. Клинически и рентгенологически диагностирована пневмония. Лечение в условиях стационара с положительной клинической и рентгенологической динамикой, однако, сохранялась субфебрильная температура и умеренная анемия.

При ЭХО-КГ были выявлены вегетации на митральном клапане. Поставлен диагноз – первичный инфекционный эндокардит. Госпитализирована в ревматологическое отделение. При дальнейшем обследовании обнаружена опухоль в левом предсердии.

8 декабря 2010 года выписана из ревматологического отделения ГКБ № 20 имени И. С. Берзона г. Красноярска и направлена на оперативное лечение в Новосибирский НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина.

13 декабря 2010 года появилось вздутие живота, симптомов раздражения брюшины и шума «плеска» не было. На обзорном снимке брюшной полости выявлена R-картина кишечной непроходимости. Было решено, что кишечная непроходимость является динамической на фоне основного заболевания. Консервативное лечение продолжили с положительным эффектом. Стали отходить газы, был стул. Однако вздутие живота сохранялось, усилился болевой синдром. Принято решение о необходимости оперативного лечения.

При ревизии органов брюшной полости обнаружен серозный выпот в объеме 500 мл и тонко-тонкокишечная инвагинация на расстоянии 40 см от связки Трейтца (рис. 1), при пальпации кишки на всем протяжении определялись образования мягко-эластической консистенции, разного диаметра.



Рис. 1. Тонко-тонкокишечная инвагинация.

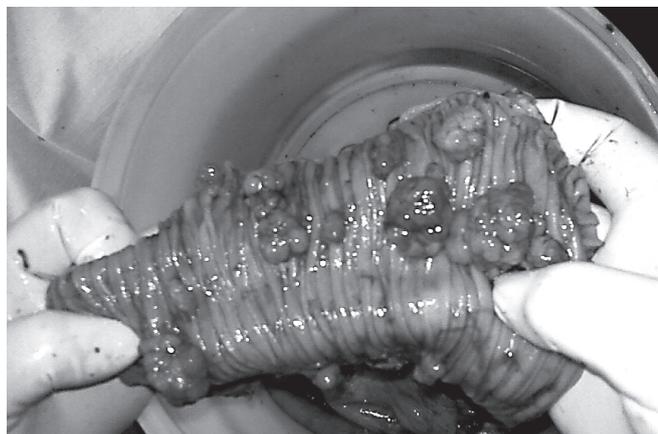


Рис. 2. Макропрепарат тонкой кишки.

Выполнена субтотальная резекция тонкой кишки с наложением дуоденоилеоанастомоза «бок в бок», назоинтестинальная интубация тонкой кишки, дренирование брюшной полости. Послеоперационный диагноз: тотальное поражение тонкой кишки множественными опухолевидными образованиями. Острая obturационная тонкокишечная непроходимость.

На разрезе макроскопически определялись множественные опухолевидные образования разного диаметра на всем протяжении резецированного фрагмента с экзофитным ростом (рис. 2).

При микроскопическом исследовании в стенке тонкой кишки выявлена опухолевая ткань, представленная атипичными вытянутой формы клетками, с выраженным полиморфизмом, анизохромией, с высокой митотической активностью, видны крупные многоядерные клетки (рис. 3).

Опухоль с изъязвлениями, фокусами некрозов, прорастает в подслизистый слой (рис. 4). В концевых отделах удаленной кишки микроскопически опухолевого роста не обнаружено.

Пациентка выписана на 18-е сутки в удовлетворительном состоянии. Осмотрена весной 2012 года, находится под динамическим наблюдением у онколога. Жалоб не предъявляет.



Рис. 3. Лейомиосаркома. Окраска гематоксилин-эозином (x 400).

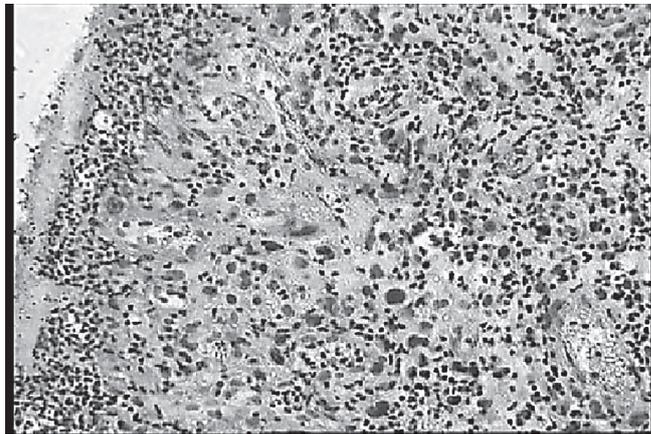


Рис. 4. Лейомиосаркома. Окраска гематоксилин-эозином (x 200).

Сообщения об опухолях тонкой кишки, как правило, касаются ограниченного числа наблюдений. Поэтому каждый случай этой патологии представляет интерес, как в диагностическом, так и в лечебном плане.

**TOTAL DAMAGE OF THE SMALL INTESTINE  
BY LEIOMYOSARCOMA COMPLICATED  
BY SMALL BOWEL INTUSSUSCEPTION**

Yu. S. Vinnik<sup>1</sup>, L. V. Kochetova<sup>1</sup>, A. V. Zyuzukina<sup>1</sup>,  
P. A. Vdovenko<sup>2</sup>, T. B. Bichurina<sup>3</sup>, L. Yu. Krutikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yusenetsky; <sup>2</sup>City hospital № 6, Krasnoyarsk; <sup>3</sup>Scientific research institute of medical problems of the North, Siberian department of the Russian Academy of Medical Sciences

**Abstract.** The article presents a case of small bowel intussusception caused by a total lesion of the small intestine by leiomyosarcoma as multiple tumor formations of different diameters with exophytic growth.

**Key words:** acute intestinal obstruction, leiomyosarcoma, intussusception.

**Литература**

- Куликов В. В., Гржимоловский А. В. Опухоли тонкой кишки // Хирургия. — 2008. — № 5. — С. 65-69.
- Смаков Г., Эктов П., Куницкий Ю. Доброкачественные и злокачественные опухоли тонкой кишки // Врач. — 2000. — № 4. — С. 23-24.

3. Шевченко Ю. Л., Стойко Ю. М., Левчук А. Л. Современные возможности диагностики и хирургического лечения опухолей тонкой кишки // Вестник хирургии. — 2010. — № 5. — С. 45-51.

**Сведения об авторах**

Винник Юрий Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2201909, e-mail: sur-com@yandex.ru.

Кочетова Людмила Викторовна — кандидат медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2125394, e-mail: DissovetKrasGMU@bk.ru.

Зюзюкина Алена Владимировна — ассистент кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2487971, e-mail: alena-vz@mail.ru.

Вдовенко Петр Александрович — кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения МБУЗ ГКБСМП имени Н. С. Карповича.

Адрес: 660062, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17; тел. 8(391)2469433, e-mail: vdovenko-pa@mail.ru.

Бичурин Татьяна Борисовна — старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391)2125363, e-mail: bichurin@nib@mail.ru.

Крутикова Леся Юрьевна — заместитель главного врача по организационно-методической работе ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, заочный аспирант кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3г; тел. 8(391)2280672, e-mail: krasgma@inbox.ru.

## Менеджмент и здравоохранение



© ХАРЬКОВ Е. И., ДАВЫДОВ Е. Л.

УДК 616.12-008.-614.253:612.67

### ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБМЕНА МЕЖДУ ПАЦИЕНТАМИ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ

Е. И. Харьков, Е. Л. Давыдов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. — д. м. н., проф. Е. И. Харьков.

**Резюме.** В статье приведены данные об особенностях получения медицинской информации и трудностях ее восприятия пациентами пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. Обсуждаются причины непонимания данной информации в зависимости от возраста и пола больных. Большинство пациентов в пожилом и старческом возрасте получают информацию от медицинских работников. Около половины респондентов не удовлетворены объемом и качеством получаемой информации.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, медицинская информация.

Планирование, осуществление и контроль эффективности профилактических мероприятий могут быть действенными, если учитывать информированность населения

по вопросам, связанным со здоровьем [3]. По мнению многих исследователей, занимающихся проблемами общественного здоровья населения, мероприятия по вторичной

профилактике хронических неинфекционных заболеваний необходимо начинать с повышения уровня знаний населения по этой проблеме [1]. Общеизвестно что позитивные изменения образа жизни и окружающей среды произойдут быстрее, если население хорошо информировано о потенциальных возможностях профилактики неинфекционных заболеваний. Для этого необходимо знать, как различные группы населения, в том числе и лица старших возрастных групп, воспринимают проблемы охраны здоровья и каковы наиболее эффективные пути доведения информации об укреплении здоровья до этих групп [2, 5].

Сочетание показателей информированности о своем здоровье с показателями самооценки, удовлетворенности здоровьем, а также ответственности за свое здоровье и отношения к профилактическим мероприятиям может составить базовый комплекс позитивных показателей для выявления оптимальных направлений с целью эффективного воздействия на состояние здоровья различных групп населения [1].

Цель исследования: оценить источники медицинской информации, получаемой пациентами старших возрастных групп с артериальной гипертонией (АГ) и препятствия, возникающие при понимании данного информационного воздействия.

### Материалы и методы

Нами были обследованы 426 пациентов в возрасте 45-89 лет, имеющие систоло-диастолическую (СДАГ) или изолированную систолическую артериальную гипертонию (ИСАГ). Обследовано 426 больных АГ II – III стадии (по рекомендациям ВНОК – 20010 и ESH/ESC – 2009), имеющие как систоло-диастолическую (СДАГ), так и изолированную систолическую артериальную гипертонию (ИСАГ). В первую группу вошли 211 лиц пожилого возраста (60-74 года – по классификации ВОЗ (1963 г.), из них 76 мужчин (средний возраст – 67,08; 95% доверительный интервал (ДИ) (66,07 – 69,09)) и 135 женщин (средний возраст – 67,39; ДИ (66,66 – 68,11)). Вторая группа состояла из 107 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) – 46 мужчин (средний возраст – 81,35; ДИ (80,20 – 80,50)) и 61 женщина (средний возраст – 79,49; ДИ (78,53 – 80,46)). Группу сравнения составили 108 больных (45-59 лет) – 44 мужчины (средний возраст – 53,70; ДИ (52,54 – 53,87)) и 61 женщина (средний возраст – 53,57; ДИ (53,02 – 54,52)).

Для проведения исследования был разработан оригинальный опросник, включающий, в том числе, блок вопросов по оценке качества медицинской помощи (в этот «кейс» была включена часть вопросов, представленных А. В. Решетниковым [4]).

Таблица 1

### Источник получения медицинской информации (n (%))

ГРУППА	П (n=211)		С (n=107)		Ср (n=108)	
	М (n=77)	Ж (n=134)	М (n=45)	Ж (n=62)	М (n=44)	Ж (n=64)
Источник:						
От медицинских работников	52 (67,5±5,3) p <sup>1,2</sup> =0,040* p=0,305	81 (60,4±4,2) p <sup>1,2</sup> =0,061	38 (84,4±5,4) p <sup>2,3</sup> =0,008* p=0,203	46 (74,2±5,6) p <sup>2,3</sup> =0,112	26 (59,1±7,4) p <sup>1,3</sup> =0,351 p=0,847	39 (60,9±6,1) p <sup>1,3</sup> =0,947
Из информационных объявлений в поликлинике	5 (6,5±2,8) p <sup>1,2</sup> =0,105 p=0,156	17 (12,7±2,9) p <sup>1,2</sup> =0,347	7 (15,6±5,4) p <sup>2,3</sup> =0,192 p=0,765	11 (17,7±4,8) p <sup>2,3</sup> =0,411	3 (6,8±3,8) p <sup>1,3</sup> =0,945 p=0,337	8 (12,5±4,1) p <sup>1,3</sup> =0,971
От знакомых и родственников	17 (22,1±4,7) p <sup>1,2</sup> =0,566 p=0,958	30 (22,4±3,6) p <sup>1,2</sup> =0,031*	12 (26,7±6,6) p <sup>2,3</sup> =0,857 p=0,256	23 (37,1±6,1) p <sup>2,3</sup> =0,142	11 (25,0±6,5) p <sup>1,3</sup> =0,714 p=1,000	16 (25,0±5,4) p <sup>1,3</sup> =0,683
Из научно-популярной литературы	6 (7,8±3,1) p <sup>1,2</sup> =0,819 p=0,272	17 (12,7±2,9) p <sup>1,2</sup> =0,966	3 (6,7±3,7) p <sup>2,3</sup> =0,439 p=0,294	8 (12,9±4,3) p <sup>2,3</sup> =0,348	5 (11,4±4,8) p <sup>1,3</sup> =0,511 p=0,532	5 (7,8±3,4) p <sup>1,3</sup> =0,307
Периодических изданий, по радио, по телевизору,	17 (22,1±4,7) p <sup>1,2</sup> =0,173 p=0,029*	49 (36,6±4,2) p <sup>1,2</sup> =0,351	15 (33,3±7,0) p <sup>2,3</sup> =0,387 p=0,285	27 (43,5±6,3) p <sup>2,3</sup> =0,009*	11 (25,0±6,5) p <sup>1,3</sup> =0,714 p=0,705	14 (21,9±5,2) p <sup>1,3</sup> =0,038*
Через Интернет	3 (3,9±2,2) p <sup>1,2</sup> =0,616 p=0,722	4 (3,0±1,5) p <sup>1,2</sup> =0,571	1 (2,2±2,2) p <sup>2,3</sup> =0,006* p=0,818	1 (1,6±1,6) p <sup>2,3</sup> =0,002*	9 (20,5±6,1) p <sup>1,3</sup> =0,003* p=0,826	12 (18,8±4,9) p <sup>1,3</sup> =0,0001*
Другое	1 (1,3±1,3) p <sup>1,2</sup> =0,443 p=0,909	2 (1,5±1,1) p <sup>1,2</sup> =0,334	0 (0±0) p <sup>2,3</sup> =0,148 p=1,000	0 (0±0) p <sup>2,3</sup> =1,000	2 (4,5±3,1) p <sup>1,3</sup> =0,269 p=0,085	0 (0±0) p <sup>1,3</sup> =0,326
Не получаю	1 (1,3±1,3) p <sup>1,2</sup> =0,443 p=0,690	1 (0,7±0,7) p <sup>1,2</sup> =0,575	0 (0±0) p <sup>2,3</sup> =0,148 p=0,392	1 (1,6±1,6) p <sup>2,3</sup> =0,982	2 (4,5±3,1) p <sup>1,3</sup> =0,269 p=0,354	1 (1,6±1,6) p <sup>1,3</sup> =0,591

Примечание: n – количество единиц наблюдения; П – пожилой возраст; С – старческий возраст; Ср – группа сравнения; М – мужчины, Ж – женщины. p<sup>1,2</sup>, p<sup>2,3</sup>, p<sup>1,3</sup> – уровень значимости отличий между группами у лиц одного пола; p – уровень значимости отличий внутри группы по полу, \* – p < 0,05.

Результаты исследований вносились в протоколы и в базу данных. Для статистической обработки данных использовали программу SPSS v.19, разработанную в Стэнфордском университете (США).

Описательные статистики представлены для количественных признаков средними величинами и (95%) доверительными интервалами (ДИ), для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок.

Проверка нормальности распределения количественных переменных осуществлялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова.

Для определения значимости различий между количественными и ранговыми учетными признаками, при множественных сравнениях использовали критерий Краскелла-Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна-Уитни.

Для сравнения качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Пациенты с АГ могли указать несколько источников получения медицинской информации (табл. 1). Большинство пациентов получают данную информацию от медицинских работников – удельный вес такой информации составляет от  $59,1 \pm 7,4\%$  у мужчин группы сравнения до  $84,4 \pm 5,4\%$  мужчин старческого возраста. Статистически значимо чаще такую информацию этим путем получают мужчины старческого возраста, чем пожилого ( $67,5 \pm 5,3\%$ ,  $p = 0,040$ ) и группы сравнения ( $p = 0,008$ ), и с тенденцией близкой к достоверной женщины старческого возраста ( $74,2 \pm 5,6\%$ ) по сравнению с женщинами пожилого возраста  $\pm 7,4$  ( $60,4 \pm 4,2\%$ ,  $p = 0,061$ ). Высок удельный вес пациентов, которые получают данную информацию из периодических изданий, по радио и телевизору – от  $21,9 \pm 5,2\%$  женщин группы сравнения до  $43,5 \pm 6,3\%$  женщин старческого возраста.

Прослеживается выраженная тенденция, что с возрастом пациенты с АГ чаще обращаются к данному пути получения информации. Статистически значимо реже таким источником информации пользуются женщины группы сравнения, чем женщины пожилого ( $36,6 \pm 4,2\%$ ,  $p = 0,038$ ) и старческого ( $p = 0,009$ ) возрастов, женщины пожилого возраста достоверно чаще используют данный путь получения информации, чем мужчины своей возрастной группы ( $22,1 \pm 4,7\%$ ,  $p = 0,029$ ).

В то же время только незначительное количество пациентов старших возрастных с АГ групп в силу объективных причин (наличие персонального компьютера, умения им пользоваться и т.д.) получают медицинскую информацию через Интернет – от  $1,6 \pm 1,6\%$  женщин пожилого возраста до  $3,9 \pm 2,2\%$  пожилых мужчин. В то же время среди пациентов группы сравнения этот путь получения информации весьма популярен ( $20,5 \pm 6,1\%$  и  $18,8 \pm 4,9\%$

соответственно), что статистически значимо выше по сравнению с пациентами пожилого ( $3,9 \pm 2,2\%$ ,  $p = 0,003$  и  $3,0 \pm 1,5\%$ ,  $p = 0,0001$ ) и старческого ( $2,2 \pm 2,2\%$ ,  $p = 0,006$  и  $1,6 \pm 1,6\%$ ,  $p = 0,002$  соответственно) возрастов. Достаточно высок удельный вес пациентов с АГ, которые получают медицинскую информацию от своих родственников и знакомых – от  $22,1 \pm 4,7\%$  мужчин пожилого возраста до  $37,1 \pm 6,1\%$  женщин старческого возраста, при этом женщины старческого возраста статистически значимо чаще используют данный канал информации, чем женщины пожилого ( $22,4 \pm 3,6\%$ ,  $p = 0,031$ ) возраста. Сопоставимым является объем получения информации пациентами с АГ из научно-популярной литературы от  $6,7 \pm 3,7\%$  у мужчин старческого возраста до  $12,9 \pm 4,3\%$  у группы пожилых женщин и информационных объявлений и санитарных бюллетеней в поликлиниках – от  $6,5 \pm 2,8\%$  в группе женщин пожилого возраста до  $15,6 \pm 5,4\%$  у мужчин старческого возраста. Другие источники получения информации (специализированная медицинская литература, участие в образовательных программах и др.) указали от  $1,3 \pm 1,3\%$  женщин пожилого возраста до  $4,5 \pm 3,1\%$  респондентов-мужчин группы сравнения (пациенты старческого возраста и женщины группы сравнения не указали данный вариант ответа). Положительным фактором можно считать, что только от  $0,7 \pm 0,7\%$  женщин пожилого возраста до  $4,5 \pm 3,1\%$  мужчин группы сравнения не получают никакой медицинской информации не из какого источника (мужчины старческого возраста не указали данный вариант ответа).

