

**ИЗВЕСТИЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ  
ПОВОЛЖСКИЙ РЕГИОН**

**МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

№ 4 (16)

2010

**СОДЕРЖАНИЕ**

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ  
МЕДИЦИНА**

<i>Ремнева О. В., Фадеева Н. И., Видеркер Т. В.</i> Параклинические маркеры интранатальной гипоксии плода при срочных родах и гистологическая характеристика последа.....	3
<i>Савищев А. В.</i> Электронно-микроскопическая характеристика поджелудочной железы при изменении температурного режима.....	11
<i>Ульянов В. Ю., Чуенков К. В.</i> Соматотипические особенности и анатомическая изменчивость двенадцатиперстной кишки, выводных протоков печени и поджелудочной железы .....	18
<i>Французова Т. И., Чистяков С. И., Балашов В. П., Овсянникова Л. А.</i> Фармакологические способы профилактики стресс-индуцированных состояний в эксперименте .....	26
<i>Микуляк Н. И.</i> Фармакологическая коррекция оксидантного и метаболического статуса при цитостатической болезни, вызванной введением химиопрепаратов .....	36
<i>Кинзирский А. С., Кинзирская Ю. А., Зиновьев А. И.</i> Изучение влияния дикарбамина на эффективность цитостатической терапии у мышей с карциномой легких Льюис .....	44

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

<i>Шайкенов О. В., Песков А. Б., Маевский Е. И., Пескова С. В., Есефьева Н. Б.</i> Сукцинат аммония в комплексной терапии больных внебольничной пневмонией.....	50
<i>Блувштейн Г. А., Мозеров С. А., Кулаков А. А.</i> Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД.....	61
<i>Габерман О. Е., Крюков Н. Н.</i> Особенности поражения органов-мишеней у работников стрессовой профессии с артериальной гипертонией.....	73
<i>Дорогова И. В., Бартош Л. Ф., Кузнецова Т. Н., Панина Е. С., Тузов С. Л.</i> Анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных по данным суточного мониторирования артериального давления.....	81
<i>Искендеров Б. Г., Васильев Д. А.</i> Влияние функционального состояния почек и печени на эффективность терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами сердца.....	90

<b>Никольский В. И., Логинов С. Н., Баженов М. С., Семисаженов О. А.</b> Динамическая торакоскопия с применением торакопорта в лечении больных с неспецифической эмпиемой плевры.....	99
<b>Панов С. В., Шутов А. В.</b> Применение радонотерапии в комплексном лечении больных остеоартрозом .....	107
<b>Хан Ю. В., Качурина Е. В., Богдасаров А. Ю., Давидян Л. Ю.</b> Клинико-морфологические особенности патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с микоплазменной инфекцией .....	112
<b>Хромцова О. М.</b> Особенности суточных ритмов артериального давления и ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением.....	120
<b>Кревчик В. Д., Олейников В. Э., Матросова И. Б., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В.</b> Клинико-гемодинамические последствия взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн.....	129

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

---

<b>Подгаева В. А., Голубев Д. Н., Черняев И. А., Шулев П. Л.</b> Основные результаты и влияние организации и эффективности профилактики туберкулезной инфекции в Уральском регионе на эпидемиологические показатели по туберкулезу .....	140
---	-----

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

---

УДК 616-072.7:616.63.028:618.43:618.46:616-007.15

*О. В. Ремнева, Н. И. Фадеева, Т. В. Видеркер*

## ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ СРОЧНЫХ РОДАХ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСЛЕДА\*

*Аннотация.* Для определения ценности параклинических маркеров гипоксии плода при срочных родах проведена оценка состояния фетоплацентарного комплекса и ее сопоставление с результатами гистологии последа у 102 родильниц, родоразрешенных путем кесарева сечения с исходом в перинатальные энцефалопатии и не имевших такового диагноза, а также 27 женщин с интранатальными потерями. Показано, что кесарево сечение в родах предупреждает интранатальные потери, обусловленные острой плацентарной недостаточностью, но не снижает перинатальных энцефалопатий, обусловленных хронической недостаточностью плаценты.

*Ключевые слова:* перинатальная энцефалопатия, интранатальная гипоксия, плацентарная недостаточность.

*Abstract.* For definition of paraclinic markers value of a hypoxia of a foetus at births in time the estimation of a condition of a fetoplacental complex and its comparison to results of histology of an afterbirth at 102 women in childbirth after Cesarean section with an outcome in perinatal encephalopathies and not having that diagnosis, and also 27 women with intranatal losses is spent. It is shown that the Cesarean section in sorts warns the intranatal losses caused by acute placental insufficiency, but does not reduce perinatal encephalopathies caused by chronic insufficiency of a placenta.

*Keywords:* perinatal encephalopathy, an intranatal hypoxia, placental insufficiency.

Внутриутробная гипоксия плода как интегральное последствие плацентарной недостаточности и осложненного течения родов является показанием к абдоминальному родоразрешению в интересах плода в каждом третьем случае (17–30 %), несмотря на это перинатальная смертность снижается очень медленно, а заболеваемость новорожденных остается высокой [1–3]. Структуру заболеваемости новорожденных и детей первого года жизни определяет гипоксически-ишемическая энцефалопатия [4]. Реальный путь снижения частоты гипоксических энцефалопатий при отсутствии роста частоты оперативного родоразрешения – объективная диагностика прогрессирующей гипоксии плода и бережное родоразрешение [5–7]. Результаты параклиниче-

---

\* Работа выполнена в рамках комплексной программы НИР «Диагностика и лечение женской инфертильности».

ских методов диагностики состояния ФПК играют возрастающую роль в выборе срока и способа родоразрешения, накоплен огромный фактический материал пре- и интранатальной оценки состояния плода инструментальными методами, однако все доступные и неинвазивные методики являются косвенными [8–10].

1. Для определения ценности параклинических маркеров интранатальной гипоксии плода проведен сравнительный ретроспективный анализ оценки состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК) с помощью лабораторно-инструментальных методов в динамике и гистологического исследования последа у 152 родильниц, которые в зависимости от способа родоразрешения и состояния новорожденных были разделены на три группы:

– основная ПЗ-ИД(+) группа – 52 родильницы, родоразрешенные в связи с интранатальным дистрессом плода путем кесарева сечения доношенными новорожденными, у которых выявлены гипоксические энцефалопатии;

– основная ПЗ-ИД(–) группа – 50 родильниц, родоразрешенных в связи с интранатальным дистрессом плода путем кесарева сечения доношенными новорожденными, у которых не выявлены гипоксические энцефалопатии;

– контрольная ПЗ-ИД группа – 50 родильниц, родивших здоровых доношенных новорожденных через естественные родовые пути, сформирована лотерейным методом.

Дополнительно был проведен сравнительный клинико-статистический анализ с основной ИС-Д группой – 27 женщинами с интранатальными доношенными потерями.

2. Эхокопические маркеры перинатальных энцефалопатий – маловодие, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), гемодинамические нарушения IВ и II типа – достоверно чаще выявлялись у матерей новорожденных основной ПЗ-ИД(+) группы по сравнению с контрольной ПЗ-ИД группой, однако они диагностировались также у беременных, родивших здоровых новорожденных в 2–20 % случаев, что, к сожалению, снижает их прогностическую ценность. При интранатальных доношенных потерях нарушения кровообращения (НК) II типа по доплерометрии не выявлялись совсем, а аномальное количество околоплодных вод встречалось достоверно реже по сравнению с основной ПЗ-ИД(+) группой (табл. 1).

Удовлетворительный биофизический профиль плода накануне родов выявлялся у женщин с интранатальным дистрессом (основные ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(–) группы) достоверно реже, а субкомпенсированный – достоверно чаще, чем в контрольной ПЗ-ИД группе. Декомпенсированный биофизический профиль плода зарегистрирован только у матерей новорожденных с гипоксическими энцефалопатиями – в 3,8 % случаев (рис. 1).

Гемодинамические нарушения II степени и субкомпенсированный биофизический профиль плода не могут служить маркерами риска развития перинатальных энцефалопатий, поскольку они диагностируются у рожениц основной ПЗ-ИД(–) группы так же часто, как и в основной ПЗ-ИД(+) группе.

Прогностическое значение для выделения роженицы в группу риска развития гипоксических энцефалопатий новорожденных имеют умеренные изменения по кардиотокографии (КТГ) – 3 балла по шкале Сидоровой – перед родами и выраженные изменения (2 балла) – в родах, но наличие их у рожениц основной ПЗ-ИД(–) группы в 18,0 и 38,0 % случаев соответственно снижает их прогностическую ценность. Следует отметить, что начальные нару-

шения реактивности сердечно-сосудистой системы плода по КТГ накануне родов достоверно реже отмечались у беременных основной ПЗ-ИД(+) группы по сравнению как с основной ИС-Д, так и контрольной ПЗ-ИД группами, т.е. интранатально погибшие плоды, как и родившиеся здоровыми, имели аналогичные параметры антенатальной КТГ. Умеренные нарушения, напротив, достоверно чаще отмечались у плодов с гипоксическими энцефалопатиями после рождения по сравнению как с не имеющими такого диагноза, так и с интранатальными потерями (рис. 2).

Таблица 1

Частота выявления эхоскопических маркеров фетоплацентарной недостаточности перед родами у женщин с интранатальной гипоксией плода

Показатель	Основная ИС-Д (n = 27), абс. (%)	Основная ПЗ-ИД(+) (n = 52), абс. (%)	Основная ПЗ-ИД(-) (n = 50), абс. (%)	Контрольная ПЗ-ИД (n = 50), абс. (%)
НК 1А степени	7 (25,9) <sup>5*</sup>	10 (19,2)	6 (12,0)	4 (8,0)
НК 1В степени	3 (11,1)	16 (30,8) <sup>1*</sup>	6 (12,0)	4 (8,0)
НК II степени	0 <sup>4*6*</sup>	14 (26,9) <sup>1*</sup>	12 (24,0) <sup>2*</sup>	1 (2,0)
Маловодие	4 (14,8) <sup>4*</sup>	19 (36,5) <sup>1*</sup>	8 (16,0)	2 (4,0)
Многоводие	4 (14,8) <sup>4*</sup>	19 (36,5)	16 (32,0)	10 (20,0)
ЗВУР	2 (7,4)	12 (23,1) <sup>1*3*</sup>	2 (4,0)	0

**Примечание.** <sup>1\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>2\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>3\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группами; <sup>4\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(+) группами; <sup>5\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ИС-Д и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>6\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ИС-Д и основной ПЗ-ИД(-) группами.

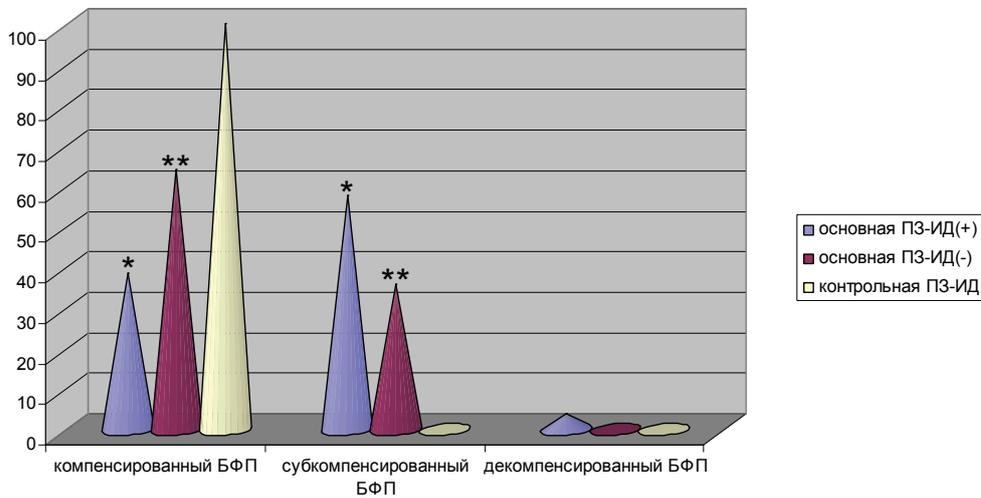


Рис. 1. Показатели биофизического профиля накануне родов у женщин с интранатальной гипоксией плода

**Примечание.** \* $p < 0,05$  между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; \*\* $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами.