При оценке объема информации об АГ и оценке своего здоровья получаемого от медицинских работников поликлиники мужчины всех возрастных групп указали, что они получают информации ровно столько, сколько им нужно – от  $50,0 \pm 5,7\%$  в пожилом до  $66,7 \pm 7,0\%$  в старческом возрастах, женщины же всех возрастных групп чаще считают, что информации недостаточно и им хотелось бы больше – от  $36,1 \pm 6,1\%$  в старческом возрасте до  $46,9 \pm 6,2\%$  в группе сравнения, о достаточности информации сообщили лишь от  $31,3 \pm 5,8\%$  женщин группы сравнения до  $39,3 \pm 6,3\%$  респонденток старческого возраста. Сопоставимым является количество пациентов, которые считают, что информации слишком много – от  $3,9 \pm 2,2\%$  пожилых мужчин до  $16,4 \pm 4,7\%$  женщин старческого возраста (мужчины группы сравнения не указали данный вариант ответа) и тех, кто не получает никакой информации – от  $2,2 \pm 2,2\%$  мужчин пожилого до  $17,1 \pm 4,7\%$  пациентов старческого возрастов. Мужчины группы сравнения ( $57,1 \pm 7,6\%$ ) статистически значимо чаще считают, что информации достаточно, чем женщины своего возраста ( $31,3 \pm 5,8\%$ ,  $p = 0,008$ ), так же с тенденцией близкой к достоверной ( $p = 0,053$ ) считают мужчины старческого возраста ( $66,7 \pm 7,0\%$ ) по сравнению с женщинами своей группы ( $34,8 \pm 6,3\%$ ). Женщинам пожилого возраста ( $44,8 \pm 4,3\%$ ) статистически

значимо чаще хотелось бы больше информации, чем мужчинам своего возраста ( $28,9 \pm 5,2\%$ ,  $p = 0,024$ ), так же с тенденцией близкой к достоверной ( $p = 0,060$ ) считают женщины группы сравнения ( $46,9 \pm 6,2\%$ ) по сравнению с мужчинами своего возраста ( $28,1 \pm 6,9\%$ ). Женщины старческого возраста статистически значимо чаще уверены, что информации слишком много ( $16,4 \pm 4,7\%$ ) по сравнению с пожилыми женщинами ( $6,0 \pm 2,1\%$ ,  $p = 0,020$ ), статистически значимо чаще так же считают женщины группы сравнения ( $9,4 \pm 3,6\%$ ), чем мужчины своего возраста ( $0,0 \pm 0,0\%$ ,  $p = 0,041$ ). Статистически значимо реже не получают никакой информации мужчины старческого возраста ( $2,2 \pm 2,2\%$ ), по сравнению с мужчинами пожилого возраста ( $17,1 \pm 4,3\%$ ,  $p = 0,013$ ) и группы сравнения ( $14,3 \pm 5,4\%$ ,  $p = 0,039$ ).

Большинство пациентов (кроме женщин пожилого возраста) оценивают свое взаимодействие с врачом поликлиники (участковым терапевтом/кардиологом) как полное взаимопонимание и доверие – так считают от  $38,8 \pm 4,2\%$  женщин пожилого возраста до  $52,6 \pm 5,7\%$  мужчин этой же возрастной группы. Частичное доверие и взаимопонимание является самой популярной оценкой среди женщин пожилого возраста –  $40,3 \pm 4,2\%$ , среди других возрастных и гендерных групп оценка взаимодействия составляла – от  $28,9 \pm 6,8\%$  до  $36,1 \pm 6,1\%$  у мужчин и женщин старческого возраста соответственно. У небольшого количества пациентов с АГ отсутствует всякое доверие и взаимопонимание с врачами – от  $1,6 \pm 1,6\%$  женщин старческого до  $9,7 \pm 2,6\%$  пациенток пожилого возрастов, при этом статистически значимо чаще такое мнение высказывали женщины пожилого, чем старческого ( $p = 0,043$ ) возраста.

Пациенты отметили, что большинство врачей поликлинических ЛПУ, у которых они наблюдались по поводу АГ (участковые терапевты или кардиологи) систематически проводили измерение АД – от  $81,4 \pm 4,9\%$  у женщин группы сравнения до  $95,1 \pm 2,5\%$  у мужчин пожилого возраста. Как отмечали пациенты – это было однократное измерение в положении сидя на одной (как правило, на «рабочей» руке) При наблюдении по поводу АГ статистически значимо реже измерение АД производилось женщинам группы сравнения ( $81,4 \pm 4,9\%$ ), чем женщинам старческого возраста ( $94,5 \pm 2,9\%$ ,  $p = 0,032$ ), а также с тенденцией к достоверности по сравнению с мужчинами своей возрастной группы ( $92,3 \pm 4,1\%$ ,  $p = 0,059$ ).

Однако измерение АД в положении больного стоя (согласно рекомендациям ВНОК) проводили только врачи поликлиник при лечении пациентов по поводу АГ от  $5,3 \pm 2,8\%$  пациенткам группы сравнения до  $19,1 \pm 3,4\%$  женщинам пожилого возраста. Статистически значимо чаще данную методику измерения проводили женщинам пожилого возраста, чем женщинам старческого возраста ( $7,3 \pm 3,3\%$ ,  $p = 0,046$ ) и группы сравнения ( $p = 0,016$ ). Во всех возрастных и гендерных группах измерение в положении сидя проводилось статистически значимо чаще, чем в положении стоя ( $p = 0,0001$ ). Таким образом врачи поликлиник при лечении АГ не следовали рекомендациям ВНОК о правилах измерения АД.

Большинство пациентов с АГ считают, что врачи полностью доступно объясняют и полностью доносят до них информацию по поводу АГ от  $50,0 \pm 6,4\%$  женщин старческого возраста до  $64,4 \pm 5,4\%$  мужчин пожилого возраста. От  $25,7 \pm 5,0\%$  пожилых пациентов до  $48,3 \pm 6,4\%$  респондентов старческого возраста считают то, что объясняют им медицинские работники понятно лишь частично,

Таблица 2

**Причины возникновения сложностей в понимании объяснений медицинских работников по поводу АГ (n (%))**

ГРУППА	П (n=146)		С (n=68)		Ср (n=83)	
	М (n=45)	Ж (n=101)	М (n=26)	Ж (n=42)	М (n=32)	Ж (n=51)
Врачи используют слишком много сложных и специальных терминов	14 (31,1±6,9) $p^{1,2}=0,392$ $p=0,285$	23 (22,8±4,2) $p^{1,2}=0,305$	7 (26,9±8,7) $p^{2,3}=0,919$ $p=0,723$	13 (31,0±7,1) $p^{2,3}=0,711$	9 (28,1±7,9) $p^{1,3}=0,778$ $p=0,947$	14 (27,5±6,3) $p^{1,3}=0,526$
Врачи говорят неразборчиво, быстро, не повторяют и не уточняют непонятное	13 (28,9±6,8) $p^{1,2}=0,867$ $p=0,511$	24 (23,8±4,2) $p^{1,2}=0,238$	8 (30,8±9,1) $p^{2,3}=0,625$ $p=0,826$	14 (33,3±7,3) $p^{2,3}=0,012^*$	8 (18,8±6,9) $p^{1,3}=0,706$ $p=0,117$	6 (11,8±4,5) $p^{1,3}=0,079$
Врачи не объясняют, а пишут неразборчиво	21 (46,7±7,4) $p^{1,2}=0,189$ $p=0,924$	48 (47,5±4,9) $p^{1,2}=0,036^*$	8 (30,8±9,1) $p^{2,3}=0,437$ $p=0,847$	12 (28,6±7,0) $p^{2,3}=0,045^*$	13 (40,6±8,7) $p^{1,3}=0,599$ $p=0,455$	25 (49,0±7,0) $p^{1,3}=0,862$
Загрудняюсь ответить	8 (17,8±5,7) $p^{1,2}=0,109$ $p=0,420$	24 (23,8±4,2) $p^{1,2}=0,260$	9 (34,6±9,3) $p^{2,3}=0,424$ $p=0,335$	10 (23,8±6,6) $p^{2,3}=0,402$	8 (25,0±7,7) $p^{1,3}=0,441$ $p=0,960$	13 (25,0±6,1) $p^{1,3}=0,815$

Примечание: см. табл. 1.

от  $1,7 \pm 1,7\%$  женщин старческого до  $4,5 \pm 1,8\%$  пациентов пожилого возраста считают, что все объяснения врача по поводу АГ им непонятны (пациенты группы сравнения и женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа).

Пациенты с АГ могли указать одновременно несколько причин трудностей в понимании объяснений медицинских работников по поводу АГ (табл. 2). Основными причинами с которыми сталкиваются пациенты с АГ ими были указаны следующие: врачи не объясняют все полностью и пишут неразборчиво – так считают от  $28,6 \pm 7,0\%$  женщин старческого возраста до  $49,0 \pm 7,0\%$  женщин группы сравнения, статистически значимо реже такую причину указали женщины старческого возраста, чем женщины пожилого ( $47,5 \pm 4,9\%$ ,  $p = 0,036$ ) возраста и группы сравнения ( $p = 0,045$ ). Кроме этого, часть больных считают, что врачи при объяснении информации по поводу АГ используют слишком много специальных терминов – от  $22,8 \pm 4,2\%$  пожилых женщин до  $31,1 \pm 6,9\%$  мужчин этого же возраста, а также то, что врачи при донесении информации по поводу АГ говорят неразборчиво, быстро, не повторяют и не уточняют непонятное – так считают от  $11,8 \pm 4,5\%$  женщин группы сравнения до  $33,3 \pm 7,3\%$  пациенток старческого возраста, вероятно это связано с тем, что времени которое выделено на прием пациентов с АГ в поликлинике недостаточно, при этом статистически значимо чаще такую причину указали женщины старческого возраста, чем женщины группы сравнения ( $p = 0,012$ ), а также с тем, что когнитивные функции в старческом возрасте снижаются и пациентам данной возрастной группе сложно воспринимать необходимый поток информации, такая же проблема волнует и мужчин старческого возраста –  $30,8 \pm 9,1\%$ , что прослеживается в сравнении с пациентами других возрастных групп – пожилого возраста –  $28,9 \pm 6,8\%$  и  $23,8 \pm 4,2\%$ , группы сравнения –  $18,8 \pm 6,9\%$  и  $11,8 \pm 4,5\%$  соответственно.

Таким образом, информацию о своем заболевании пациенты получают в основном от медицинских работников, хотя указывают и другие источники: информационные бюллетени, средства массовой информации включая Интернет, родственников и знакомых.

До 95% пациентов информируются на приеме у врача о цифрах артериального давления, однако правила и кратность измерения АД не соответствовали рекомендациям ВНОК более чем в 80% случаев.

Не удовлетворены объемом и качеством полученной информации 48,3% больных («не объясняют, а пишут неразборчиво» – до 49%, «говорят неразборчиво, быстро и не уточняют непонятное» – до 33,3%, «используют слишком много сложных, специальных терминов» – до 31,1%). Интерес к информации о своем заболевании ослабевает с увеличением возраста, как среди женщин, так и мужчин.

Следовательно, целесообразен поиск более простых и доступных путей информации о заболевании среди лиц

пожилого и старческого возраста, в том числе с участием социальных работников, что необходимо учитывать при создании многокомпонентной модели оказания медико-социальной помощи пациентам старшим возрастным группам.

## THE PROBLEMS OF INFORMATION EXCHANGE BETWEEN PATIENTS OF MIDDLE AND OLD AGE WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND HEALTH CARE STAFF

E. I. Harkov, E. L. Davidov  
Krasnoyarsk State Medical University named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The article presents data about the peculiarities of obtaining medical information and the difficulties of its perception by patients of elderly with hypertension. Are discussed the reasons of the lack in understanding of the information depending on the age and sex of patients. Most of the patients in the elderly and senile age receive information from medical professionals. About half of the respondents are not satisfied with the amount and quality of the revived information.

**Key words:** elderly and senile age, hypertension, medical information.

### Литература

1. Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Информированность населения г. Тюмени о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Социология медицины. – 2007. – № 2. – С. 37-41
2. Давыдов Е.Л., Капитонов В.Ф., Харьков Е.И. и др. Роль медико-социальных факторов у пациентов старших возрастных групп с артериальной гипертензией // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 113-118.
3. Ефименко С.А. Социальные аспекты взаимоотношений врача и пациента // Социология медицины. – № 6. – 2006. – С. 9-14.
4. Решетников А.В. Социология медицины. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2007. – 256 с.
5. Светличная Т.Г. К методологии отношений врач-пациент // Социология медицины. – 2007. – № 1. – С. 17-21.

### Сведения об авторах

Харьков Евгений Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2270715; e-mail: harkov-50@mail.ru.

Давыдов Евгений Леонардович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2270715; e-mail: devgenii@bk.ru.



© ЧЕРНОВА А. А., ШЕСТЕРНЯ П. А., НИКУЛИНА С. Ю., ВЕРЕЩАГИНА Т. Д., НОВОЖИЛОВ В. К.

УДК 616.1-083.98:378

## ОБУЧЕНИЕ НЕОТЛОЖНЫМ СОСТОЯНИЯМ В КАРДИОЛОГИИ С ПОМОЩЬЮ СИМУЛЯЦИОННОГО МАНЕКЕНА SIMMAN

А. А. Чернова, П. А. Шестерня, С. Ю. Никулина, Т. Д. Верещагина, В. К. Новожилов  
ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра внутренних болезней № 1,  
зав. — д. м. н., проф. С. Ю. Никулина.

**Резюме.** В статье определены ключевые моменты необходимости использования симуляционных манекенов в учебном процессе клинических кафедр для обучения студентов выпускных курсов неотложным состояниям в кардиологической практике, возможности модуляторов, опыт внедрения инновационной методологии на кафедре внутренних болезней № 1.

**Ключевые слова:** симуляционный манекен Simman, неотложные состояния, кардиология, инновационные методологии.

Долгое время клиническая медицина основывалась на традиционной программе обучения врачей-кардиологов во время стажировки. Эта программа подходит для сложных и быстро меняющихся клинических ситуаций, но и она имеет свои пределы и недостатки. Основная проблема учебной программы — в обучении на реальных пациентах в реальных ситуациях, что влечет за собой высокий риск причинения вреда пациентам и возникновения у них осложнений [33].

Еще один существенный недостаток программы обучения врачей — это отсутствие объективной оценки и умений обучающихся врачей. В этом случае обычно оценка является субъективной и общей. Основана она, как правило, на времени выполнения операции и/или на опыте обучающегося. Обучение студентов правильной диагностике и дифференциальной диагностике угрожающих жизни состояний, и, как следствие, своевременному их лечению является трудной задачей.

Цель: обоснование необходимости использования симуляционных манекенов в обучении навыкам неотложной кардиологии, определение основных моментов работы на симуляторах, сравнение со стандартными методиками обучения.

Курация больных, являющаяся обязательной в программе обучения на клинических дисциплинах, не включает очного общения студента с пациентом в ургентной ситуации. В большинстве своем, знания носят исключительно теоретический характер.

Обучение на симуляторе «Simman» по программе «Неотложные состояния в кардиологии» для студентов 6 курса ориентирован на максимальное приближение процесса обучения к реальной клинической практике. Основной составляющей программы является работа студентов с профессиональным манекеном-симулятором SimMan («Laerdal», Норвегия), овладение современной медицинской аппаратурой (дефибриллятор, шприцевые дозаторы и др.).

Преимуществами симуляционного обучения являются дозволенность ошибок без вреда для пациента, возможность многократного повторения одинаковых ситуаций, навыкам работы в команде, подготовка к редким и сложным случаям. Несмотря на все эти преимущества, внедрение симуляторов в программу обучения происходит очень медленно [3, 4, 5]. Сопротивление их широкому распространению и принятию в качестве инструмента обучения обусловлено несколькими причинами. Основная причина — отсутствие доказательств эффективности симуляторов, в частности, свидетельствующих об успешном переносе приобретенных навыков работы на пациента (успешного их лечения), другие причины — это высокая стоимость симуляторов, временные затраты и сопротивление переменам.

*История развития и обоснование потребности в симуляционных манекенах.*

1960 г. — необходимость в реалистичной модели человека для обучения искусственной вентиляции легких методом «рот в рот» и тренировки спасателей заставила Асмунда С. Лаердала (Asmund S. Laerdal) совместно с доктором Бьёрном Линдом (Dr. Bjorn Lind) и доктором Питером Сафаром (Dr. Peter Safar) разработать первый учебный манекен Resusci Ann («Оживлённая Анна») [16].

1970 г. — первые рекомендации для сердечно-лёгочной реанимации (СЛР), разработанные Американской ассоциацией кардиологов (АНА/АМА) и представленные общественности в 1974 году, свидетельствовали о том, что приёмам сердечно-лёгочной реанимации должны также обучаться люди, не имеющие отношения к профессиональной медицине, т.е. «непрофессионалы».

1980 г. — Американская кардиологическая ассоциация (АНА) установила критерии правильного выполнения сердечно-лёгочной реанимации. Учебная система SkillMeter Resusci Anne была разработана специально для оценки проведения сердечно-лёгочной реанимации в режиме реального времени и осуществления обратной связи [30].