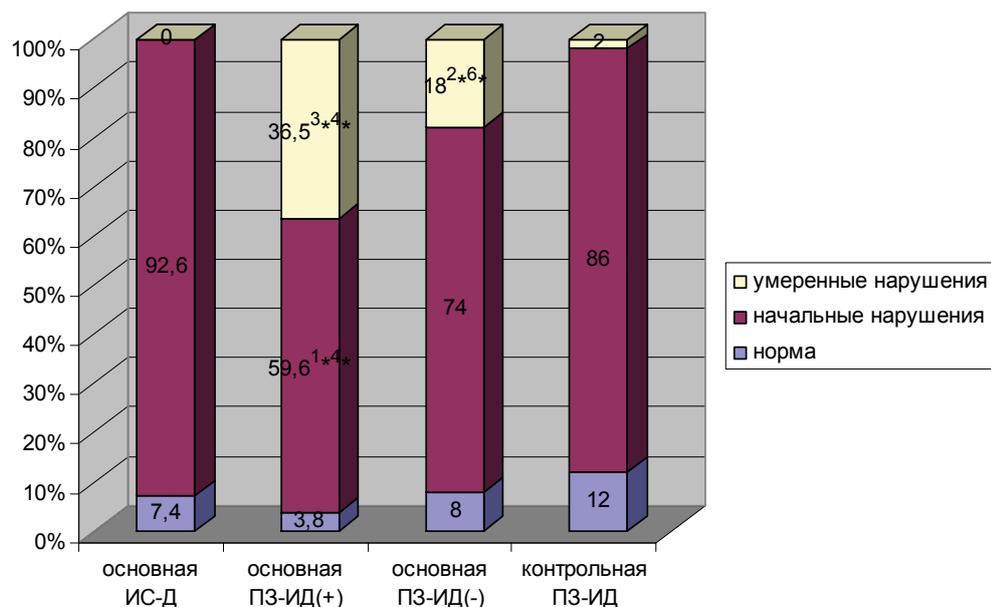


Рис. 2. Показатели антенатальной фетальной кардиотографии у женщин с интранатальной гипоксией плода по шкале Сидоровой

**Примечание.** <sup>1\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>2\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>3\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группами; <sup>4\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(+) группами; <sup>5\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ИС-Д и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>6\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(-) группами.

Параметры КТГ в родах демонстрируют уникальные индивидуальные реакции плодов всех сравниваемых групп (рис. 3). Так, при идентичных антенатальных кардиотограммах в контрольной ПЗ-ИД и основной ИС-Д группах в процессе родового акта в группе с интранатальными потерями отмечено достоверное нарастание умеренных нарушений реактивности сердечно-сосудистой системы плода при отсутствии выраженных. Можно говорить о несостоятельной нейро-гормональной перестройке плодов основной ИС-Д группы, что улавливается отсутствием адекватной реакции сердечной деятельности на родовой стресс по косвенным методам оценки, закономерно приводящей к их интранатальной гибели. Напротив, в основных ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группах достоверно чаще диагностировались выраженные нарушения реактивности сердечной деятельности плодов, что свидетельствовало о наличии у них адекватной реакции на родовой стресс.

Именно критические показатели КТГ в этих группах и послужили показанием к абдоминальному родоразрешению. К сожалению, полученные данные позволяют лишь говорить о различных у каждого плода адаптационных резервах, что в родах демонстрируется парадоксально аналогичными как у здоровых, так и больных критериями прогрессирующего дистресса, реализуясь при рождении в постгипоксические энцефалопатии новорожденных только в половине случаев, но не дают точной информации об истинном страдании плодов.

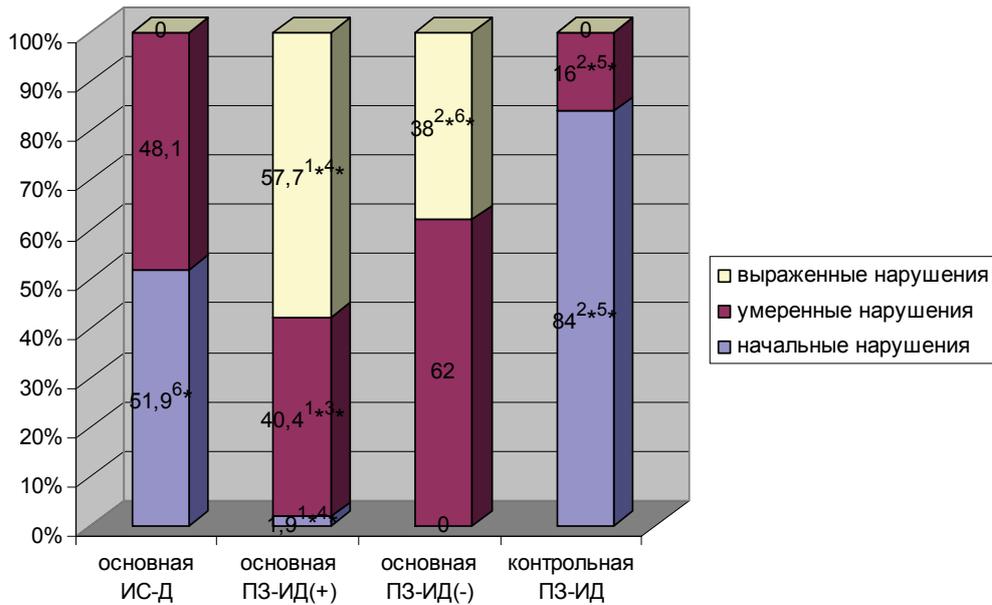


Рис. 3. Показатели кардиотохограммы плода в родах у рожениц с интранатальной гипоксией по шкале Сидоровой

**Примечание.** <sup>1\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>2\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>3\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группами; <sup>4\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(+) группами; <sup>5\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ИС-Д и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>6\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(-) группами.

3. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар является интегральным показателем тяжести гипоксии плода (табл. 2).

Таблица 2

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар у пациенток с интранатальной гипоксией при срочных родах

Оценка по шкале Апгар, баллы	Основная ПЗ-ИД(+) группа (n = 52), абс. (%)	Основная ПЗ-ИД(-) группа (n = 50), абс. (%)	Контрольная ПЗ-ИД группа (n = 50), абс. (%)
<i>На первой минуте:</i>			
10–8	1 (1,9)*	6 (12,0)	9 (18,0)
7–5	44 (84,6)	44 (88,0)	41 (82,0)
4 и менее	7(13,5)*	0 <sup>#</sup>	0
<i>На пятой минуте:</i>			
10–8	23 (44,2)*	37 (74,0) <sup>#</sup>	40 (80,0)
7–5	25 (48,1)*	13 (26,0) <sup>#</sup>	10 (20,0)
4 и менее	4 (7,7)	0	0

**Примечание.** \* $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; \*\* $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>#</sup> $p < 0,05$  – между основными ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группами.

Суммарная оценка 4 и менее баллов – фактор риска развития тяжелых перинатальных энцефалопатий – отмечается только у новорожденных основной ПЗ-ИД(+) группы в 13,5 % случаев при рождении и сохраняется спустя 5 мин в 7,7 % случаев.

4. Тяжесть и длительность гипоксического страдания плода определяются функциональными способностями плаценты, о которых объективно можно судить на основе ее патоморфологической характеристики. Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность (ХПН 1) отмечалась в подавляющем большинстве случаев в основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группах, а также в одной трети плацент основной ПЗ-ИД(+) группы. Только при интранатальных потерях выявлялась хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность (ХПН 3), а ХПН 1 не диагностировалась вообще. Частота изолированной хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХПН 2), а также ее сочетание с острой (ОПН) достоверно преобладали при рождении новорожденных с гипоксическими энцефалопатиями по сравнению с последами здоровых детей. Идентичность выраженных форм плацентарной недостаточности (ХПН 2 + сочетание ХПН 2 с ОПН) у доношенных плодов с перинатальными энцефалопатиями и погибших в родах еще раз свидетельствует о низких адаптационных резервах плодов основной ИС-Д группы. Признаки ОПН достоверно чаще выявлялись при абдоминальном родоразрешении по сравнению с контрольной ПЗ-ИД группой, но достоверно реже, чем в основной ИС-Д группе (табл. 3).

Таблица 3

Гистологическое исследование последа у пациенток с интранатальной гипоксией плода при срочных родах

Тяжесть плацентарной недостаточности	Основная ИС-Д (n = 27), абс. (%)	Основная ПЗ-ИД(+) (n = 52), абс. (%)	Основная ПЗ-ИД(-) (n = 50), абс. (%)	Контрольная ПЗ-ИД (n = 50), абс. (%)
ХПН 3	2 (7,4)	0	0	0
ХПН 2	4 (14,8) <sup>4*</sup>	20 (38,5) <sup>1*3*</sup>	6 (12,0)	6 (12,0)
ХПН 2 + ОПН	8 (29,7) <sup>4*6*</sup>	4 (7,7)	0	0
ХПН 1	0 <sup>4*6*</sup>	17 (32,7) <sup>1*3*</sup>	37 (74,0)	42 (84,0)
ХПН 1 + ОПН	5 (18,5)	11 (21,2) <sup>1*</sup>	7 (14,0) <sup>2*</sup>	2 (4,0)
ОПН	8 (29,7) <sup>4*6*</sup>	0	0	0

**Примечание.** <sup>1\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(+) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>2\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ПЗ-ИД(-) и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>3\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ПЗ-ИД(+) и ПЗ-ИД(-) группами; <sup>4\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(+) группами; <sup>5\*</sup> $p < 0,05$  – между основной ИС-Д и контрольной ПЗ-ИД группами; <sup>6\*</sup> $p < 0,05$  – между основными ИС-Д и ПЗ-ИД(-) группами.

Можно предположить, что гистологические изменения в плаценте в большей степени ассоциированы с ее функциональными возможностями, но не характеризуют способности плода компенсировать гипоксический стресс. Подтверждением этого является достоверное различие частоты выявления эхоскопических маркеров страдания плода у беременных в зависимости от наличия поражений нервной системы у их новорожденных при практически

идентичной частоте компенсированного и субкомпенсированного биопрофиля плода.

Таким образом, у пациенток с интранатальным дистрессом плода – как показанием к оперативному родоразрешению, выявлялись параклинические маркеры хронической плацентарной недостаточности, причем более выраженные отмечены у матерей больных новорожденных по сравнению с матерями здоровых детей в виде низкой оценки по шкале Апгар и различий по интранатальной КТГ. Сравнительный анализ параклинических маркеров страдания плода у матерей с интранатальными потерями по сравнению с женщинами, родившими живых доношенных детей с диагностированным дистрессом, не выявил значимых факторов риска гибели плодов в процессе родов. Несмотря на это, гистологическое исследование последов в основной ИС-Д группе свидетельствовало о наличии более тяжелых форм ХПН в сочетании с ОПН. Сопоставление гистологических характеристик плацент у рожениц, родоразрешенных по поводу интранатального дистресса плода больными и здоровыми новорожденными, и плацент при интранатальных потерях позволяет утверждать, что кесарево сечение в родах предупреждает интранатальные потери, обусловленные ОПН, но не снижает перинатальных энцефалопатий при возможном уменьшении степени их тяжести, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью.

#### Список литературы

1. **Князев, С. А.** Пути снижения перинатальной смертности и заболеваемости при абдоминальном родоразрешении. Итоги и перспективы / С. А. Князев // Вестник РУДН. – 2002. – № 1. – С. 68–72. – (Медицина).
2. **Краснопольский, В. И.** Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова // Акуш. и гин. – 2008. – № 3. – С. 15–20.
3. No correlation between cesarean section rates and perinatal mortality of singleton infants over 2500 g / G. Jonsdottir, A. K. Smarason, R. T. Geirsson [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – V. 88. – № 5. – 2009. – P. 621–623.
4. **Wilcox, A. L.** Hypoxic/ischemic Encephalopathy Associated with Placental Insufficiency in a Cloned Foal / A. L. Wilcox, D. V. Calise, S. E. Chapman [et al.] // Vet Pathol. – 2009. – V. 46. – P. 75–79.
5. **Савельева, Г. М.** Роль кесарева сечения в снижении перинатальной смертности и заболеваемости доношенных детей / Г. М. Савельева, О. А. Трофимова // Акуш. и гин. – 2008. – № 4. – С. 20–24.
6. **Трофимова, О. А.** Пути улучшения перинатальных исходов при доношенной беременности. Роль кесарева сечения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Трофимова О. А. – М., 2003. – 24 с.
7. **Чернуха, Е. А.** Какова оптимальная частота кесарева сечения в современном акушерстве / Е. А. Чернуха // Акуш. и гин. – 2005. – № 5. – С. 8–12.
8. **Nagdyman, N.** Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia / N. Nagdyman [et al.] // Pediatr. Res. – 2001. – V. 49. – P. 502–506.
9. Интранатальная охрана здоровья плода. Достижения и перспективы / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, П. А. Клименко [и др.] // Акуш. и гин. – 2005. – № 3. – С. 3–7.
10. **Arbeile, Ph.** Fetal hypoxia / Ph. Arbeile [et al.]. – New York ; London : The Parthenon Publishing Group, 1999. – 145 p.

***Ремнева Ольга Васильевна***

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра акушерства и гинекологии № 1,  
Алтайский государственный  
медицинский университет (г. Барнаул)

E-mail: love\_to\_unusual@mail.ru

***Remneva Olga Vasylyevna***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of nursing  
and gynecology № 1, Altai State  
medical university (Barnaul)

***Фадеева Наталья Ильинична***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой акушерства  
и гинекологии № 1, Алтайский  
государственный медицинский  
университет (г. Барнаул),  
заслуженный врач РФ

E-mail: love\_to\_unusual@mail.ru

***Fadeeva Natalya Ilyinichna***

Doctor of medicine, professor,  
head of sub-department of nursing  
and gynecology № 1, Altai State medical  
university (Barnaul), honoured medical  
worker of the Russian federation

***Видеркер Татьяна Викторовна***

аспирант, Алтайский  
государственный медицинский  
университет (г. Барнаул)

E-mail: love\_to\_unusual@mail.ru

***Viderker Tatyana Viktorovna***

Postgraduate student, Altai State  
medical university (Barnaul)

---

УДК 616-072.7:616.63.028:618.43:618.46:616-007.15

**Ремнева, О. В.**

**Параклинические маркеры интранатальной гипоксии плода при срочных родах и гистологическая характеристика последа / О. В. Ремнева, Н. И. Фадеева, Т. В. Видеркер // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 3–10.**

## ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА

*Аннотация.* Освещаются ультраструктурные изменения в поджелудочной железе при воздействии на нее гипо- и гипертермией. В условиях гипотермии структурные компоненты эндокринной части поджелудочной железы не подвергаются резким морфологическим изменениям, тогда как в экзокринной части эти изменения свидетельствуют об усилении белкового и транскапиллярного обменов. При гипертермии вышеизложенные изменения имеют более серьезный характер, чем при гипотермии, отличаясь значительной гетерогенностью, в равной степени затрагивающей секреторные процессы как в экзокринной, так и в эндокринной частях поджелудочной железы.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, гипотермия, гипертермия.

*Abstract.* The article deals with the ultrastructural changes in the pancreatic gland under the action of hypo- and hyperthermy. Under hypothermy the structural components of the endocrine part of the pancreatic gland are not under sharp morphologic changes while these changes in the exocrine part show the increase of protein and transcapillary exchange. Under hyperthermy the above – mentioned changes have more serious character than under hypothermy, showing considerable heterogeneity, equally touches upon the secretory processes both in the exocrine and endocrine parts of the pancreatic gland.

*Keywords:* pancreatic gland, hypothermia, hyperthermia.

В работах ученых-морфологов и других специалистов установлена роль пищеварительной системы и, в частности, поджелудочной железы при различных экологических изменениях, к которым относятся и изменения температурного фактора [1–3]. Различные нарушения в поджелудочной железе, развивающиеся вследствие того или иного патологического процесса – весьма частое явление в клинической практике. Большое значение имеет получение данных о начальных изменениях в ткани поджелудочной железы, что возможно лишь в экспериментальных условиях [4–6]. В данной работе мы рассмотрели влияние на ультраструктуру поджелудочной железы гипо- и гипертермии.

**Цель исследования** – проследить изменения в паренхиме и в кровеносных сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) поджелудочной железы на субклеточном уровне в условиях изменения температурного режима.

**Задача исследования** – изучить взаимоотношение экзокринной и эндокринной паренхимы и субмикроскопические особенности строения кровеносных капилляров обеих частей поджелудочной железы.