1990 г. — большое внимание уделяется недостаточной практике выполнения приёмов сердечно-лёгочной реанимации и искусственной вентиляции лёгких. Учебный манекен «Little Anne» («Маленькая Анна») был представлен в 1995 году, как дополнительный тренажер для проведения базового обучения сердечно-лёгочной реанимации [31].

2000 г. — растущее беспокойство по поводу безопасности пациента, а также желание достигнуть наилучшего качества, сфокусировали внимание разработчиков учебных продуктов на создании «симуляторов пациента» и системах самообучения.

На данный момент существуют манекены различных поколений: для отработки первичных навыков, для имитации элементарных клинических ситуаций и для отработки действий подготовленной группы [34, 35, 36]. В то же время, при всей привлекательности обучения полностью отсутствует привязка практических навыков к теоретическому материалу. Кроме того, существует проблема «выживаемости» полученных знаний и навыков, при сохраняющихся противоречивых точках зрения как на методику, так и на сроки проведения повторных занятий [41, 42, 43].

В последнее время большее значение приобретают симуляционные игры в медицине: практико-ориентированные командные тренинги, воссоздающие типичную среду (цели, задачи и клиническую ситуацию, команда, риски и возможные осложнения, медицинская документация и т. д.) и позволяющие отработать конкретные навыки в имитируемых клинических условиях [6, 7, 8, 9, 10].

Симуляционное обучение на наш взгляд является основополагающим этапом на пути к достижению цели — улучшению качества лечения [11, 17].

Симуляция открывает множество беспрецедентных возможностей:

- обучения персонала без риска для пациентов.
- возможность проводить обучение так часто, как это необходимо, управляя при этом сложными сценариями.
- помогает предотвращать врачебные ошибки, а программа просмотра проведенного занятия помогает провести подробный анализ ситуации и увеличивает эффективность обучения.

— симуляция предоставляет персоналу возможность не только оказать качественную помощь пациенту, но и сделать ее наиболее полной, последовательной и надежной.

Созданный с применением высоких технологий, манекен SimMan 3G для «Неотложных состояний в кардиологии» открывает широкий спектр возможностей моделирования ситуаций в различных местах и с разными вариантами транспортировки, достаточно удобный в программировании, управлении и перемещении. Причем все аспекты медицинского обучения могут быть реализованы одновременно, а каждый сценарий может иметь разный уровень сложности для развития способностей студента [12, 13, 15].

SimMan 3G совместим с расширенной видеосистемой Laerdal, которая включает программу просмотра проведенного занятия для последующего его анализа и обсуждения с целью достижения максимальной эффективности обучения.

Повышение качества обучения проходит за счет подробного и запоминающегося обсуждения после проведенной тренировки. Помимо этого, сама возможность обсуждения отработанного сценария является важной частью обучения, основанного на имитации. Видеосистема позволяет записать каждое действие студентов при работе в сложных ситуациях для повторного просмотра, анализа журнала зарегистрированных данных и результатов мониторингования основных физиологических параметров пациента. Все это необходимо для проведения более качественного и осмысленного обучения и работы над ошибками [28, 29].

Возможностью симуляционного манекена «Simman» также является то, что система AVS также может быть интегрирована в локальную сеть имитационного центра, позволяя наблюдать за ходом имитации на любом компьютере в сети, а возможности программного обеспечения позволяют использовать готовые сценарии неотложных состояний, такие как острый коронарный синдром, гипертонический криз, кардиогенный шок, отек легких, пароксизмы наджелудочковых и желудочковых тахикардий, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, синдром Морганьи\_Адамса-Стокса. Кроме того, преподаватели могут разрабатывать и сохранять свои собственные варианты сценариев. Это актуально для дифференциальной диагностики некоторых состояний, где ключевым моментом является именно определение первичности процесса и соответственно определения тактики лечения. Так же компьютерная учебная программа включает в себя инструкции по созданию, выполнению и изменению сценариев, с помощью обработчиков событий можно обеспечить автоматическое реагирование на действия, выполняемые студентами. Кривые трендов на панели преподавателя позволяют контролировать изменения физиологических параметров в течение 60-минутного интервала, причем несколько трендов могут отображаться на экране одновременно, а студенты тренируют навыки измерения АД, подсчет пульса, аускультацию сердца и легких с определением патологии. В частности, при аускультации сердца заложены такие патологии, как митральный стеноз и недостаточность, пролапс митрального клапана, аортальный стеноз и недостаточность, что позволяет студентам вспоминать навыки, полученные на пропедевтике внутренних болезней.

В обучающей программе могут автоматически добавляться заданные пользователем комментарии, упрощающие оценку действий участника во время последующего анализа.

Симуляционные технологии в медицине являются новым для российского здравоохранения форматом обучения с выраженным практическим акцентом, эффективно формирующим в участниках прикладные навыки через погружение в реальность.

Сценарии симуляционных игр предусматривают гибкое изменение хода реализуемых ситуаций в зависимости от решений и действий участников, тем самым позволяя в деталях, на собственном опыте обыграть успехи и ошибки [37, 38, 39, 40].

Анализируя полученные результаты, мы можем сделать вывод, что методы классической симуляции и клинической

симуляции одинаково высоко эффективны и имеют положительные отсроченные результаты. Однако существуют характерологические отличия. Так, по нашему мнению, метод клинической симуляции применим для опытных врачей, имеющих базовые знания. В то время как метод классической симуляции эффективен на первых этапах и для повторного экспресс-обучения [24, 25, 26, 27].

Итак, основными преимуществами обучения на симуляционных манекенах являются:

- повторение тренинга.
- интеграция учебного задания.
- ранжирование уровней сложности.
- множественные учебные стратегии.
- клинические вариации.
- контроль за ошибками обучаемых.
- активное участие студентов в разработке учебного плана.
- постановка цели с измерением результата.
- валидность симуляторов [14].

Таким образом, симуляторы являются эффективным образовательным инструментом, их использование в учебном процессе повышает его качество и ведет к высокой результативности. Обучение на пациенте, которое чревато развитием ятрогенных осложнений, невозможностью многократных повторений большого спектра различных манипуляций и др. [23].

По данным некоторых авторов, этот вид получения базовых практических навыков следует считать недопустимым [18]. В качестве альтернативного варианта базового обучения в отраслях, требующих специфических мануальных навыков, можно рассматривать использование тренажеров и симуляторов [19, 21, 22, 32].

Использование манекенов-симуляторов имеет ряд несомненных преимуществ: нет текущих финансовых затрат, продолжительность и режим обучения не ограничены по времени, возможно любое количество повторений упражнения, не требуется постоянное присутствие преподавателя [1, 2, 20]. По нашему мнению, за обучающими симуляторами – будущее.

#### TRAINING OF EMERGENCY SITUATIONS IN CARDIOLOGY WITH THE HELP OF SIMULATION MODEL SIMMAN

A. A. Chernova, P. A. Shesternya, S. Yu. Nikulina,  
T. D. Vereschagina, V. K. Novozhilov  
Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The article identifies the key points of need to use of simulation model in the training process of the clinical departments to train graduate students in the emergency cardiological practice, the ability of modulators, experience in implementing of innovative techniques at the department of internal medicine number 1.

**Key words:** simulation model Simman, emergency situations, cardiology, innovative techniques.

#### Литература

1. Муравьев К. А., Ходжаян А. Б., Рой С. В. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 10 (часть 3). – С. 534-537. URL: [www.rae.ru/fs/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=7981479](http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=7981479) (Дата обращения: 15.02.12).
2. Barry S. I., McGaghie W. C., Petrusa E. R. et al. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review // *Med. Teacher* – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 10-28.
3. Barsuk J. H., McGaghie W. C., Cohen E. R. Use of simulation-based mastery learning to improve the quality of central venous catheter placement in a medical intensive care unit // *J. Hosp. Med.* – 2009. – Vol. 7, № 4. – P. 397-403.
4. Bastos L. F., Lobo M. F., van Meurs W. L. et al. An intrauterine pressure generator for educational simulation of labour and delivery // *Med. Eng. Phys.* – 2010. – № 32. – P. 740-745.
5. Beaulieu Y. Specific skill set and goals of focused echocardiography for critical care clinicians // *Crit. Care Med.* – 2007. – № 35. – P. 144-149.
6. Bose R., Matyal R., Panzica P. et al. Transesophageal echocardiography simulator: A new learning tool // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2009. – № 23. – P. 544-548.
7. Britt R. C., Novosel T. J., Britt L. D. The impact of central line simulation before the ICU experience // *Am. J. Surg.* – 2009. – Vol. 4, № 197. – P. 533-536.
8. Castanelli D. J. The rise of simulation in technical skills teaching and the implications for training novices in anaesthesia // *Anaesth. Intensive Care.* – 2009. – № 37. – P. 903-910.
9. Cholley B. P., Vieillard-Baron A., Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: Time for widespread use // *Intensive Care Med.* – 2006. – № 32. – P. 9-10.
10. Colt H. G., Crawford S. W., Galbraith O. Virtual reality bronchoscopy simulation: a revolution in procedural training // *Chest.* – 2001. – Vol. 4, № 120. – P. 1333-1339.
11. Cooper J. B., Taqueti V. R. A brief history of the development of mannequin simulators for clinical education and training // *Postgrad Med J.* – 2008. – Vol. 997, № 84. – P. 563-570.
12. Cowie B. Focused cardiovascular ultrasound performed by anesthesiologists in the perioperative period: Feasible and alters patient management // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2009. – № 23. – P. 450-456.
13. Davoudi M., Colt H. G. Bronchoscopy simulation: a brief review // *Adv. Health Sci. Educ. Theory Pract.* – 2009. – Vol. 2, № 14. – P. 287-296.
14. Dong Y., Suri H. S., Cook D. A. et al. Simulation-based objective assessment discerns clinical proficiency in central line placement: a construct validation // *Chest.* – 2010. – Vol. 5, № 137. – P. 1050-1056.
15. Gould D. Using simulation for interventional radiology training // *Br. J. Radiol.* – 2010. – № 83. – P. 546-553.
16. Grenvik A., Schaefer J. From Resusci-Annie to SimMan: The evolution of simulators in medicine // *Crit. Care Med.* – 2004. – № 32. – P. 56-57.

17. Halamek L. P., Kaegi D. M., Gaba D. M. et al. Time for a new paradigm in pediatric medical education: Teaching neonatal resuscitation in a simulated delivery room environment // *Pediatrics*. – 2000. – № 106. – P. 45.
18. Hammond J. Simulation in critical care and trauma education and training // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2004. – № 10. – P. 325-329.
19. Huang G. C., Newman L. R., Schwartzstein R. M. Procedural competence in internal medicine residents: validity of a central venous catheter insertion assessment instrument // *Acad. Med.* – 2009. – Vol. 8, № 84. – P. 1127-1134.
20. Issenberg S. B., McGaghie W. C., Petrusa E. R. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: BEME systematic review // *Med. Teach.* – 2005. – Vol. 1, № 27. – P. 10-28.
21. Keshtgar M. R., Chicken D. W., Waddington W. A. et al. A training simulator for sentinel node biopsy in breast cancer: A new standard // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2005. – № 31. – P. 134-140.
22. Kommu S. S., Rane A. Devices for laparoendoscopic single-site surgery in urology // *Expert Rev. Med. Devices*. – 2009. – № 6. – P. 95-103.
23. McLaughlin S., Fitch M. T., Goyal D. G. et al. Simulation in graduate medical education 2008: A review for emergency medicine // *Acad. Emerg. Med.* – 2008. – № 15. – P. 1117-1129.
24. Manecke G. R. Jr., Vezina D. P. Perioperative transthoracic echocardiography: "Universal acid"? // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2009. – № 23. – P. 447-449.
25. Mayron R., Gaudio F. E., Plummer D. et al. Echocardiography performed by emergency physicians: Impact on diagnosis and therapy // *Ann. Emerg. Med.* – 1988. – № 17. – P. 150-154.
26. Morgan P. J., Cleave-Hogg D. A worldwide survey of the use of simulation in anesthesia // *Can. J. Anaesth.* – 2002. – № 49. – P. 659-662.
27. Murray D. J., Boulet J. R., Avidan M. et al. Performance of residents and anesthesiologists in a simulation-based skill assessment // *Anesthesiology*. – 2007. – № 107. – P. 705-713.
28. Ogden P. E., Cobbs L. S., Howell M. R. et al. Clinical simulation: importance to the internal medicine educational mission // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 9, № 120. – P. 820-824.
29. Okuda Y., Bryson E. O., DeMaria S. Jr. et al. The utility of simulation in medical education: What is the evidence? // *Mt. Sinai J. Med.* – 2009. – № 76. – P. 330-343.
30. Okuda Y., Bond W., Bonfante G. et al. National Growth in Simulation Training within Emergency Medicine Residency Programs // *Acad. Em. Med.* – 2008. – № 15. – P. 1-4.
31. Pratt D. D. Five Perspectives on Teaching in Adult and Higher Education / FL Krieger Publishing Co. – Melbourne, 1998. – P. 83-103.
32. Rock B.G., Leonard A.P., Freeman S.J. A training simulator for ultrasound-guided percutaneous nephrostomy insertion // *Br. J. Radiol.* – 2010. – № 83. – P. 612-614.
33. Rodgers D., Securro S.J., Pauley R. The Effect of high-fidelity simulation on educational outcomes in an advanced cardiovascular life support course // *Simulation in Health-care*. – 2009. – № 4. – P. 200-206.
34. Sinz E. Simulation-based education for cardiac, thoracic, and vascular anesthesiology // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2005. – № 9. – P. 291-307.
35. Smith C. C., Gordon C. E., Feller-Kopman D. et al. Creation of an innovative inpatient medical procedure service and a method to evaluate house staff competency // *J. Gen. Intern. Med.* – 2004. – № 19 (5 pt 2). – P. 510-513.
36. Sturm L. P., Windsor J. A., Cosman P. H. et al. A systematic review of skills transfer after surgical simulation training // *Ann. Surg.* – 2008. – № 248. – P. 166-179.
37. Tavakol M., Mohagheghi M. A., Dennick R. Assessing the skills of surgical residents using simulation // *J. Surg. Educ.* – 2008. – № 65. – P. 77-83.
38. Tuijthof G. J., Herder J. L., van Dijk C. N. Experimental approach to study arthroscopic irrigation // *Med. Eng. Phys.* – 2008. – № 30. – P. 1071-1078.
39. Wahidi M. M., Silvestri G.A., Coakley R.D. et al. A prospective multicenter study of competency metrics and educational interventions in the learning of bronchoscopy among new pulmonary fellows // *Chest*. – 2010. – Vol. 5, № 137. – P. 1040-1049.
40. Weidenbach M., Drachsler H., Wild F. et al. EchoCom TEE-A simulator for transoesophageal echocardiography // *Anaesthesia*. – 2007. – № 62. – P. 347-353.
41. Weidenbach M., Razek V., Wild F. et al. Simulation of congenital heart defects: A novel way of training in echocardiography // *Heart*. – 2009. – № 95. – P. 636-641.
42. Weidenbach M., Wild F., Scheer K. et al. Computer based training in two-dimensional echocardiography using an echocardiography simulator // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – № 18. – P. 362-366.
43. Weinberg E. R., Auerbach M. A., Shah N. B. The use of simulation for pediatric training and assessment // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2009. – № 21. – P. 282-287.

#### Сведения об авторах

Чернова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: anechkachernova@yandex.ru.

Шестерня Павел Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2646134; e-mail: shesternya75@mail.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2200914; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Верещанина Татьяна Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: tdv@mail.ru.

Новожилов Валерий Константинович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2638009; e-mail: ter-1@ktk.ru.

© БУЯНКИНА Р. Г., АЛЯМОВСКИЙ В. В., ТАРАСОВА Н. В.

УДК 005.6 : 378

## ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ ВЫПУСКНИКОВ ДЛЯ САМООЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИНСТИТУТА СТОМАТОЛОГИИ

Р. Г. Буянкина, В. В. Алямовский, Н. В. Тарасова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра стоматологии ИПО,  
зав. — д. м. н., проф. В. В. Алямовский.

**Резюме.** В статье представлены результаты применения самооценки по отдельным направлениям работы Института стоматологии — НОЦ инновационной стоматологии, как структурного подразделения Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого за период 2008-2012 гг. Анализ деятельности данного структурного подразделения проводился по критерию № 7 «Удовлетворённость преподавателей, сотрудников и обучающихся работой и учёбой» конкурса Рособрнадзора «Системы обеспечения качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования», и показал усиление мотивации студентов к обучению с 3,9 до 4,3 баллов, за счет улучшения материально-технического и учебно-методического обеспечения учебного процесса.

**Ключевые слова:** образовательная организация, система менеджмента качества, самооценка, совершенствование.

Государственные бюджетные образовательные организации высшего и средне-специального профессионального образования на современном этапе вынуждены быть мобильными, гибкими, способными перестраиваться под требования различных заинтересованных сторон, начиная с Министерства образования и науки Российской Федерации, включая обучающихся, заканчивая своими сотрудниками. Требования любой из заинтересованных сторон касаются, прежде всего, качества образования, включая качество результатов деятельности образовательной организации, а также обеспечения соответствующих условий. В связи с этим образовательные организации для оценки качества деятельности используют модели самооценки деятельности образовательной организации, позволяющие развивать различные направления деятельности, повышать результативность и эффективность своей работы [10].

Цель настоящей работы заключается в проведении совокупного анализа по критериям Рособрнадзора самооценки деятельности Института стоматологии-НОЦ инновационной стоматологии, как одного из структурных подразделений Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ).

Для реализации поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Провести контент-анализ существующих моделей самооценок для образовательных учреждений.
2. Применить критерий самооценки конкурса Рособрнадзора «Системы обеспечения качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования» и дать рекомендации для

улучшения деятельности структурных подразделений на примере Института стоматологии КрасГМУ.

Самооценка — это инструмент всестороннего оценивания деятельности образовательной организации, итогом которого является мнение или суждение о результативности, эффективности и уровне зрелости ее системы менеджмента качества. Цель самооценки заключается в предоставлении рекомендаций, основанных на фактах, касающихся областей применения ресурсов для улучшения деятельности. [2, 11]. Самооценка является важнейшим системным диагностическим методом получения знаний о собственной организации в целом. Диагностическая самооценка, или самооценка для внутренних целей, является более эффективным инструментом для постоянного совершенствования. Все модели самооценок классифицируют в зависимости от сферы распространения (международные, национальные, региональные, отраслевые, организационные) и целей проведения (конкурсные, диагностические) [1, 11].