### Материал и методы исследования

Эксперименту подвергались 27 крыс-самцов линии «Vistar albicans», весом 160–180 г. Умеренная гипотермия (охлаждение тела животного до 29–32 °С путем обкладывания животных пузырями со льдом и затем отогревания их грелками) была проведена по общеизвестной методике Л. А. Сумбатова

(1973) в модификации Т. Г. Бархиной (1993). Гипертермия воспроизводилась при температуре 30–32 °С. Полученный материал фиксировали в 1 %  $O_8O_4$ , забуференном веронал-ацетатным буфером и заливали в вестопал «А» и эпон-812. Срезы просматривали в электронных микроскопах JEM-5Y и JEM-6C. Для световой микроскопии поджелудочную железу фиксировали в жидкости Карнуа и Хелли и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и альдегид-фуксином с докраской по Хальми.

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

Кратковременная и неглубокая гипотермия не вызвала существенных морфологических изменений в поджелудочной железе, прослеживалось лишь замедление метаболических процессов. Однако углубление гипотермии до 29–32 °С сопровождается морфологическими изменениями как в экзо-, так и эндокринной частях.

Светооптически, непосредственно после воздействия гипотермией, отмечаются резкие изменения в экзокринной паренхиме и межуточной ткани. Через 3 ч после воздействия наблюдаются некоторые изменения в островках Лангерганса, отек синусоидных капилляров, сосуды полнокровные. Через 6 ч после воздействия визуализируется отек межуточной ткани, дезорганизация клеток. Через сутки в экзокринной паренхиме и островках Лангерганса наблюдается резкое кровоизлияние. Подобные изменения сохраняются и через 28 ч после воздействия. Через трое суток в экзокринной паренхиме можно наблюдать различной величины и формы островки Лангерганса, сосуды микроциркуляторного русла с расширенным просветом. Через семь суток после воздействия отмечается дезорганизация клеток в экзокринной паренхиме и островках Лангерганса (рис. 1).

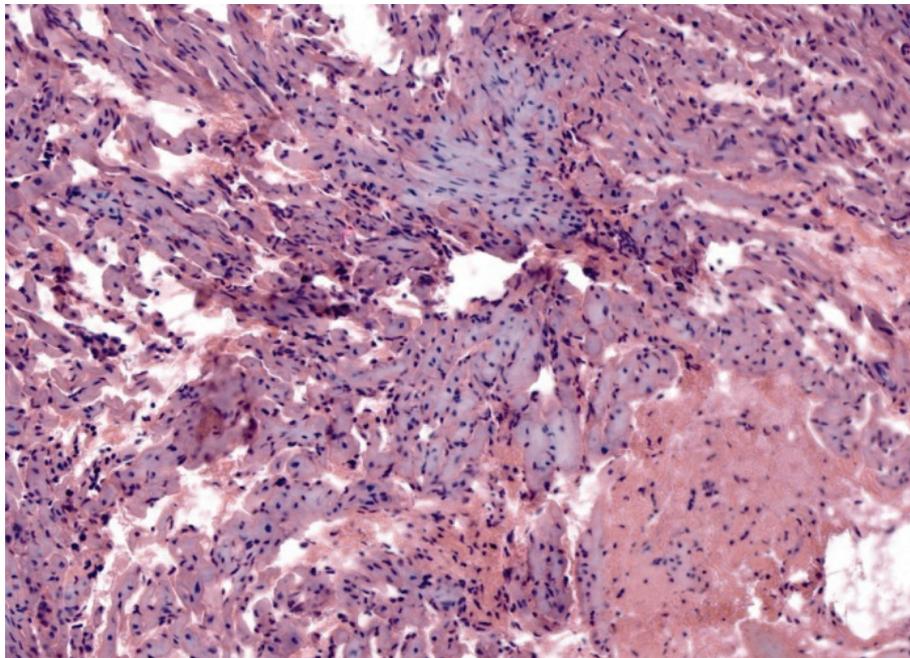


Рис. 1. Дезорганизация клеток в экзокринной паренхиме и островках Лангерганса. Окраска гематоксилин и эозин ( $\times 160$ )

Электронно-микроскопически в экзокринной части железы наблюдаются изменения ультраструктуры ацинарных клеток. В первую очередь обнаруживаются расширения цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР) с частичной их дегрануляцией, незначительная редукция элементов комплекса Гольджи. В гиалоплазме обнаруживается большое количество свободных моно- и полисом. В цитоплазме ацинарных клеток обнаруживаются преимущественно зрелые зимогеновые гранулы, вакуоли и везикулы, последние также наблюдаются в некоторых участках около пограничной мембраны. В одних митохондриях визуализируется гомогенизация матрикса, в других – обнаруживается гипертрофированность и уплотнение матрикса. В некоторых ацинарных клетках наблюдается скопление миелоноподобных структур, в парануклеарной зоне обнаруживается скопление липидных капель, в самих же ядрах прослеживается расширение перинуклеарного пространства. Вблизи панкреатических протоков большинства ацинарных клеток визуализируются скопления зимогеновых гранул различного калибра.

В сложном комплексе экзоэндокринной системы поджелудочной железы огромную роль играет кровеносная капиллярная сеть, поэтому мы сочли целесообразным остановиться на ее ультраструктурных изменениях, наблюдающихся при воздействии низких температур, более подробно.

Кровеносные капилляры экзокринной части свободно располагаются в межклеточном пространстве, окружены коллагеновыми фибриллами и тесно контактируют с активными нервными терминалями.

Кровеносные капилляры эндокринной части в связи с осуществлением транспорта инкрета тесно контактируют с островковыми клетками, имеют более узкую субэндотелиальную зону и более широкий осмиофильный базальный слой.

Следует отметить, что кровеносные капилляры соответствующей части в условиях патологии и эксперимента реагируют на вредные воздействия в самой тесной корреляции с паренхиматозными клетками той же части.

Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров эндокринной части и их ядра выглядят набухшими, гиалоплазма светлая, число оргanelл уменьшено.

Цитоплазма эндотелиальных клеток кровеносных капилляров экзокринной части насыщена многочисленными микропиноцитозными везикулами, иногда можно наблюдать чередование «светлых» и «темных» ацинарных клеток, но оно не имеет столь частого проявления, как при других патологиях.

Поверхность ГЭР в активной клетке значительно увеличивается. Увеличивается также количество свободных и связанных рибосом.

В активации белкового синтеза принимают участие и ядра эндотелиальных клеток. Они компактны, насыщены хроматином, с довольно крупным ядрышком, расширенным перинуклеарным пространством. Наружная ядерная мембрана непосредственно переходит в цистерны ГЭР, что изначально наблюдалось только в эпителиальных клетках. По-видимому, формирование ГЭР из наружной ядерной мембраны возможно и в эндотелиальных клетках. Пластинчатый комплекс Гольджи реагирует в данных условиях гипертрофией и гиперплазией своих структурных компонентов (рис. 2).

В эндотелиальных клетках кровеносных капилляров эндокринной части железы обнаруживается большое количество мелких митохондрий, имеющих гипертрофированный матрикс, что свидетельствует об активации и этих оргanelл. Микропиноцитозные везикулы располагаются в большом количестве по

всей цитоплазме, однако многие эндотелиальные клетки на протяжении от одной фенестры до другой у плазмалеммы базального и свободного края цитоплазмы полностью заполнены микропиноцитозными везикулами, довольно часто сливающимися и между собой, и с плазмалеммой.

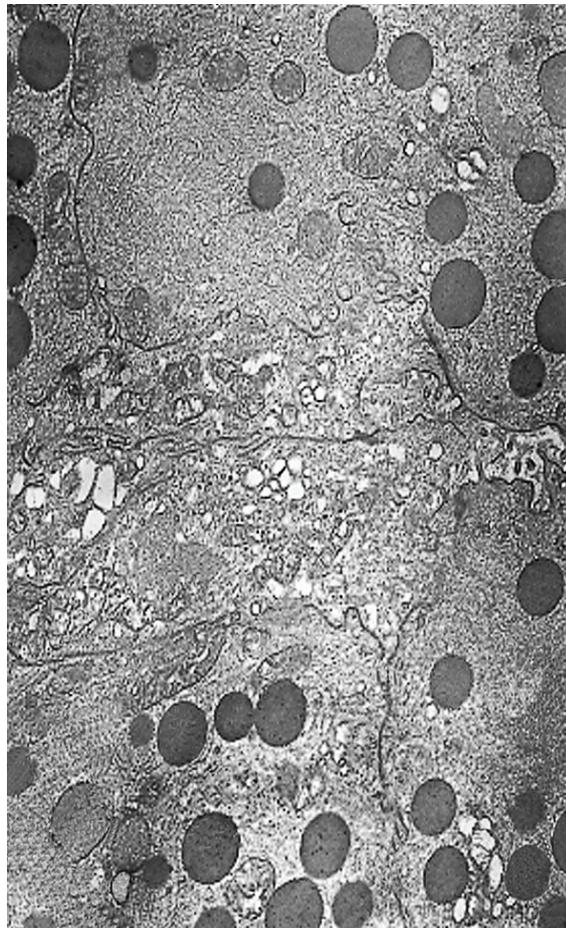


Рис. 2. Электронное микрофото. Гипертрофия и гиперплазия структурных элементов комплекса Гольджи при воздействии гипотермией ( $\times 18\ 000$ )

Свободный край цитоплазмы эндотелиальных клеток экзокринной части обладает способностью к образованию многочисленных цитоплазматических отростков, бухт и инвагинаций. В связи с этим учащаются случаи микроклизмотоза.

При гипертермии в экзокринной части поджелудочной железы довольно часто можно встретить двуядерные ацинарные клетки, встречаются также пикнотические ядра, многие клетки находятся в состоянии митоза. Особо следует отметить, что данное воздействие характеризуется значительным чередованием «светлых» и «темных» ацинарных клеток. В цитоплазме ацинарных клеток, в парануклеарной зоне наблюдается значительное скопление липидных включений миелиноподобных структур и резкая везикуляция цитоплазмы, которые мы также наблюдали и в эндотелиальных клетках кровеносных капилляров, но в них они отличались незначительными размерами.

В значительной степени обнаруживается расширение ГЭР с дегрануляцией, расширение уплощенных цистерн комплекса Гольджи с уменьшением количества мелких везикул и вакуолей. Одновременно с этим в некоторых ацинарных клетках прослеживается активация элементов комплекса Гольджи, по всей вероятности, при компенсации многими клетками с утраченными ими белокобразующими функциями.

В цитоплазме ацинарных клеток, вблизи секреторных протоков, визуализируются светлые, незрелые и зрелые формы секреторных гранул. В самих панкреатических (секреторных) протоках обнаруживается плотное аморфное вещество – продукт секреции ацинарных клеток. В митохондриях, по сравнению с другими экспериментальными условиями, наблюдается фрагментация крист с одновременным увеличением митохондриальных включений. В ряде клеток, вблизи панкреатических протоков, непосредственно около мембран, визуализируется скопление только зрелых зимогеновых гранул, а светлые и незрелые гранулы видны в области ГЭР и комплекса Гольджи (рис. 3).