Международные модели — модели самооценки деятельности, признаны приоритетными на международном уровне. Например, модель совершенства, которая является основой для создания большинства национальных моделей стран Европы, активно используется организациями различных стран [11].

Национальные модели — модели самооценки деятельности организации признаны в качестве приоритетных в том или ином государстве и служат основой для создания региональных отраслевых моделей. Примерами таких моделей могут служить модель Японской национальной премии в области качества, премия У.Э. Деминга, Премия Правительства РФ в области качества [11].

Региональные и отраслевые модели самооценки деятельности организации — это модели, которые активно применяются в том или ином регионе, либо в конкретной области. Например, в России — множество региональных конкурсов в области качества, большинство из которых базируется на модели конкурса на соискание Премии Правительства РФ в области качества [11].

Организационная модель самооценки деятельности организации — модель, разработанная для конкретной организации. Этот вид модели может базироваться на одной из перечисленных выше, может представлять собой их сочетание, а может быть полностью разработан самой организацией с учетом специфики ее деятельности [11].

Конкурсные модели самооценки применяются, если организация соревнуется за премию по качеству, планируют эту деятельность для использования в будущем, либо считает, что можно получить надежные результаты самооценки, используя критерии премии по качеству [11].

Если организация при проведении самооценки преследует цели выявить сильные и слабые стороны деятельности относительно поставленных задач, планировать необходимые улучшения, использовать полученные оценки стратегического и оперативного планирования, то речь идет о диагностической модели [11].

Системы управления основываются на различных критериях, в том числе на критерии «качество» — системы менеджмента качества (далее — СМК). Согласно ИСО 9000:2001 «СМК — это система менеджмента для руководства и управления организацией применительно к качеству». [3]. В то же время СМК представляет собой определенную систему, эффективная работа которой невозможна без объективной и достоверной информации. Именно такая информация позволяет принимать правильные решения по управлению качеством продукции, процессами, системами и различными видами ресурсов организации. Но для того, чтобы принимаемые управленческие решения действительно были правильными, они должны основываться на определенном наборе исходных данных, характеризующих продукцию, процесс или систему управления организацией. Получить этот набор данных можно в том случае, если организация систематически применяет самооценку, следовательно, СМК образовательной организации и любого структурного подразделения может быть основана на самооценке, с помощью которой

возможно определить области, нуждающиеся для улучшения деятельности [6, 8, 9, 13].

Для Института стоматологии выбор определенной модели самооценки обусловлен рядом таких факторов, как простота и удобство применения, наглядность представления, информативность, возможность использования для всех сотрудников. В КрасГМУ (2005) разработана, внедрена, сертифицирована и в настоящее время активно работает СМК на основе требований стандарта ИСО 9001:2011 [5]. В рамках функционирования СМК контролируются основные и обеспечивающие процессы, проводятся внутренние аудиты, ведется мониторинг и измерение деятельности Института стоматологии. Результаты функционирования этой системы представляются в виде ежегодных отчетов руководителя Института стоматологии. В целом, самооценка дает представление обо всех направлениях деятельности Института стоматологии и позволяет определить области, нуждающиеся в улучшении [4].

Самооценка деятельности структурных подразделений КрасГМУ проводится по критериям конкурса Рособнадзора «Системы обеспечения качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования». Как пример, рассмотрим один из них. Критерий №7 «Удовлетворенность преподавателей, сотрудников и обучающихся работой и учебой в КрасГМУ». Данный критерий оценивается интервьюированием обучающихся посредством специально разработанной анкеты состоящей из пяти вопросов, которые позволяют судить об удовлетворенности обучающихся учебным процессом в вузе, заинтересованностью преподавателя при изложении материала, наличием учебно-методических пособий и др.

Степень удовлетворенности студентов качеством учебного процесса на специальности — стоматология оценивается после окончания зимней сессии, далее руководством Института стоматологии проводится оценка полученных результатов, разрабатываются мероприятия по улучшению учебной деятельности. По итогам

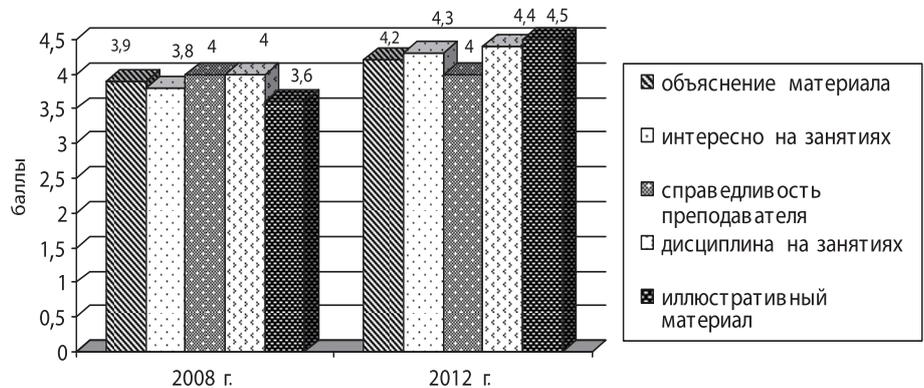


Рис. 1. Степень удовлетворенности студентов качеством учебного процесса по специальности «Стоматология».

учебного года проводится повторное анкетирование с целью определения эффективности проведенных мероприятий [12].

В соответствии с целью исследования нами проанализированы анкеты студентов Института стоматологии 2008 г. и 2012 г. (рис. 1).

Показатели анкеты удовлетворенности студентов качеством обучения в вузе выросли в 2012 году по сравнению с 2008 годом, что можно объяснить следующим:

- проделанной огромной работой по обеспечению обучающихся методическими разработками для семинарских и практических занятий (аудиторных и внеаудиторных), сборников тестовых заданий и ситуационных задач. К 2012 году по всем дисциплинам методическая обеспеченность практических занятий составила 100%, за пять лет сотрудниками Института стоматологии разработаны и изданы типографским способом 39 учебно-методических пособий, разработано четыре электронных пособия. Это объясняет повышения мотивации к обучению, и как следствие увеличение в 2012 году показателя с 3,8 до 4,3;

- разработкой алгоритмов действий для отработки практических умений по всем стоматологическим дисциплинам. Отработка практических навыков проводится на фантомах и муляжах;

- чтением лекций в версии мультимедиа по всем дисциплинам в оборудованных лекционных залах. В сравнении с 2008 годом (показатель иллюстративности материала возрос с 3,6 до 4,5);

- обучением молодых преподавателей (имеющих стаж работы на кафедрах Института стоматологии менее 5 лет) в «Школе молодого преподавателя», всего прошли обучение 18 преподавателей. Кроме того, с 2008 по 2012 гг. 14 сотрудников Института стоматологии получили второе высшее образование по линии «Преподаватель высшей школы» без отрыва от преподавательской деятельности;

- введением рейтинговой оценки знаний студентов на переводных экзаменах не позволяет преподавателю занижать или завысить оценку студенту на экзамене,

стимулировать самостоятельную и аудиторную работу студентов, улучшить обратную связь «преподаватель - студент» с целью дальнейшего совершенствования учебного процесса.

Стабильность кадрового состава является одним из условий качественной и эффективной работы Института стоматологии во всех сферах его деятельности. Оценка администрацией различных факторов, обуславливающих удовлетворенность персонала, позволяет своевременно вносить необходимые коррективы при принятии управленческих решений. С этой целью высшим руководством КрасГМУ разработана анкета «Удовлетворенность преподавателей и сотрудников своей работой в КрасГМУ», в ней предложено семь вопросов с пятью вариантами ответов на каждый вопрос. В анкете можно указать своё индивидуальное мнение по любому вопросу, данные обрабатываются и анализируются в информационной службе, а результаты обсуждаются на ректорате и Учёном совете КрасГМУ. Поподробнее рассмотрим вопрос анкеты – признание успехов и достижений сотрудников Института стоматологии (рис. 2).

В 2008 и 2012 гг. более 40% респондентов отметили, что в Институте высшее руководство отмечает большинство заслуг преподавателей. В 2012 году значительно снизился процент преподавателей, которые отметили, что руководство оценивает только выдающиеся достижения в Институте (с 34,8 до 21%). После внедрения поощрений в виде вручения грамот, благодарственных писем, публичных благодарностей количество респондентов оценивших признание успехов любых сотрудников составил 34,0% случаев, что на 20,9% больше, чем в 2008 году, в 2 раза меньше стало респондентов, ответивших, что успехи не интересуют руководство Института – 3% (6,1% в 2008 году).

Для стимулирования и поддержания сотрудничества в рамках университета высшим руководством университета сформирована система стимулирования внедрения инноваций и усовершенствований образовательной деятельности, что закреплено в виде «Положения о наградах и поощрениях». Кандидатуры для представления на поощрения

(победители по результатам внутреннего аудита, итогам конкурсов «Лучший лектор года», «Лучшая монография», «Лучшее учебно-методическое пособие», «Передовая кафедра», «Лучший преподаватель КрасГМУ», «Лучший научный сотрудник» и др.) обсуждаются на собраниях и совещаниях коллективов структурных подразделений (кафедры, управления, отдела).

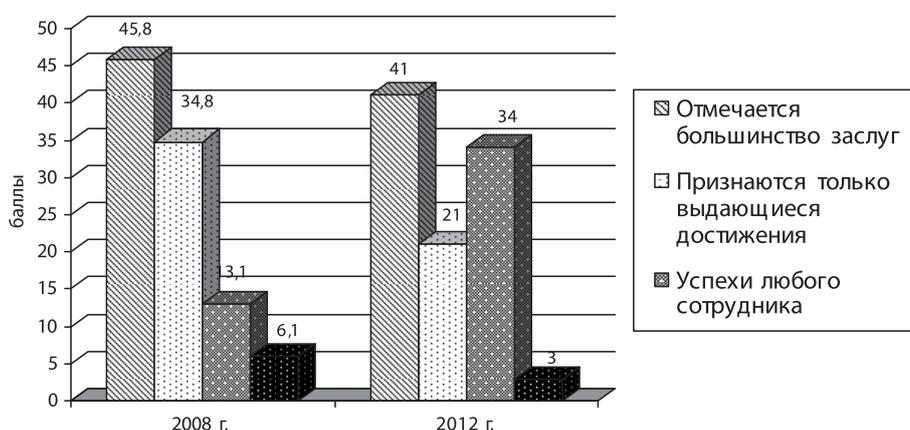


Рис. 2. Анализ анкетирования сотрудников Института стоматологии КрасГМУ.

Ежегодно в День университета победители получают публичные благодарности и награды, включая денежные премии.

Таким образом, самооценка деятельности Института стоматологии проводилась по критерию №7 «Удовлетворённость преподавателей, сотрудников и обучающихся работой и учёбой» конкурса Рособнадзора «Системы обеспечения качества подготовки выпускников образовательных учреждений профессионального образования».

По результатам проведенного анкетирования студентов Института стоматологии установлено, что у обучающихся по специальности – стоматология повысилась мотивация к обучению за счет улучшения материально-технического и учебно-методического обеспечения учебного процесса.

В связи с вышеизложенным, можно предложить рекомендации для улучшения деятельности структурных подразделений КрасГМУ, в том числе и Института стоматологии:

1. Разработать методические рекомендации по самообследованию структурных подразделений, позволяющие внедрить новые методики оценки качества.

2. Разработать стандарт маркетинговых исследований по удовлетворенности потребителей (внешних и внутренних) на основе разработанных опросных листов (анкет), что позволит проводить анализ, улучшать показатели качества структурных подразделений, повысить эффективность и результативность своей работы.

#### USING OF THE QUALITY SYSTEM IN GRADUATES AT SELF-ASSESSMENT OF ACTIVITIES OF THE DENTISTRY INSTITUTE

R. G. Buyankina, V. V. Alyamovskiy, N. V. Tarasova  
Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** The paper presents the results of self-assessment in particular area of the Institute of Dentistry - Research Center for Innovative dentistry as a structural unit of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky for the period 2008-2012. Analysis of the activity of the structural unit was held by criterion number 7, "The satisfaction of work and study by faculty, staff and students" of the Rosobrnadzor competition "Quality Management System in training of graduates of higher education institutions", and showed the increasing of student motivation to learn from 3.9 to 4.3 points by improving the material-technical and educational support of the educational process.

**Key words:** educational organization, quality management system, self-assessment, improvement.

#### Литература

1. Балаева Т.П. Самооценка деятельности организации по модели EFQM // Сборник материалов девятой

Всероссийской научно-практической конференции «Управление качеством». – М.: МАТИ, 2010. – 294 с.

2. Бирюкова Л.И. Самооценка деятельности в системе менеджмента качества организации: автореф. дис. ... канд. экон. наук. – Саранск, 2007. – 26 с.

3. ГОСТ Р ИСО 9000 – 2001 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. – 26 с.

4. ГОСТ ИСО 9004 – 2010 Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации. – 46 с.

5. 9. ГОСТ ISO 9001 – 2011 Системы менеджмента качества. Требования. – 55 с.

6. Ефимов В.В. Улучшение качества продукции, процессов, ресурсов / Учебное пособие. – М.: КНОРУС, 2007. – 223 с.

7. Жигалев Б.А. Педагогическая система оценки качества образования в вузе: современное состояние и перспективы развития. Инновации в образовании // Вестник Нижегородского университета имени Н. И. Лобачевского. – 2009. – № 1. – С. 24-29.

8. Злобина Н.В., Висков М.М., Толстошеина В.А. Современные инструменты развития системы менеджмента качества организации. – ФБОУ ВПО «ТГТУ», 2011. – 100 с.

9. Михайлова М. Р. Инструменты совершенствования менеджмента качества // Инструменты совершенствования менеджмента качества. – 2010. – № 7. – С. 35-37.

10. Пугач В.Н. Качество образования: от классических представлений к современным понятиям // Науковедение. – 2013. – № 3. – С. 17.

11. Салимова Т.А., Еналеева Ю.Р. Самооценка деятельности организации / Учебное пособие. – М.: Академический проект, 2011. – 288 с.

12. Стандарт организации. Система менеджмента качества. Управление процессом отчетности о работе кафедры. СТО СМК 8.2.4.02-12. – Тип. КрасГМУ, 2012 – 28 с.

13. Шитова А. Н. Развитие внутривузовской системы контроля качества подготовки будущего учителя: автореф. дис. ... д-ра пед.наук – М., 2009. – 55 с.

#### Сведения об авторах

Буйанкина Римма Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры-клиники стоматологии ИПО; начальник управления качеством подготовки специалистов ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2200821; e-mail: buyankinar@mail.ru.

Алямовский Василий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой-клиникой стоматологии ИПО; руководитель Института стоматологии – НОЦ инновационной стоматологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2230863; e-mail: alvas.1962@mail.ru.

Тарасова Наталья Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры-клиники стоматологии ИПО; заместитель руководителя Института стоматологии – НОЦ инновационной стоматологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2230863; e-mail: tarasovastom1@mail.ru.

© ЧИЖОВ Ю. В., БАКШЕЕВА С. Л., КОРЯКИНА О. С., КАЗАНЦЕВА Т. В.

УДК: 616.31(571.512)

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПАРАМЕТРОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ИНСТИТУТА СТОМАТОЛОГИИ КРАСГМУ ПО ДАННЫМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОСМОТРА

Ю. В. Чижов, С. Л. Бакшеева, О. С. Корякина, Т. В. Казанцева

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого  
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника Института  
стоматологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. В. В. Алямовский; кафедра-клиника терапевтической стоматологии,  
зав. — к. м. н., доц. А. А. Майгуров.

**Резюме.** Проведено сравнительное изучение некоторых аспектов стоматологического здоровья у студентов 1 и 3 курсов Института стоматологии КрасГМУ. В результате профилактических осмотров выявлено, что на уровень стоматологического здоровья и гигиенического ухода за полостью рта студентов Института стоматологии КрасГМУ, практически не влияют профессиональные знания о правилах проведения индивидуальной гигиены.

**Ключевые слова:** студенты; стоматологическое здоровье; профилактический осмотр.

Сегодня особо актуальна проблема здоровья студентов — медиков, так как это особый социальный слой населения, объединенный одним возрастом, условиями обучения, выбранной профессией. Несомненно, что в первые годы обучения происходит адаптация к новым социальным условиям, образу жизни, для некоторых и к климатогеографическим условиям, что вызывает активную мобилизацию резервов организма [1,2].

Учитывая, что интенсивные умственные нагрузки в наибольшей степени приходятся на период студенчества, возрастает роль тщательного контроля за состоянием здоровья студенческой молодежи, и в частности, за стоматологическим здоровьем, ведь именно оно является зеркалом общего здоровья организма и неотделимо от него [4]. Кариез зубов и болезни пародонта являются наиболее распространенными заболеваниями среди молодого поколения и следует ожидать их дальнейшего увеличения, если не будут изменены условия, влияющие на развитие заболеваний. Стоматологическая практика убедительно доказывает, что в настоящее время сохранить стоматологическое здоровье и улучшить сложившуюся ситуацию возможно лишь через внедрение в повседневную практику методов ранней диагностики и профилактики стоматологических заболеваний [2,3].

В течение последних лет исследователи обращают внимание на проблему сохранения и укрепления здоровья студентов в период их обучения в вузе, изучая состояние их здоровья, анализируя факторы, влияющие на него [2,4]. Однако данные по стоматологическому здоровью студенческой молодежи, и в частности студентов будущих врачей — стоматологов остаются единичны.

Изучение и сравнительный анализ стоматологического здоровья студентов Института стоматологии КрасГМУ первого и третьего курсов стало целью нашего исследования.

### Материалы и методы

Комплексное, в том числе и стоматологическое обследование студентов КрасГМУ проводится ежегодно. На базе стоматологической поликлиники КрасГМУ проводилось обследование стоматологического здоровья студентов. Для сравнения мы выбрали студентов 1 и 3 курсов обучения Института стоматологии. В обследовании приняли участие 76 студентов первокурсников с начальными знаниями и 57 студентов 3 курса, имеющих профессиональные знания по профилактике стоматологических заболеваний. Выборка осуществлялась простым случайным отбором.

Описательная статистика представлена для качественных признаков абсолютными значениями, процентными долями и стандартной ошибкой доли. Для количественных — средними арифметическими и стандартным отклонением. Сравнение между группами осуществлялось по качественным критериям с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0.

### Результаты и обсуждение

Анализ результатов профилактических осмотров показал, что распространенность кариеса у осмотренных студентов 18 — 22 лет составляет  $91,8 \pm 2,4\%$ , что соответствует высокой степени распространенности заболевания. Для анализа уровня и структуры стоматологической

заболеваемости проведено выборочное комплексное стоматологическое обследование 133 студентов. Распространенность кариеса среди обследованных студентов составляет  $75,3 \pm 0,6$  на 100 обследованных. Интенсивность кариозного процесса соответствует высокому уровню (среднее значение индекса КПУ =  $6,61 \pm 1,3$ ) по классификации ВОЗ.

Из числа обследуемых никто не предъявлял жалоб на состояние тканей пародонта, но визуальный осмотр и индексная оценка позволили их выявить. Для оценки состояния десен применен папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА). Отсутствуют признаки гингивита у  $21,8 \pm 3,6\%$  обследованных студентов. Преимущественно встречается легкая степень гингивита –  $73,5 \pm 1,4$  на 100 обследованных. Обращает внимание тот факт, что никто из обследованных студентов не придерживался рационального режима питания. В то же время,  $65,6 \pm 4,1\%$  регулярно, с соблюдением необходимых рекомендаций, ухаживали за полостью рта. Дополнительными средствами по уходу пользовались лишь  $9 \pm 2,5\%$  обследуемых. По результатам нашего исследования  $82,4 \pm 3,2\%$  обследованных студентов нуждаются в гигиеническом обучении, для  $3 \pm 1,5\%$  обследованных студентов требуются как улучшение гигиены полости рта при помощи гигиенического обучения, так и профессиональная чистка зубов с удалением наддесневого зубного камня с последующим назначением лечения.

На рис. 1 представлены неудовлетворительные показатели гигиенического состояния полости рта студентов 1 и 3 курсов Института стоматологии. Выявлено, что у студентов первого курса несколько чаще ( $3,9\%$ ) диагностируется неудовлетворительный индекс гигиены в сравнении с третьекурсниками ( $2,1\%$ )  $p > 0,05$ . Установлено, что зубы чистят 2 раза в день ( $79\%$  студентов-стоматологов первого курса и  $54\%$  третьекурсников), но тем не менее зубы чистят после завтрака и после последнего приема пищи ( $52\%$  в группе первокурсников и  $68\%$  третьекурсников) ( $p > 0,05$ ). А вот время чистки зубов (3 минуты) соблюдают  $45\%$  первокурсников и  $34\%$  третьекурсника ( $p > 0,05$ ).

Тем не менее, средний уровень гигиены по индексу Грина – Вермильона составил  $1,22 \pm 0,03$ , что позволяет оценить гигиеническое состояние полости рта, как удовлетворительное.

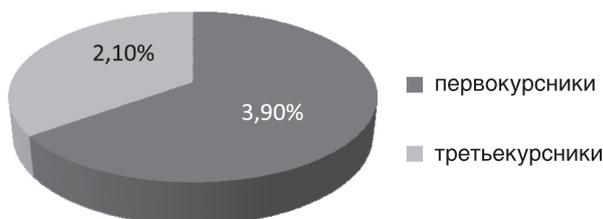


Рис. 1. Неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта студентов 1 и 3 курсов Института стоматологии КрасГМУ.

В результате исследования выяснилось, что  $27,5\%$  представителей первого курса Института стоматологии имеют санированную полость рта и 1 студент ( $1,4\%$ ) нуждается в проведении ортопедического лечения. Наиболее худшие показатели стоматологического здоровья зафиксированы на 3 курсе, только  $17,5\%$  студентов имели санированную полость рта и уже 2 студента ( $3,5\%$ ) нуждались в протезировании.

У большинства студентов регистрировался ортогнатический прикус ( $62,5\%$ ). Наиболее часто патологический прикус регистрировался среди студентов третьего курса (перекрестный в  $6,5\%$  и прогнатический в  $5,2\%$ ). В то время как у обследованных студентов первого курса патологический прикус не регистрировался.

Уровень оказания стоматологической помощи (УСП) по данным осмотра составил в среднем  $45\%$ : в группе первокурсников УСП =  $52\%$  (удовлетворительный), в группе третьекурсников УСП =  $38\%$  (недостаточный), различия между группами статистически не достоверны. Таким образом, выявлен недостаточный уровень оказания стоматологической помощи студентам медикам.

Таким образом, обследование стоматологического статуса людей молодого возраста с проведением сравнительной оценки состояния стоматологического статуса у лиц, имеющих специальные познания в области стоматологии (студенты-стоматологи) позволили выявить «слабые места» в некоторых вопросах профилактики. По нашему мнению, сохраняющийся достаточно высокий уровень стоматологической заболеваемости будущих врачей стоматологов обусловлен низкой мотивацией молодежи к лечению стоматологических заболеваний. В результате исследования выявлено явное пренебрежение студентов к состоянию собственного стоматологического здоровья.

Данные результатов профилактических осмотров и комплексного стоматологического обследования студентов 1 и 3 курсов Института стоматологии КрасГМУ свидетельствуют о достаточно высокой распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний, причем, несмотря на то, что наличие профессиональных знаний о правилах проведения индивидуальной гигиены полости рта, которые имеют студенты 3 курса стоматологического факультета, практически не влияют на уровень их стоматологического здоровья, гигиенического ухода за полостью рта.

#### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SOME DENTAL HEALTH PARAMETERS IN STUDENTS OF THE INSTITUTE OF DENTISTRY KRASSMU ACCORDING TO PREVENTIVE EXAMINATION

Y. V. Tchigov, S. L. Bacsheeva,  
O. S. Korjakina, T. V. Kazantceva  
Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** A comparative study of some aspects of the dental health of students 1 and 3 courses of the Institute of Dentistry

KrasGMU was carried out. As a result of preventive inspections it was revealed that to the level of dental health and hygienic oral care implement of the KrasSMU students of the Institute of Dentistry, had practically no influence the professional knowledge about the rules of personal hygiene.

**Key words:** students, dental health, preventive inspection.

### Литература

1. Дудрова Е.В. Проблемы здоровья современной студенческой молодежи и нерешенные вопросы организации лечебно-профилактической помощи // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 526-530.
2. Круглякова И.П. Медико-социальные аспекты стоматологической заболеваемости студенческой молодежи города Челябинска // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 5 (42). – С. 73-77.
3. Лисняк, М.А., Горбач Н.А. Образование и здоровье: концепция оптимизации охраны здоровья преподавателей вуза // В мире научных открытий. – 2011. – № 2. – С. 71-78.

4. Цапаева А.А., Цапаева А.А., Даурова Ф.Ю. и др. Состояние пародонта у студентов - медиков из Юго-Восточной Азии // Пародонтология. – 2008. – № 3. – С. 76-78.

### Сведения об авторах

Чижов Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры-клиники стоматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2243144; e-mail: Gullever@list.ru.

Бакиеева Светлана Лукинична – кандидат медицинских наук, доцент кафедры-клиники терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2202101; e-mail: sbacsheeva@mail.ru.

Корякина Ольга Степановна – ассистент кафедры-клиники терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2202101.

Казанцева Тамара Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры-клиники стоматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391) 2243144; e-mail: Luka\_LRC@mail.ru.

## Лекции



© ЗАХАРОВА Т. Г.

УДК 618.19 – 006.03

## МАСТОПАТИЯ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Т. Г. Захарова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. М. М. Петрова.

**Резюме.** В данной лекции отмечается роль врачей первичного звена медико-санитарной помощи населению – врачей общей практики (семейных врачей) в своевременной диагностике и лечении мастопатии с целью профилактики и раннего выявления рака молочной железы, а также дается современное представление об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике, лечению и профилактике мастопатии.

**Ключевые слова:** мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, эстрогены, женщина, молочная железа.

Согласно квалификационной характеристике, врач общей практики (семейный врач) должен осуществлять профилактику, диагностику и лечение наиболее распространенных заболеваний в том числе заболеваний молочной железы [4, 8]. В группу заболеваний молочной железы, относят мастопатию и рак молочной железы. Мастопатия – это частое заболевание у женщин и оно является очень опасным в плане онкологической трансформации процесса. Своевременное выявление, правильное лечение данной патологии, поможет снизить количество запущенных форм рака молочной железы и сохранить жизнь пациенткам.

По определению ВОЗ, мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ), характеризующаяся спектром

пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительно-тканного компонентов.

По сложившейся традиции диагностикой и терапией заболеваний молочной железы занимаются онкологи, очевидно в связи с этим, основное внимание уделялось злокачественным заболеваниям. До последнего времени мастопатии уделялось меньше внимания. В связи с тем, что мастопатия не является злокачественным заболеванием, онкологи до сих пор придерживаются выжидательной тактики ведения больных, ограничиваясь периодически осмотрами. Однако при этом необходимо помнить, что в МКБ – 10, заболевания молочных желез относятся к классу заболеваний репродуктивных органов и этой

проблемой активно стали заниматься гинекологи и данное положение закреплено в Приказе МЗ РФ № 572н от 2012 года «Об утверждении порядка по оказанию медицинской помощи по специальности «акушерство и гинекология» [9]. Но зачастую ближе к больной находится врач общей практики (семейный врач), особенно в отдаленных сельских районах, в его обязанности входит своевременное выявление заболеваний молочной железы и направление к гинекологу, хирургу, онкологу для дальнейшего обследования и лечения [8].

Мастопатия — одно из самых распространенных заболеваний у женщин: в популяции заболеваемость составляет 30-40 %, а среди женщин, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 58 %. Частота мастопатии достигает максимума к 45 годам и снижается в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте, достигая минимальных цифр к 75 годам жизни женщины. Обратная зависимость отмечается в отношении рака молочной железы, частота которого неуклонно растет с увеличением возраста женщины.

*Строение молочной железы.* Морфомолекулярной единицей молочной железы является альвеола. Пузырек альвеолы выстлан одним слоем железистых клеток лактоцитов, верхушки которых обращены в полость альвеолы. В основании альвеолы расположены миоэпителиальные клетки, обладающие способностью сокращаться и регулировать объем альвеол и выбрасывать через проток, скапливающийся в них секрет. Альвеолы окружены тонкой базальной мембраной, в которой проходят тесно прилегающие к лактоцитам кровеносные капилляры и нервные окончания. Протоки альвеолы выстланы однослойным эпителием, сходным по строению с железистыми клетками альвеол. Во время лактации они гиперплазируются и продуцируют молоко. 150-200 альвеол объединяются в дольку с внутридольковым протоком из слившихся альвеолярных протоков. Вокруг долек расположена междольковая соединительная ткань. 30-80 долек объединяются в долю молочной железы, внутридольковые протоки — в долевы, выстланные двухрядным эпителием. Молочные железы состоят из 15-20 долей с выводными протоками. Эти протоки выстланы двухслойным цилиндрическим эпителием и окружены гладкомышечными клетками. Протоки открываются на соске, рецепторы кожи которого сходны с таковыми в коже наружных половых органов. Базальная мембрана альвеол переходит в интерстициальную ткань; между долями и дольками железы располагается соединительная ткань, составляющая каркас железы. В молочной железе имеется также жировая ткань. Соотношение между паренхимой (железистая ткань), соединительной и жировой тканью определяет форму и размеры молочной железы в зависимости от физиологического состояния репродуктивной системы. Таким образом, молочная железа состоит из паренхимы — железистой ткани с проходящими в ней протоками различного калибра;

стромы — соединительной ткани, разделяющие железу на доли и дольки; жировой ткани, в которую погружена паренхима и строма железы.

*Онтогенез молочной железы.* Закладка молочной железы происходит на 10-й неделе внутриутробной жизни. У плода мужского пола с началом гормональной функции эмбриональных тестикул развитие молочной железы тормозится. В периоде новорожденности, в первые 3-5 дней жизни происходит незначительное увеличение молочных желез за счет гормональной стимуляции циркулирующими в крови материнскими плацентарными гормонами. Иногда даже отмечается секреция молочной железы. В детстве до начала пубертатного периода происходит очень незначительный рост молочных протоков в длину, который не изменяет величины молочной железы. В пубертатном периоде начинается быстрое развитие молочных желез: рост и разветвление молочных протоков, увеличение паренхимы железы, развитие лактоцитов, увеличение числа долек. Более всего увеличивается интерстициальная ткань, которая составляет к концу пубертатного периода 90 % объема всей железы. К концу периода полового созревания масса железы составляет 150-200 г. Во время беременности молочная железа достигает полной морфологической зрелости. Размеры ее увеличиваются за счет роста железистой ткани, масса достигает 800-900 г. Увеличивается число альвеол, долек, протоков, в альвеолярном эпителии начинается секреция.

После родов происходит интенсивная секреция молока, и железы еще более увеличиваются (иногда до 3-5 кг). В лактирующей железе секреторной активностью (образование молока) обладают не только лактоциты альвеол, но и миелоциты, окружающие альвеолу, и эпителий, выстилающий внутридольковые протоки. В протоках долей образуются молочные синусы — полости для депонирования молока. По окончании лактации в железе происходят инволютивные изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также в замещении соединительной ткани жировой. Возрастные инволютивные изменения в структуре молочных желез также характеризуются замещением паренхимы жировой тканью. Эти процессы усиливаются после 40 лет. В постменопаузе железа почти лишена железистых структур и состоит из жировой ткани с нерезко выраженными фиброзированными соединительно-тканевыми прослойками.

Регуляция роста и развития молочной железы происходит под сложным гормональным контролем. Основная роль принадлежит в нем эстрогенам, прогестерону и пролактину [1]. В первой фазе пубертатного периода, до менархе, на развитие молочных желез влияют эстрогены, во второй — эстрогены и прогестерон. Эстрогены ответственны за рост и развитие протоков и соединительной ткани, прогестерон — за рост и развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол, рост долек. Основная роль пролактина —

стимуляция секреции молока лактоцитами, под влиянием пролактина увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе. В регуляции развития молочной железы участвует и соматотропный гормон, сходный по физиологическому действию с пролактином. Значение трийодтиронина, тироксина, кортизола и инсулина еще не уточнено.

Таким образом, гормональному влиянию подвергается паренхима, на которую вне беременности непосредственно действуют эстрогены, прогестерон, пролактин и соматотропный гормон, во время беременности — плацентарные эстрогены, прогестерон, лактоген и пролактин. Очевидно, опосредованно на ткани молочной железы действуют тиреоидные, глюкокортикоидные гормоны и инсулин. В меньшей степени гормональному воздействию подвержена строма, в которой возможна гиперплазия под влиянием эстрогенов. Взаимоотношения гормонов и жировой ткани молочной железы изучены недостаточно. Известно, что жировая ткань, адипоциты молочной железы являются депо эстрогена, прогестерона и андрогенов. Адипоциты не синтезируют половые гормоны, но активно их захватывают из плазмы. Под влиянием ароматазы андрогены превращаются в эстрадиол и эстрон. Этот процесс с возрастом усиливается, что, возможно, является одним из факторов увеличения риска развития рака молочной железы

*Формы мастопатии.* Заболевания молочной железы вне беременности, объединяемые общим термином «мастопатия», называют еще «дигормональными дисплазиями». Этот термин, не отличающийся точностью, отражает в какой-то степени патогенез и отчасти морфологические изменения. Существует большое число классификаций дигормональных дисплазий, каждая из которых более или менее полно отражает прогрессивные (гиперплазия, пролиферация долек, протоков, соединительной ткани) и регрессивные (атрофия, фиброз, кистообразование) изменения.

При мастопатии с гиперпластическими процессами в протоках и кистах у женщин старше 45 лет риск развития рака возрастает в 2,6 раза, при наличии атипических изменений — в 6 раз.

Для клинической практики удобна классификация фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ), выделяющая диффузные и узловатые формы изменений в железах, которые находят отображение на рентгенограммах при ультразвуковом сканировании и морфологическом исследовании.

Классификация фиброзно-кистозной мастопатии:

I. Диффузная ФКМ:

- 1) с преобладанием железистого компонента (аденоз);
- 2) с преобладанием фиброзного компонента;
- 3) с преобладанием кистозного компонента;
- 4) смешанная форма;

II. Узловая ФКМ.

Диффузная и узловатая ФКМ могут иметь как пролиферирующую, так и не пролиферирующую форму. При пролиферации в эпителии, выстилающем молочные ходы,

развиваются интрадуктальные папилломы; в эпителии, выстилающем стенки кист — цистаденопапилломы. При этом возможно развитие атипических и злокачественных изменений в пролиферирующем эпителии.

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз). Морфологически эта форма ФКМ характеризуется высоко дифференцированной, неосумкованной гиперплазией долек железы. Клинически она проявляется болезненностью, нагрубанием и диффузным уплотнением всей железы или ее участка. Границы уплотнений плавно переходят в окружающие ткани. Болезненность и нагрубание усиливаются в предменструальном периоде. Аденоз наблюдается у молодых девушек в конце периода полового созревания, а также у женщин в начальных сроках беременности как преходящее состояние. При рентгенологическом исследовании отмечаются множественные тени неправильной формы с нечеткими границами, которые соответствуют участкам гиперплазированных долек и долей. Иногда при обширном процессе тени захватывают всю железу.

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброза. Для этой формы характерны фиброзные изменения междольковой соединительной ткани, пролиферация внутрипротоковой ткани с сужением просвета протока железы вплоть до полной его облитерации. Клиническая картина характеризуется болезненностью, при пальпации железы определяются уплотненные, тяжистые участки. Фиброзные процессы преобладают у женщин более старшего, пременопаузального возраста. Рентгенологическая картина этой формы ФКМ представляет собой пласти плотных гомогенных участков с выраженной тяжистостью. Рентгенограммы имеют вид «матового стекла».

Фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента. Характерно наличие множественных кистозных образований эластической консистенции, довольно хорошо отграниченных от окружающей ткани железы. Как и для других форм ФКМ, характерным клиническим признаком является болезненность, усиливающаяся перед менструациями. Кистообразование характерно для женщин в возрасте после 54 лет. В пременопаузальном возрасте кисты обнаруживаются у 25 % женщин с ФКМ, в постменопаузальном — у 60 %. Морфологическая картина кистозной формы ФКМ характеризуется наличием множественных кист, образующихся из атрофированных долек и расширенных протоков железы. Характерны также фиброзные изменения интерстициальной ткани. Однако в кистах возможно возникновение пролиферативных процессов в эпителии, выстилающем стенку кисты, с образованием папиллярных образований. Рентгенологически ФКМ с преобладанием кистозного компонента характеризуется крупнопетлистым рисунком, на котором определяются множественные просветления диаметром от 0,3 до 6 см с четкими контурами. Цвет и консистенция кистозного содержимого различны.

Жидкость частично резорбируется гистиоцитами. Кальцификация, как и кровянистое содержимое, считается патогномичным признаком злокачественного процесса.

Все три диффузные формы ФКМ в чистом виде встречаются редко. Значительно чаще в клинической практике приходится иметь дело со смешанной формой мастопатии, при которой выражены все три перечисленные выше морфологические изменения: гиперплазия долек, склероз внутريدольковой и междольковой соединительной ткани и атрофия альвеол с расширением протоков и превращением их в кистозные образования.

Узловая форма ФКМ характеризуется изменениями, описанными выше, но имеющими локальный характер в виде единичных или нескольких узлов. При пальпации определяются отдельные уплотнения без четких границ, не спаянные с кожей, увеличивающиеся накануне и уменьшающиеся после окончания менструаций. При этой форме ФКМ болезненность наиболее выражена и боль иррадирует в плечо, лопатку. Иногда увеличиваются подмышечные лимфатические узлы.

Кроме того, выделяют особую форму молочной железы в предменструальном цикле — мастодию, или мастагию — это циклическое нагрубание железы, обусловленное венозным застоем и отеком стромы; молочная железа увеличивается в объеме более чем на 15%.

*Этиология и патогенез* мастопатии не ясны, хотя по современным представлениям эта патология гормонально обусловлена. Решающая роль в ее развитии отводится прогестерондефицитным состояниям, нарушению функции яичников, при которых имеется абсолютная или относительная гиперэстрогения. Это подтверждается способностью эстрогенов вызывать пролиферацию эпителия альвеол, протоков, усиливать активность фибробластов и вызывать пролиферацию соединительной ткани железы, а также многочисленными клиническими наблюдениями о наличии мастопатии у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями, ановуляторным бесплодием, миомами матки, эндометриозом, фолликулярными кистами, т. е. патологией, для которой характерна гиперэстрогения, даже относительная. Вместе с тем, мастопатия наблюдается также у женщин с овуляторным циклом и ненарушенной репродуктивной функцией и даже с явными клиническими проявлениями гиперандрогении (адреногенитальный синдром, болезнь Иценко-Кушинга). Очевидно, как и для многих тканей-мишеней половых гормонов, решающую роль играет не абсолютная величина гормонов в плазме, даже в свободной форме, а состояние рецепторов половых стероидов в ткани железы.

*Клиническая картина.* Мастопатия, очень распространенное заболевание. Основной контингент составляют женщины репродуктивного возраста, причем подавляющее большинство из них страдают различными гинекологическими заболеваниями. Чаще всего среди гинекологической патологии наблюдаются предменструальный синдром,

дисфункциональные маточные кровотечения, эндокринное (ановуляторное или вследствие недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла) бесплодие, миома матки, эндометриоз. Многие авторы подчеркивают, что женщины с клиническими проявлениями мастопатии, как правило, не пользуются гормональной контрацепцией. В то же время у женщин, длительное время применявших оральные контрацептивы, мастопатия встречается редко.

Основной жалобой больных мастопатией является боль, как правило, усиливающаяся в предменструальном периоде, иногда начиная со второй половины менструального цикла. Женщины отмечают также болезненные участки уплотнения в ткани молочных желез. Боль может иметь локальный характер и иррадиировать в руку или лопатку [10].

Выделяют три клинические фазы мастопатии:

*первая фаза* — возраст 20-30 лет, менструальный цикл регулярный, но часто укорочен до 21-24 дней; за неделю до менструаций появляется нагрубание, болезненность молочной железы, ткань уплотняется и становится чувствительной при пальпации;

*вторая фаза* — возраст 30-40 лет, боль в молочных железах носит постоянный характер и длится 2-3 нед. до менструаций; в железе пальпируются отдельные болезненные уплотненные дольки с кистозными включениями;

*третья фаза* — возраст старше 40-45 лет, боль в молочных железах менее интенсивная и непостоянная; пальпируются множественные кистозные образования, некоторые достигают 1-3 см в диаметре, содержат коричневатозеленый секрет, появляющийся из соска при надавливании на околососковое поле.

Хотя боль является основным симптомом мастопатии, 10-15 % женщин не испытывают болевых ощущений, несмотря на то, что при осмотре и пальпации у них выявляются те же изменения, что и у женщин, испытывающих сильную боль. Возможно, это связано с разным порогом болевой чувствительности, обусловленным уровнем эндорфинов в ЦНС. Возникновение боли объясняется сдавливанием нервных окончаний отеком соединительной ткани, кистозными образованиями и вовлечением их в склерозированные ткани. Примерно 10 % женщин отмечают увеличение лимфатических узлов в подмышечной области и их чувствительность при пальпации.

*Диагностика мастопатии.* Диагноз мастопатии ставят на основании анамнеза, клинической картины, пальпации молочных желез и подтверждают результатами специальных методов исследования. Чаще всего в анамнезе женщин, страдающих мастопатией, отмечаются аборт, невынашивание беременности, дисфункциональные маточные кровотечения, длительное бесплодие.

Важное диагностическое значение имеет пальпация молочных желез в положении стоя и лежа с последовательным исследованием всех квадрантов железы.

Обязательно производят сдавливание околососкового поля для уточнения наличия отделяемого из соска. Пальпацию у женщин с регулярным циклом следует проводить в первую неделю после менструации для исключения влияния гормонального дисбаланса на ткань железы.

Большое значение для диагностики патологии молочной железы имеют параклинические методы обследования: УЗИ, маммография, рентгеноконтрастные методы обследования, изучение электропроводимости тканей молочной железы, термография и др. [14].

Согласно Приказа МЗ РФ № 572н от 2012 года в качестве рекомендуемой структуры в женской консультации предполагается кабинет маммографического (рентгенологического) исследования [9].

В настоящее время в мире в подавляющем большинстве случаев для диагностики рака женской молочной железы (РМЖ) используют рентгеновскую проекционную маммографию, пленочную (аналоговую) или цифровую. В Европе и странах Северной Америки цифровая маммография на основе детекторов прямого преобразования постепенно вытесняет пленочную из-за наличия больших возможностей по работе с полученным изображением и возможности интеграции с медицинской информационной сетью.

В настоящее время во всем мире женщинам старше 40 лет рекомендуют проходить маммографию каждые 2 года, после 50 лет — каждый год. Исключением являются кормящие и беременные женщины, которым этот метод диагностики назначается только при острой необходимости. Женщинам в возрасте 66-74 года 1 раз в 2 года.

Маммографию проводят в первую фазу на 6-7-й день менструального цикла в двух проекциях на специальных рентгеновских аппаратах с использованием специально сконструированных усиливающих экранов, позволяющих производить исследования в условиях минимальных лучевых нагрузок. При необходимости используют прицельную рентгенографию или рентгенографию с искусственным контрастированием протоков либо пневмоцистографию. Рентгенологическое исследование позволяет выявить макрокальцинаты (более 0,5 см в диаметре), характерные для кистозных изменений и расширения протоков, и микрокальцинаты (менее 5 мм в диаметре). Это имеет большое диагностическое значение, так как у 10-30 % женщин с микрокальцинатами при более тщательном исследовании выявляется рак молочных желез.

Ультразвуковое исследование молочных желез проводят также в первую фазу менструального цикла. Ультразвуковое исследование имеет преимущество перед рентгенологическим в выявлении макрокистозных образований, точность диагностики которых составляет для ультразвука 100 %. По данным ВОЗ ультразвуковое исследование у женщин старше 35 лет, как скрининговый метод, проводится один раз в два года [19].

Термография молочных желез позволяет выявить очаги повышенной термической активности. Для ФКМ характерна очаговая гипертермия с температурным градиентом 0,6-1,6 °С.

Применяют также пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием аспирата. Дифференциальная диагностика направлена прежде всего на выявление предзлокачественных и злокачественных процессов молочных желез. Точность диагноза рака молочной железы при пункционной биопсии колеблется от 90 до 100 %. Пункционную биопсию выполняют специалисты — онкологи и цитологи, от квалификации которых зависит точность диагноза [3].

Необходимо постоянно помнить, что женщины с ФКМ являются группой риска по возникновению рака молочной железы. Поэтому гинекологический осмотр обязательно должен включать осмотр и пальпацию молочных желез. Клиническими проявлениями, указывающими на наличие гиперплазии (атипии) эпителия молочных ходов и/или кист, служат выделения из соска с примесью крови. Окончательный диагноз, назначение специальных методов исследования и их оценка, уточнение формы мастопатии — задачи онкологов. Но это не в коем случае не избавляет гинеколога от необходимости осматривать молочные железы каждой гинекологической больной, независимо от жалоб, с которыми она обратилась.

*Консервативная терапия* может проводиться женщинам только после тщательного обследования и консультации онколога, исключающих злокачественные заболевания молочных желез, пролиферативные изменения эпителия молочных желез, наличие кальцинатов в ткани железы.

Консервативной терапии подлежат больные с некоторыми формами диффузной мастопатии (ФКМ с преобладанием железистого, фиброзного компонента и смешанные формы). При мастопатии с преобладанием кистозного компонента после проведения пункционной биопсии и убедительных доказательств отсутствия пролиферативных изменений в эпителиальных структурах можно проводить консервативное лечение, но только под наблюдением онколога.

В консервативной терапии мастопатии используются: гестагены (производные норэтистерона и прогестерона); антиэстрогены (тамоксифен); антипролактиновые препараты (бромкриптин, достинекс, карбеголин); препараты йода (микродозы); витамины Е, А, В1, В2; пищевой режим, исключающий метилксантины — чай, кофе, шоколад.

Терапия гестагенами основана на антиэстрогенном эффекте препаратов на уровне ткани молочной железы и торможении гонадотропной функции гипофиза. Препараты применяют во второй фазе менструального цикла: утрожестан по 200-300 мг с 17-го по 26-й день цикла; норколут по 5 мг в день с 16-го по 25-й день цикла; прегнин по 0,02 г (2 таблетки) 3 раза в день с 16-го по 25-й день

цикла. Гестагенный препарат местного применения при мастопатии или мастодинии – гель «Прожестожель» 1%. Одна доза аппликатора, содержащая 25 мг натурального прогестерона, наносится на поверхность каждой груди до полного впитывания 2 раза в день, в том числе и в дни менструального цикла [5,6].

На основании многочисленных исследований установлено, что применение оральных контрацептивов снижает частоту рака молочной железы и развитие мастопатии. Как уже указывалось, среди женщин, применяющих гормональную контрацепцию, мало больных с ФКМ. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) вводят организм женщины на низкий уровень гормонов, гораздо ниже ее собственного, что снижает процессы пролиферации в молочных железах. С этой целью используют: жанин, марвелон, ярину, фемоден, логест и др. [2].

Среди витаминов наиболее благоприятное действие при мастопатии оказывает витамин Е –  $\alpha$ -токоферола ацетат. Используется его свойство как антиоксиданта, препятствующего образованию токсических биохимических продуктов в клетке. Кроме того, витамин Е, который регулирует синтез белков и пролиферацию клеток, участвует в важнейших процессах клеточного метаболизма, оказывает регулирующее действие на липидный обмен, снижая уровень ЛПНП и повышая уровень ЛПВП. В связи с этим его следует назначать при приеме эстроген-гестагенных препаратов. Витамин Е принимают по 100-400 мг/сут. в течение 2 мес; после 2-месячного перерыва курс лечения повторяют. Препарат вследствие своего антисклеротического действия особенно показан женщинам старше 45 лет. Рекомендуются, также витамины А, В1, В2 в течение длительного времени.

Для лечения ФКМ применяют препараты йода. Многие годы онкологи и гинекологи назначают микродозы йодида (0,25% раствор йодида калия по 10 мл 4 раза в день) в течение 6-12 мес с перерывами на время менструации. Механизм действия препарата традиционно объясняют подавлением функции яичников. Вряд ли это объяснение правильно. Скорее механизм благоприятного действия препаратов йода заключается в подавлении выделения тиреоидных гормонов, повышающих чувствительность ткани молочной железы к эстрогенам. Кроме того, установлено, что уровень тиреоидных гормонов в содержимом кист молочных желез выше, чем в плазме крови.

Несмотря на то, что убедительных данных о роли метилксантинов в развитии мастопатии не получено, женщинам, страдающим ФКМ, особенно во время лечения, рекомендуется воздержаться от крепкого кофе, чая и шоколада.

Тамоксифен – антиэстроген, механизм действия, которого основан на конкурентном связывании с рецепторами эстрадиола в клетках тканей молочной железы. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении рака молочной железы, причем регрессия процесса наблюдается даже

при диссеминированной форме. Для лечения мастопатии тамоксифен назначают по 10 мг (1 таблетка) в день. После 2 нед. приема отмечается снижение уровня гонадотропинов и соответственно подавление функции яичников. После 10-12-недельного приема препарата в непрерывном режиме по 10 мг/сут. больные отмечают значительное улучшение: уменьшение боли, нагрубания, объективно уменьшаются участки уплотнения в железе. Длительность лечения составляет 3-6 мес.

Применяют так же препараты, подавляющие секрецию пролактина – бромокриптин (парлодел), агонист дофамина – основного регулятора синтеза пролактина в гипофизе. Назначают препарат при выраженной цикличности мастопатии (ухудшение состояния в предменструальном периоде) по 2,5-5 мг во второй фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в течение 4-6 циклов. Механизм действия препарата не совсем ясен. Хорошо известно, что беременность и лактация, т.е. состояния, которым свойственна гиперпролактинемия, являются протекторами мастопатии и новообразований молочной железы. И тем не менее парлодел оказывает благоприятное действие при мастопатии даже при нормальном содержании пролактина [12,16].

В развитии отека, венозного стаза в молочных железах при мастопатии и особенно мастодинии определенную роль играют простагландины. Это дает основание использовать тормозящие синтез простагландинов нестероидные противовоспалительные препараты индометацин, бруфен, ацетилсалициловую кислоту для лечения мастопатии. Препараты принимают во второй фазе менструального цикла с 16-го по 25-й день в следующих дозах: индометацин по 25 мг 3 раза в день; бруфен по 0,2 г 3 раза в день; ацетилсалициловая кислота по 0,5 г 3 раза в день. Все препараты противопоказаны при язвенной болезни и тяжелых гастритах.

Наиболее эффективно лечение мастодинии – предменструального отека молочной железы у молодых женщин. Терапию проводят одновременно с лечением предменструального синдрома, часто сопутствующего мастодинии. Используют антипростагландиновые препараты, диуретические средства, ограничивают жидкость. При сильной боли и нагрубании молочных желез весьма эффективны норколут, прегнин или парлодел в предменструальном периоде.

При мастопатии, вызванной психологическими проблемами, назначают успокаивающие средства (настойки пустырника, валерианы и др.), психотерапию.

Гомеопатические препараты (Ременс, Мастодион, Циклодинон). Их лечебный эффект основан на снижении уровня пролактина в крови, что приводит к ликвидации патологических процессов в молочной железе при гиперпролактинемии. Назначаются эти препараты на длительный срок [11,12, 13, 15].

Фитотерапия (используется только в качестве дополнения к основному лечению). Энзимные препараты обладают

противоотечным, противовоспалительным, вторично-анальгезирующим и иммуномодулирующим действием [7].

*Хирургическое лечение мастопатии* применяют при узловых формах мастопатии, преимущественно при фиброаденомах, крайне редко при наличии кисты. При небольших размерах фиброаденомы (до 2 см) от хирургического лечения также можно воздержаться – показано динамическое наблюдение у маммолога.

Существует 2 вида оперативного вмешательства – секторальная резекция (вместе с сектором молочной железы удаляют опухоль) и энуклеация (вылушивание) опухоли или кисты (удаляют только опухоль/кисту) [17, 18, 19, 20].

Оперативное лечение мастопатии применяют по строгим показаниям:

- при подозрении на рак молочной железы по данным биопсии (только в этом случае выполняют секторальную резекцию);

- при быстром росте фиброаденомы (увеличение опухоли в 2 раза в течение 3-х месяцев);

- если киста единичная – показано удаление жидкости путем пункции (прокола образования), но при рецидиве узловой кисты показано ее вылушивание.

Операция по поводу узловой мастопатии проводится под общим или местным наркозом и длится в среднем 30-40 минут. Пациентку выписывают домой на следующие сутки или в день операции. Послеоперационные швы снимают на 7-10 сутки после операции.

#### *Профилактика мастопатии*

- самообследование груди – главный метод профилактики, направленный на раннее обнаружение изменений в груди, а значит, женщина может своевременно обратиться к врачу и не запустить заболевание;

- после менструации приблизительно на 5-7-й день цикла женщине рекомендуется проводить пальпацию обеих молочных желез в положении лежа и стоя, пальпацию начинают с подмышечной области по направлению к соску, далее грудь исследуют вертикально сверху вниз мягкими движениями;

- при обнаружении подозрительных образований – срочно к врачу. Чем раньше будет начато лечение, тем легче будет предотвратить развитие мастопатии и онкологии;

- беременность и лактация, отказ от абортот;

- регулярная половая жизнь;

- прием препаратов йода осенью и весной, потребление йодированной соли (при отсутствии противопоказаний со стороны щитовидной железы);

- здоровый образ жизни.

Врач общей практики (семейный врач) является носителем санитарной культуры в семье. Он должен обучать женщин методам самообследования молочных желез, прививать нормы здорового образа жизни, своевременно выявлять мастопатию, направить на обследование для уточнения диагноза и исключение рака.

## MASTOPATIA IN PRACTICE OF THE FAMILY PHYSICIAN

T. G. Zaharova

Krasnoyarsk state medical university named  
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

**Abstract.** In this lecture was noted the role of the physicians in primary health care - general practitioners (family doctors) in the timely diagnosis and treatment of mastopatia for the prevention and early detection of breast cancer, and gives an advanced understanding of the etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention of mastopatia.

**Key words:** mastopatia, fibrocystic disease, estrogens, female, breast.

#### Литература

1. Андреева Е.Н., Хомошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 12-17.

2. Апетов С.С., Калиниченко С.Ю., Агафонова А.В. и др. Влияние терапии половыми гормонами на состояние молочных желез у женщин с дефицитом андрогенов и фиброзно-кистозной болезнью // Гинекология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 58-62.

3. Булынский Д. Н., Васильев Ю.С. Современные технологии диагностики и лечения рака молочной железы: учебное пособие / Под ред. С. В. Яйцева. – Челябинск, 2009. – 84 с.

4. Государственный образовательный стандарт послевузовской профессиональной подготовки специалистов по специальности: № 040110 «Общая врачебная практика (семейная медицина)». – М., 2005. – 85 с.

5. Коновалова В.Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2009. – № 6. – С. 6-12.

6. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Слонимская И.М. и др. Оценка деятельности диагностического центра по выявлению предопухолевой и опухолевой патологии молочной железы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LV111, № 2 – С. 43-47.

7. Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез: возможности негормональной терапии // Медлайн – Экспресс. – 2008. – № 5. – С. 7-10.

8. Приказ № 237 от 26 августа 1992 года МЗ РФ «О поэтапном переходе к организации первичной медицинской помощи по принципу врача общей практики (семейного врача)».

9. Приказ № 572н МЗ РФ от 01.11.2012 г «Об утверждении порядка по оказанию медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

10. Пашов А.И., Шилова О.Ю., Егорова А.Т. и др. Гиперпластические процессы молочной железы в практике акушера-гинеколога // Методические рекомендации

для студентов высших медицинских учебных заведений, клинических ординаторов и врачей интернов, врачей акушеров-гинекологов, онкологов. — Красноярск, 2005. — 44 с.

11. Радзинский В.Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. — 8-е изд. — М.: ЭКСМО, 2008. — 317 с.

12. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни. — М.: Status Praesens, 2010. — 304 с.

13. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н. и др. Возможности терапии миомы матки и доброкачественной дисплазии молочных желез // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 4. — С. 44-47.

14. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Мастодинон: возможности применения при различных формах мастопатии // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2008. — № 4. — С. 46-47.

15. Семикопенко В.М., Киреева М.К., Рожкова Н.И. Влияние минерального обмена на показатели электропроводности при заболеваниях молочной железы // Гинекология. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 28-34.

16. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Динамика клинических симптомов и коррекция антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании

растительного препарата мастодинон // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 8-1. — С. 56-59.

17. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина с гиперпролактинемией репродуктивного возраста // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2010. — № 9(2). — С. 41-43.

18. Фирсова С.С. Здоровье женщины. — М.: «Эсмо», 2010. — 256 с.

19. Чхиквадзе, В. Д. Хирургическое лечение рака молочной железы. — Маммология: национальное руководство / Под ред. В. П. Харченко, Н. И. Рожковой. — М., 2009. — С. 227-250.

20. Petri A.L. Alcohol intake, type of beverage, and risk of cancer in pre- and postmenopausal women // Alcoholism: Clinical & Experimental Research. — 2004. — Vol. 28, № (7). — P. 1084-1090.

#### Сведения об авторах

Захарова Татьяна Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8 (391) 2244261; e-mail: tania.zah2012@yandex.ru.

## Страницы истории



© ГАЛАКТИОНОВА М. Ю., ПРАХИН Е. И., МАНЧУК В. Т.

УДК 616-053.2 (571.51-21 Красноярск)

### КРАСНОЯРСКАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ШКОЛА

М. Ю. Галактионова<sup>1</sup>, Е. И. Прахин<sup>1</sup>, В. Т. Манчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов;

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, и. о. директора — д. м. н., проф. С. В. Смирнова.

*«...Мы с вами призваны стоять на страже детского здоровья  
И наше кредо — исцелять! — теплом своим, своей любовью!  
Пусть белый голубь пронесет благую весть по всей России:  
«Земля спасение обретет в лице твоём — ПЕДИАТРИЯ!»*

**Резюме.** История формирования красноярской педиатрической школы непосредственно связана с историей развития педиатрического факультета, в 55-летней летописи которого отмечено особое влияние московской и ленинградской школ педиатрии. Научные идеи основоположников успешно развивают многочисленные ученики. Вклад красноярских ученых в развитие службы охраны здоровья подрастающего поколения, в решение задач приоритетного национального проекта здравоохранения трудно переоценить. Красноярская педиатрическая школа занимает достойное место среди российских педиатрических школ, об этом свидетельствует значимость научно-исследовательских разработок для практического здравоохранения, медицинских технологий профилактики и лечения широко распространенных заболеваний у детей, внедрения современных педагогических методов подготовки врачей педиатров и последипломного совершенствования их знаний.

**Ключевые слова:** Красноярский государственный медицинский университет, история, педиатрия, педиатрический факультет, научно-педагогическая школа.

Право на существование научной медицинской школы определяется фундаментальностью, новизной научных исследований, вкладом ее создателей в решение важнейших задач практического здравоохранения и решающих конкретные задачи охраны здоровья матери и ребенка.

Еще в 1930-е годы Советское правительство принимает решение об открытии факультетов охраны материнства и младенчества. Это было определено неблагоприятными экономическими и социальными условиями жизни населения, высокой заболеваемостью и смертностью детей и подростков, а также нехваткой врачей - педиатров. По всей стране, в том числе и в Красноярском крае среди детского населения были широко распространены инфекционные болезни, дистрофии, гиповитаминозы, рахит, тяжелые хронические болезни пищеварительного тракта и почек, тысячи детей наблюдались с пороками сердца.

История формирования Красноярской научно-педагогической школы педиатрии тесно связана с педиатрическими школами Москвы и Ленинграда (Санкт-Петербурга). Результаты слияния двух ведущих школ России можно увидеть и в летописи педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета, который отмечает сегодня свой 55-летний юбилей.

В 1958 году в Красноярске функционировала лишь одна детская больница, на базе которой и обосновалась кафедра педиатрии под руководством доцента Маргариты Ивановны Перетокиной. В то время на кафедре работали ведущие детские врачи: Энта Марковна Котик, Фаина Григорьевна Евсиович, Елена Васильевна Вагина. Поскольку для института нужны были подготовленные не только врачебные, но и педагогические кадры в области педиатрии, Петр Георгиевич Подзолков, первый ректор КГМИ, принимает решение пригласить уже подготовленных специалистов. Так в 1961 году приезжает работать к.м.н. Жан Жозефович Рапопорт, в 1963 году – Иван Григорьевич Шеленок и Константин Владимирович Орехов. Прибывшие ученые и педагоги Москвы и Ленинграда не только дали начало становления педиатрической школы, но и сибирской науки в целом. Красноярские ученые и последователи активно приступили к изучению закономерностей формирования детского организма в норме и при патологии, в условиях адаптации к экстремальным условиям среды, разрабатывая медицинские технологии профилактики и лечения широко распространенных заболеваний у детей и подростков.

Позже, в 1966 году, благодаря инициативе выпускников II Московского медицинского института, организовались кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, стала создаваться структура профилизации преподавания. Так, были сформированы первые красноярские педиатрические школы, впитавшие в себя научные основы Ленинградской и Московской школ, ставших фундаментом педиатрического факультета.

Жан Жозефович Рапопорт окончил аспирантуру у профессора Б.А. Воловика и представлял Ленинградский педиатрический институт, где в то время работали выдающиеся отечественные педиатры – академик А.Ф. Тур, профессор М.С. Маслов, А.М. Абезгауз и др. В Красноярском медицинском институте Ж.Ж. Рапопорт возглавил кафедру детских болезней лечебного факультета и факультета усовершенствования врачей. Основной клинической базой кафедры стала Краевая клиническая больница, здесь в течение короткого времени были организованы специализированные детские отделения, палата интенсивной терапии с индивидуальным круглосуточным обслуживанием. Первыми ассистентами кафедры были М.С. Зырянова (одновременно на общественных началах была заместителем главного врача по детству), К.С. Крутянская (возглавляла детское отделение краевой больницы), Е.А. Помыкалова, Е.М. Иванова (ассистент), М.А. Кригер и лаборант З.Н. Гончарук. В последующие годы кафедру дополнили молодые преподаватели – А.Ф. Швецкая, Е.И. Прахин, В.Г. Леонова, И.П. Верниковская, Т.А. Титкова, Б.С. Якобсон, Л.И. Зиновьева, В.Н. Тимошенко, Е.П. Кириллова. Все они параллельно с педагогической работой начали выполнять научные исследования. Для подготовки научных кадров, Жан Жозефович организовал обучение врача Краевой больницы Б.С. Якобсона в заочной аспирантуре у профессора Томского медицинского института А.Ф. Смышляевой, который впервые изучил особенности микроциркуляции при болезни Шенлейна-Геноха и предложил использование при этом заболевании гепарина. Врач В.Г. Леонова окончила заочную аспирантуру у академика А.Ф. Тура, она впервые в педиатрической науке описала онтогенетические особенности формирования показателей крови у здоровых детей. Период обучения в клинической ординатуре врачей А.И. Ицкович и Е.И. Прахина был разумно использован для реализации научных исследований. А.И. Ицкович внесла существенный вклад в детскую кардиологию, изучив патогенетические механизмы формирования клиники нарушения кровообращения у детей. Е.И. Прахин успешно решил поставленные перед ним задачи по изучению физического развития детей г. Красноярска.

В последующем и практические врачи Л.Г. Лега, В.Г. Сорокина, Е.И. Мурашко, В.И. Прохорова, Л.С. Москаленко, В.Ф. Мажаров, Л.И. Зиновьева и др. успешно выполнили кандидатские диссертации. Без отрыва от педагогического процесса защитили кандидатские диссертации и стали доцентами кафедры М.С. Зырянова, К.С. Крутянская, А.Ф. Швецкая, З.Н. Гончарук и др.

Ж.Ж. Рапопорт стал первым председателем специализированного диссертационного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «Внутренние болезни» и «Педиатрия». В общей сложности, к моменту отъезда Ж.Ж. Рапопорта в Израиль, были подготовлены 52 кандидатских и 1 – докторская

диссертации. Развитие научной школы Ж.Ж. Рапопорта продолжили его ученики – профессора Т.А. Кожевникова, А.И. Ицкович, Т.Е. Таранушенко, Л.А. Михайлова, И.Н. Гаймоленко.

В сентябре 1982 года кафедра Ж.Ж. Рапопорта была реорганизована в кафедру детских болезней №1 с курсом усовершенствования врачей. Состав кафедры пополнился талантливыми педагогами: к.м.н. С.И. Устиновой, к.м.н. Л.Н. Мотлох, к.м.н. Таранушенко, к.м.н. Н.А. Ильенковой, к.м.н. А.Ф. Сорокоумовой, к.м.н. Е.Ю. Емельяничик. По итогам работы коллектива педиатров, возглавляемого в течение многих лет Ж.Ж. Рапопортом, изданы монографии, посвященные особенностям детского организма в норме и при патологии, проблемам здоровья и адаптации детского населения на Севере. В 1990 - 1991 гг. обязанности заведующего кафедрой исполняла – к.м.н., доцент Зинаида Никитична Гончарук. Далее с 1991-1999 года заведующим кафедрой был д.м.н., профессор Юрий Евгеньевич Малаховский. С ноября 1999 года кафедрой детских болезней №1 с курсом ПО заведует д.м.н., профессор Татьяна Евгеньевна Таранушенко. С 2008 г. кафедра вошла в структуру Института последипломного образования КрасГМУ. Основные научно-исследовательские направления работы кафедры посвящены охране здоровья матери и ребенка в Красноярском крае.

Константин Владимирович Орехов приехал в Красноярск после окончания аспирантуры на кафедре II Московского медицинского института у профессора К.А. Попова. Под его руководством, на базе Городской 100-кочной детской больницы по улице Песочной, была организована кафедра госпитальной педиатрии КГМИ. Первыми сотрудниками были З.Т. Логинова-Кузнецова, к.м.н. Т.Л. Россовская. Два месяца спустя пришли на кафедру молодые ассистенты А.Ф. Швецкая и В.А. Гончарова. В декабре 1966 г., после окончания аспирантуры в Ленинградском государственном педиатрическом институте начала работать ассистент, а через 6 лет доцент Л.В. Дмитриева, которая проработала на кафедре более 30 лет. В феврале 1967 года на кафедру в качестве ассистента был приглашен главный педиатр Рыбинского района, один из первых выпускников педиатрического факультета КГМИ – В.Т. Манчук. Первыми ординаторами на кафедре были Р.А. Авдеева, С.М. Степанова-Полилей, Э.Ф. Старых, первыми аспирантами – Н.Ф. Денисенко, С.И. Устинова, А.А. Шик.

Выпускник 1969 года, В.Б. Васильев, был оставлен на кафедре клиническим ординатором, затем он стал ассистентом, далее доцентом кафедры. В 1972 году пришли работать к.м.н. Г.П. Гуркова, Н.В. Алхимова, Ю.В. Старшов, З.А. Шарыпова. С 1982 по 2008 гг. кафедру своего учителя д.м.н., профессора К.В. Орехова возглавляла к.м.н., профессор Эмма Федоровна Старых. Кафедра обновилась молодыми преподавателями: к.м.н. Е.Г. Нейман, к.м.н. Н.Л. Прокопцевой, к.м.н. Е.П. Шитьковской. В 2008 году в результате

реорганизации в медицинском университете образовалась кафедра детских болезней с курсом последипломного образования под руководством д.м.н., профессора Н.А. Ильенковой. Кадровый состав пополнили перспективные преподаватели: к.м.н. С.О. Фалалеева, к.м.н. В.В. Чикунов, к.м.н. М.В. Борисова. Основным научным направлением кафедры многие годы является «Новорожденный ребенок в норме и при патологии». Сегодня на кафедре успешно реализуются социальные гранты «Счастливое детство без табачного дыма».

К.В. Орехов, первым из числа сотрудников КрасГМИ, был избран член-корреспондентом Академии медицинских наук, под его руководством были защищены докторские диссертации В.Т. Манчука, Е.И. Прахина, М.А. Белоусовой.

Истоки научно-педагогической школы II Московского медицинского института лежат и в организации кафедр факультетской педиатрии (зав. кафедрой И.Г. Шиленок, ученик профессора Д.Д. Лебедева) и детских инфекционных болезней (Л.А. Гульман, ученица профессора Н.И. Нисевич). Под руководством И.Г. Шиленка были выполнены кандидатские диссертации Л.И. Поздняковой, Ф.Я. Чуговой, В.П. Политовой, М.А. Белоусовой. Первыми сотрудниками кафедры были к.м.н. Л.А. Гульман, М.А. Белоусова, Р.М. Бычкова, Л.Н. Мотлох.

С 1970 года интенсивно создаются новые педиатрические кафедры. Самостоятельную кафедру детских инфекционных болезней возглавила д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Отличник здравоохранения, Кавалер ордена «Дружбы народов» Любовь Александровна Гульман. Первыми сотрудниками были ассистенты: В.П. Политова, Н.В. Гильденбранд, Г.К. Григорова, Г.П. Тимошенко, В.А. Коломиец, Н.В. Бривина, З.А. Павлова, Т.С. Крившиц, Г.П. Мартынова. Л.А. Гульман возглавляла кафедру в течение 35 лет. Под её руководством за эти годы защитили кандидатские диссертации З.А. Павлова, В.А. Коломеец, А.И. Шиленок, Н.М. Бривина, Г.К. Григорова, Г.П. Тимошенко, Н.М. Гильдебрандт, Т.С. Крившиц, Ю.А. Городилов, Я.А. Богвилене. В настоящее время кафедрой заведует ученица Почетного профессора КрасГМА Л.А. Гульман – д.м.н. профессор Галина Петровна Мартынова. Научная тематика кафедры во многом определяется запросами практического здравоохранения, эпидемиологической ситуацией в Красноярском крае и направлена на разработку ранней диагностики инфекционных заболеваний, критериев определения тяжести, на изучение патогенеза, совершенствование специфической, патогенетической, этиотропной терапии.

В 1963 году был создан курс детской хирургии при кафедре факультетской хирургии, которую возглавляла д.м.н., проф. В.Ф. Гливленко, ответственным за курс была назначена В.П. Красовская. В 1972 году образовалась самостоятельная кафедра детской хирургии, которую и возглавила после защиты докторской диссертации д.м.н., профессор В.П. Красовская. Первыми сотрудниками

кафедры были ассистенты: З.В. Васильева, И.В. Нерсесянц, А.П. Колесниченко, А.Н. Дарьина, Г.А. Буслова, С.Н. Маркин. В последующем на кафедру пришли работать ассистенты: Г.Ф. Зуева, М.М. Архипенко, В.А. Юрчук, В.А. Сермягин, Э.В. Портнягина. В 1993 г. кафедру возглавил д.м.н., профессор В.А. Юрчук, ученик профессора В.П. Красовской. Кафедра оказывает большую помощь практическому здравоохранению. Основное научное направление, разрабатываемое кафедрой – «Морфофункциональные изменения и патология иммунной системы у больных с заболеваниями панкреато-дуоденальной зоны печени и мочевыводящей системы».

В 1971 году была создана кафедра хирургических болезней педиатрического факультета под руководством д.м.н., профессора Бориса Степановича Гракова. Базой кафедры явился краевой онкологический диспансер, а позже городская больница №1. С 1973 по 2002 г. ее возглавлял Почетный профессор КрасГМА, д.м.н., профессор А.Н. Орлов. Он одним из первых в России начал разработку проблем биомедицинской этики. С 2002 года кафедрой заведовал д.м.н., профессор Э.В. Каспаров. В разное время на кафедре работали к.м.н., профессор Т.К. Турчина, к.м.н., ассистент А.В. Ротовский, к.м.н., доцент Ф.П. Чавкунькин, к.м.н., доцент А.И. Крыжановский, к.м.н., доцент Г.А. Арутюнян, к.м.н., доцент С.Г. Резниченко. В настоящее время кафедра вошла в состав кафедры общей хирургии с курсом ПО КрасГМУ.

С 1973 года введено первичное последипломное образование выпускников мединституты – интернатура по педиатрии, детской хирургии, а позже – детских окулистов, ЛОР – врачей, психиатров, гинекологов и детских инфекционистов. На современном этапе все кафедры факультета занимаются последиplomной подготовкой врачей и среднего медицинского персонала, организуя сертификационные и тематические курсы усовершенствования.

В 1975 году создана кафедра внутренних болезней педиатрического факультета под руководством д.м.н., профессора Вениамина Николаевича Медведева (1975-1979 гг.), который внес большой вклад в разработку проблем гастроэнтерологии. Он одним из первых в г. Красноярске внедрил в диагностику заболеваний желудка методы гастробиопсии, морфометрии. Под его руководством выполнили кандидатские диссертации В.В. Харламова, О.Ф. Любченко, Л.В. Жукова. С 1979 года кафедрой заведует д.м.н., профессор Е.И. Харьков.

С 1980 года одним из ведущих стратегических направлений реформы здравоохранения в России является курс на приоритетное развитие профилактической помощи детям и подросткам. Подготовка высококвалифицированных специалистов по оказанию первичной медико-санитарной помощи детскому населению осуществляется на одной из выпускающих клинических кафедр КраГМУ – кафедре поликлинической педиатрии и пропедевтики детских

болезней с курсом последиplomного образования. Кафедра была организована в 1987 году, возглавила ее к.м.н., доцент В.П. Радионова (одна из первых аспирантов проф. К.В. Орехова). У истоков кафедры стояли замечательные педагоги, бывшие сотрудники кафедры госпитальной педиатрии: В.Т. Манчук, Н.Ф. Денисенко, Г.В. Петрова, В.А. Неязов, Л.П. Мейнгот. В период с 1992 по 2005 гг. кафедрой заведовал д.м.н., профессор, член-корр. РАМН Валерий Тимофеевич Манчук. При нем кафедра пополнилась молодыми научно-педагогическими кадрами, закончившими успешно академическую аспирантуру на базе НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН: к.м.н. М.Ю. Галактионова, к.м.н. А.В. Гордиец, к.м.н. Н.Ю. Гришкевич. В 1998 году произошло объединение кафедры поликлиники с кафедрой пропедевтики детских болезней, возглавляемой в то время к.м.н., доцентом Еленой Александровной Теппер. С 2005 года кафедру возглавляет ученица В.Т. Манчука – д.м.н., доцент Марина Юрьевна Галактионова. Основное научное направление кафедры «Современные технологии медицинских осмотров и разработка профилактических программ сохранения здоровья детей и подростков».

Кафедра детских болезней лечебного факультета была организована в 1988 году под руководством д.м.н., профессора Ефима Исааковича Прахина, ученика профессора Ж.Ж. Рапопорта. Кадровый потенциал многие годы был представлен к.м.н. Р.М. Бычковой, к.м.н. В.С. Канским, к.м.н. Т.Ф. Шебаршовой, к.м.н. В.И. Фурцевым, к.м.н. Л.И. Поздняковой. С 2008 года, в связи с реорганизацией в вузе сотрудники кафедры вошли в состав кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, где и продолжают реализовываться научные проекты в области нутрициологии, рационального питания детей и подростков. А результаты научного направления, возглавляемого Национальным экспертом ВОЗ и ЮНИСЕФ, доцентом кафедры В.И. Фурцевым по поддержке и продвижению грудного вскармливания, широко известны в России.

В 1987 году в г. Красноярске был организован Институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН, первым директором которого был назначен профессор К.В. Орехов. Им была разработана комплексная научная программа, посвященная изучению состояния детского организма в норме и при патологии в различных климато-географических условиях. Отличительной особенностью стратегии Института было планирование комплексных широкомасштабных экспедиций в различные по своим региональным особенностям районы проживания Севера. Впервые открывались перспективы развития нового направления в медицине, обозначенном, как «северная педиатрия». Государственный заказ и фактическое финансирование его реализации открыли перспективы комплексного подхода к его выполнению. Основные направления, связанные с изучением здоровья детского и взрослого населения Севера были признаны

приоритетными и в последующем послужили основой формирования Президентской программы «Дети Севера».

Объектом первых исследований были дети г. Норильска (Ж.Ж. Рапопорт) и Эвенкии (Т.Л. Россовская), а далее реализация Программы «Дети, проживающие на всей северной территории России» (К.В. Орехов, В.Т. Манчук, Е.И. Прахин и др.). Особенности физического развития изучались в сопоставлении с особенностями функционирования высшей нервной деятельности, сердечно-сосудистой системы, физической работоспособности, хронобиологии детского организма на Севере. Комплекс данных изысканий возглавляли профессора: Ж.Ж. Рапопорт, А.Т. Пшонник, Б.И. Псахис, И.И. Уоскин. Л.А. Михайловой была впервые изучена кислородно-транспортная функция крови, поставившая на повестку дня вопрос о хронической гипоксии и ее роли в формировании патологии детей на Севере. Впервые были описаны хронофизиологические аспекты адаптации детей на Севере (Н.С. Арутюнова, В.Г. Безгачев и др.). Новаторскими исследованиями были работы, в которых выявлены взаимосвязи детского организма с биогеохимической ситуацией среды (И.В. Нерсисянц), с особенностями микросреды обитания (В.Ф. Базарный), микроэкологии (В.П. Ситников).

Работа В.Т. Манчука, по изучению клинко-метаболических особенностей адаптации новорожденных детей в экологических условиях Крайнего Севера, стала основополагающей, так как впервые были изучены экологические типы гликемии и липидного обмена новорожденных в различных экологических условиях Крайнего Севера. В развитии этого направления было выполнено в последующем большое количество работ, подтвердивших существование на Севере именно таких закономерностей у беременных женщин (В.П. Терещенко), взрослых (И. П. Смирнова) и детей с различными формами ожирения (И.Г. Гагаркина, Л.И. Скибицкая). Еще одним научным направлением явилось изучение закономерностей метаболических параметров иммунокомпетентных клеток в различных климатогеографических зонах Крайнего Севера и Сибири и проблемы детской эндокринологии в различных эндемичных по йодному дефициту районах (Л.Б. Захарова, В.В. Фефелова, Г.В. Булыгин, И.В. Осокина).

Уникальным по своей значимости было исследование О.М. Новикова, наблюдавшего большую когорту детей Норильска в течение длительного времени. Ученик О.М. Новикова, профессор В.Ф. Капитонов провел подобные многолетние исследования в сельском районе Красноярского края (п. Нижний Ингаш), расширив представления о закономерностях формирования здоровья в зависимости от социально-гигиенических факторов семьи.

Примеров преемственности развития педиатрических школ Красноярска за счет развития вузовской и академической науки можно привести достаточно много. Большой спектр педиатрических исследований был посвящен изучению роли питания в формировании здоровья детей,

проживающих в экстремальных условиях Крайнего Севера. По сути дела было осуществлено три этапа в изучении проблем питания: оценка фактического питания; оценка адекватности питания потребностям организма в различных экологических условиях; роль питания в формировании ряда широко распространенных на Севере заболеваний. Результаты данных исследований показали, что среди детей северных территорий широко распространены синдромы и симптомы алиментарных дефицитов (включая белковые, витаминные, микроэлементные), болезней нарушения питания и обмена веществ. Часть исследований проводилась при непосредственном участии московских ученых Е.М. Фатеевой и К.С. Ладодо.

Заслуга основоположников педиатрических научно-педагогических школ Красноярска состояла в создании системы подготовки врачей педиатров на педиатрическом факультете и после окончания вуза, в разработке основ системы профилактики и внедрения современных технологий лечения больных детей в Красноярском крае, подготовке высококвалифицированных научных и педагогических кадров.

В 55-летний Юбилей педиатрического факультета трудно отказаться от сравнительной оценки прошлого и настоящего. За время становления педиатрии в Красноярском крае сформировалась педиатрическая школа, которая характеризовалась высокой практической значимостью научно-исследовательских работ и организационно-методических разработок, активным участием в выполнении НИР врачей практического здравоохранения. За полвека на факультете было подготовлено более 7000 врачей практического здравоохранения.

Достойное место в развитии педиатрической науки и педагогики КрасГМУ в течение многих лет занимали доценты Э.Ф. Старых (ученица и преемница по кафедре педиатрии К.В. Орехова), Р.М. Бычкова (ученица А.К. Валентинович, школа профессора М.С. Маслова). Продолжают успешно работать доценты Л.И. Позднякова (ученица И.Г. Шеленка), В.И. Фурцев (ученик А.И. Ицкович), Е.П. Кириллова (ученица Ж.Ж. Рапопорта), Е.А. Теппер (ученица профессора Е.И. Прахина), доцент Р.А. Авдеева (ученица К.В. Орехова) и многие другие. Прошли многие годы, но и по сей день врачи, доценты и профессора с благодарностью и любовью вспоминают своих наставников.

Что же представляет собой педиатрический факультет КрасГМУ в настоящее время? На протяжении полувека педиатрический факультет формировался, как отдельное научно-педагогическое подразделение вуза и твердо встал на ноги.

Сегодня на факультете обучается 331 студент по специальности «Педиатрия». Обучение осуществляется на 49 кафедрах университета по 62 дисциплинам. В структуру педиатрического факультета входит семь кафедр, каждая из которых имеет свою историю и традиции, созданные опытными преподавателями и достойными учениками.

Подготовка врачей по специальности «Педиатрия» осуществляют 22 доктора и 66 кандидатов наук, 34 сотрудника имеют диплом «Педагог высшей школы». Учебно-лабораторная база клинических больниц включает в себя более трех тысяч коек. При обучении студентов используется современная диагностическая и лечебная техника, которой оснащены клинические базы.

Ряд выпускников педиатрического факультета стали известными организаторами здравоохранения Красноярского края и Российской Федерации. Так, Иван Павлович Артюхов, д.м.н., профессор – ректор Красноярского государственного медицинского университета; член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, Валерий Тимофеевич Манчук, д.м.н. профессор – директор ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Алексей Иванович Грицан, д.м.н., профессор – заместитель главного врача по НИР Краевой клинической больницы. Зинаида Афанасьевна Климова – длительное время была заместителем начальника Краевого управления здравоохранения Красноярского края по детству, в настоящее время руководит центром «Семья и здоровье», возглавляет краевую Ассоциацию педиатров. Ольга Анатольевна Ярусова – главный специалист отдела материнства и детства Министерства здравоохранения Красноярского края.

Жизнестойкость красноярской педиатрической школы проверена многими десятилетиями. Многочисленные выпускники педиатрического факультета работают в Красноярском крае, Москве, Санкт-Петербурге, Пермской, Свердловской, Челябинской, Курганской, Тюменской, Кемеровской, Иркутской, Читинской, Амурской областях, Приморском крае, Якутии, Бурятии, Туве

и за пределами России. Все они бережно хранят и развивают научные идеи основоположников.

Факультет не только кузница педиатрических кадров. Ученые педиатрического факультета выполняют миссию полномочных представителей педиатрической науки России. Общеизвестны их успехи в решении проблем профилактики и снижения заболеваемости и смертности детей, в совершенствовании методов диагностики и лечения наиболее распространенных детских заболеваний в Сибири и на Крайнем Севере.

Но и этим не ограничилась деятельность московской и ленинградской научных школ. Благодаря им, в Красноярске с завидной регулярностью стали проводиться научно-практические конференции и обучающие семинары с участием ведущих отечественных педиатров. Так, в 60-е годы была проведена выездная сессия РАМН, участие в которой принимали академики А.Ф. Тур, Г.Н. Сперанский, В.П. Бисярина. Преимуществом обеспечивалась и выступлениями с лекциями на Красноярской земле таких ведущих ученых педиатров России, как И.М. Воронцов, Н.П. Шабалов, Г.А. Самсыгина, С.Г. Таточенко, А.Г. Румянцев и др. В последующем, педиатры Красноярска имели возможность услышать выступления академиков Н.Н. Кисляк, Л.А. Исаевой, Ю.Е. Вельтищева, выдающихся педиатров, профессоров Ю.А. Князева, В.А. Таболина, И.М. Воронцова, Е.М. Фатееву, К.С. Ладодо, С.Я. Каганова, Р.В. Тонкову-Ямпольскую, Р.Р. Шилиева и других представителей Московской и Ленинградской педиатрических школ.

Это стало возможным благодаря четкому и отлаженному взаимодействию ученых Красноярского медицинского института с Краевым и городским отделами



Ученый Совет педиатрического факультета (2013).

В верхнем ряду справа налево: асс. В. А. Ванюхин, к. м. н. Д. А., Маусеенко, доцент Я. А. Богвилене, доцент Е. П. Шитьковская, г. м. н. М. А. Березовская, доцент Н. Л. Прокопцева, профессор Н. А. Ильенкова, профессор Е. И. Харьков, доцент Л. А. Торопова, доцент Ю. А. Пичугина, профессор В. А. Юрчук.

В нижнем ряду: г. м. н. М. Ю. Галактионова, г. м. н. Н. М. Маркелова, к. м. н. Н. А. Гасич, профессор Г. П. Мартынова, доцент Л. А. Филимонова, профессор Н. М. Корецкая, доцент Э. В. Портнягина, доцент И. А. Большакова.

здравоохранения. Немалая роль принадлежала созданному в Красноярске научному педиатрическому обществу детских врачей. Первым председателем Красноярского педиатрического общества был Ж.Ж. Рапопорт. После его отъезда, с 1991 по 1999 год, общество красноярских детских врачей возглавлял профессор Е.И. Прахин. С 1999 года Председателем Красноярского отделения Союза педиатров России была избрана профессор Т.Е. Таранушенко.

В 1994 году Е.И. Прахиным было организовано Красноярское отделение Международного Фонда Охраны здоровья ребенка, которое дополнило деятельность Общества детских врачей разработкой целого ряда социально значимых актов по решению вопросов обеспечения детей г. Красноярска специализированными продуктами питания, организацией выпуска кисломолочных детских продуктов и рядом других мероприятий. Организаторы Фонда инициировали в городе Красноярске работу по совершенствованию питания детей раннего возраста, поддержке и обеспечению грудного вскармливания. По приглашению Председателя Международного Фонда Охраны здоровья матери и ребенка академика РАМН А.А. Баранова красноярские ученые приняли участие в научном образовательном туре в США совместно с профессорами Москвы, Санкт-Петербурга, Новгорода, Ярославля и других городов Российской Федерации.

За 55-летний период развития подготовлена многочисленная плеяда ученых педиатров, научный вклад которых в копилку Красноярской педиатрической школы трудно переоценить. Так, школа Ж.Ж. Рапопорта нашла достойное продолжение и развитие в лице профессора Т.Е. Таранушенко и ее учеников профессоров Е.Ю. Емельянчик, Н.А. Ильенковой. Профессор Е.И. Прахин с его учениками профессорами С.Ю. Терещенко, В.Л. Гридцинской, Л.С. Эверт активно работают и возглавляют научные подразделения в НИИ медицинских проблем Севера. Научное направление К.В. Орехова продолжает активно развиваться член-корр. РАМН В.Т. Манчуком и его учениками, одна из которых М.Ю. Галактионова стала его преемницей и по кафедре поликлинической педиатрии. Школа детских инфекционистов Л.А. Гульман сегодня продолжается в лице профессора Г.П. Мартыновой и ее учеников.

Таким образом, история формирования педиатрии в Сибири и педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, в том или ином соотношении неразрывно связана с Московской и Ленинградской педиатрическими школами. В этом реализуется, имевшая место в прошлом, и наметившаяся в настоящем, тенденция пополнения кадрового потенциала Москвы сибирскими педиатрами. В свое время, академик О.Д. Соколова - Пономарева из Омска переехала в Москву и возглавила педиатрический институт. В настоящее время в Научном Центре охраны здоровья детей успешно трудятся профессора Арсений Арсеньевич Модестов и Игорь Витальевич Киргизов.

Резюмируя вышеизложенное, подчеркнем, что история имеет свои закономерности, традиции сохраняются и продолжают. Красноярская педиатрическая школа занимает достойное место среди российских педиатрических школ, об этом свидетельствуют совместно организованные Научным Центром охраны здоровья детей в Сибири конференции и Форумы, научные исследования и разработки для практического здравоохранения, внедрение современных медицинских технологий профилактики и лечения широко распространенных заболеваний у детей, цель которых — сохранение и укрепление здоровья детей и подростков — будущего нашей России, а также внедрение современных педагогических методов подготовки врачей педиатров и последипломного усовершенствования их знаний.

#### KRASNOYARSK PEDIATRIC SCHOOL

M. Yu. Galaktionova<sup>1</sup>, E. I. Prahin<sup>1</sup>, V. T. Manchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yusenetsky; <sup>2</sup>Scientific research institute of medical problems of the North, Siberian department of the Russian Academy of Medical Sciences

**Abstract.** The history of the Krasnoyarsk Pediatric School is directly related to the history of the development of Pediatric Department, in 55-year-old chronicles of which was marked the special influence of the Moscow and Leningrad School of Pediatrics. The scientific ideas of the founders are successfully developing by the numerous students. The contribution of Krasnoyarsk scientists in the development of health care of younger generation, to the objectives of the national project of health care is difficult to overestimate.

Krasnoyarsk Pediatric School occupies a worthy place among Russian Pediatric Schools, this indicates the importance of research work for the public health care, medical technologies for prevention and treatment of common diseases in children, the introduction of modern teaching methods of training pediatricians and postgraduate improve of their knowledge.

**Key words:** Krasnoyarsk State Medical University, history, Pediatrics, Department of Pediatrics, scientific and pedagogical school.

#### Сведения об авторах

Галактионова Марина Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2201393; e-mail: [myugal@mail.ru](mailto:myugal@mail.ru).

Прахин Ефим Исаакович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии и пренепедвтики детских болезней с курсом ПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 1; тел. 8(391)2201393; e-mail: [eprahin@yandex.ru](mailto:eprahin@yandex.ru).

Манчук Валерий Тимофеевич — член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, г. 3; тел. 8(391)2280681; e-mail: [manchuk41@rambler.ru](mailto:manchuk41@rambler.ru).