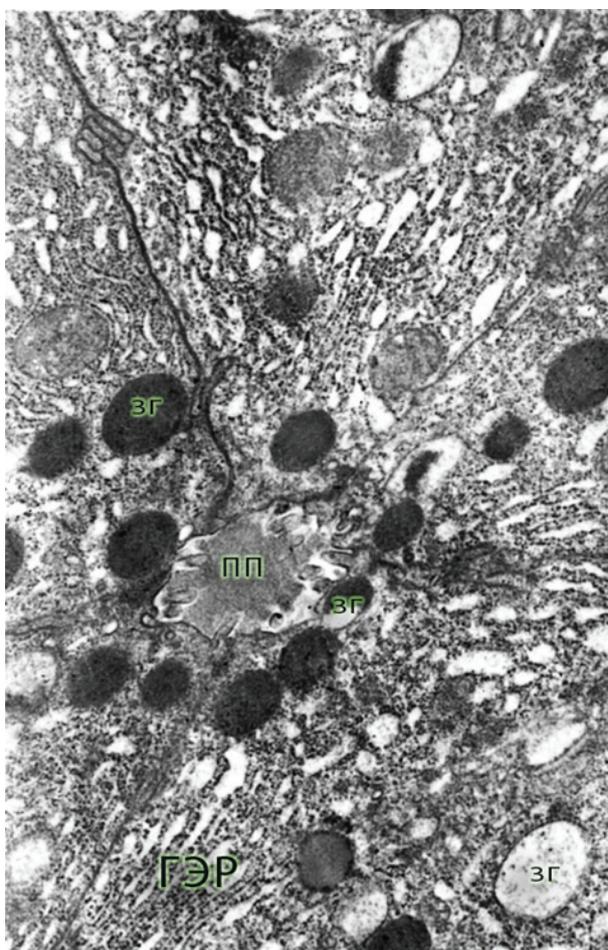


Рис. 3. Электронное микрофото экзокринной части поджелудочной железы при воздействии гипертермией (вблизи панкреатических протоков отмечается скопление зрелых зимогеновых гранул. Рассредоточение светлых и незрелых гранул по всей цитоплазме ацинарных клеток) ( $\times 30000$ ): ЗГ – зимогеновые гранулы; ПП – панкреатический проток; ГЭР – гранулярный эндоплазматический ретикулум

В эндокринной части поджелудочной железы при гипертермии отмечается функциональное многообразие: в одних клетках островков Лангерганса отмечается накопление секреторных гранул, обнаруживается их гетерогенность, в других – начало секреторного цикла; элементы комплекса Гольджи в основном гипертрофированы и гиперплазированы. Вышеизложенные факты подтверждаются и работами других авторов [7–10].

### **Заключение**

Вышеизложенное свидетельствует о том, что в условиях гипотермии элементы эндокринной части поджелудочной железы не подвергаются резким морфологическим изменениям, тогда как в экзокринной части ультраструктурные изменения свидетельствуют об усилении белкового и транспиллярного обменов.

При анализе изменений в клетках поджелудочной железы при гипертермии можно констатировать, что эти изменения имеют более серьезный характер, чем при гипотермии, отличаются значительной гетерогенностью, в равной степени затрагивающей секреторные процессы как в экзокринной, так и в эндокринной частях органа.

### **Список литературы**

1. **Авцын, А. П.** Ультраструктурные основы патологии клетки / А. П. Авцын, В. А. Шахламов. – М., 1979. – 316 с.
2. **Бархина, Т. Г.** Ультраструктурные и молекулярные аспекты изучения клеточных мембран в норме и при патологии / Т. Г. Бархина // *Морфология*. – 2000. – № 3. – С. 117.
3. **Колесников, Л. Л.** Морфофункциональные аспекты ишемии желудочно-кишечного тракта / Л. Л. Колесников. – М., 2000.
4. **Бархина, Т. Г.** Проблемы эмбриогенеза эпителия и соединительной ткани человека при изучении с помощью световой и электронной микроскопии / Т. Г. Бархина // *Морфологические основы гистогенеза и регенерации тканей*. – СПб., 2001. – С. 16–17.
5. **Сапин, М. Р.** Иммунные и железистые структуры в стенках полых и внутренних органах человека / М. Р. Сапин, Д. Б. Никитюк // *Российские морфологические ведомости*. – М., 1998. – № 1–2. – С. 175–178.
6. **Wolff, J. R.** Ultrastructure of the terminal vascular bed as related to function / J. R. Wolff // *Microcirculation* / eds. G. Kalley a. B. Altura. – Baltimore : Univ. Park Press, 1997. – V. 1. – P. 95–130.
7. **Бархина, Т. Г.** Особенности структурной и ультраструктурной организации лимфоидной ткани дыхательной и пищеварительной систем человека в онтогенезе / Т. Г. Бархина, Г. Г. Аминова, М. М. Бархина // *Седьмая Всероссийская конф. по патологии клетки*. – М., 2005. – С. 18–20.
8. **Молдавская, А. А.** Ультраструктурная организация клеток эпителия тонкой кишки при разных типах питания в эксперименте : атлас / А. А. Молдавская. – М., 2006. – 144 с.
9. **Пузырев, А. А.** Ультраструктура эндокринных клеток поджелудочной железы собаки / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич // *Морфология*. – 2006. – Т. 130. – № 6. – С. 68–72.
10. **Laitio, M.** The developing human fetal pancreas: an ultrastructural and histochemical study with special reference to exocrine cells / M. Laitio, R. Lev, D. Orlic // *J. Anat.* – 1984. – V. 117. – P. 619–634.

**Савищев Алексей Владимирович**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра гистологии и эмбриологии,  
Астраханская государственная  
медицинская академия

E-mail: savichev65@mail.ru

**Savischev Aleksey Vladimirovich**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of histology  
and embryology, Astrakhan State  
Medical Academy

---

УДК 611.37:612.65:616-092.4

**Савищев, А. В.**

**Электронно-микроскопическая характеристика поджелудочной железы при изменении температурного режима / А. В. Савищев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 11–17.**

## **СОМАТОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, ВЫВОДНЫХ ПРОТОКОВ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Аннотация.* Целью исследования является изучение влияния соматотипических параметров обследуемых лиц на индивидуальные анатомические особенности двенадцатиперстной кишки, выводных протоков печени и поджелудочной железы. Индивидуально-типологические особенности телосложения, вариантная анатомия органов билиарнопанкреатодуоденальной зоны изучены у 121 пациента по результатам проведенных антропометрических измерений, данным рентгенологического и эндоскопического исследований. Установлено, что у больных с различным типом телосложения отмечаются статистически достоверные различия по таким показателям, как расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки, величина углов между общим желчным протоком и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки и между протоком поджелудочной железы и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки. Полученные данные позволяют оценивать величину указанных показателей по типу телосложения.

*Ключевые слова:* двенадцатиперстная кишка, печень, поджелудочная железа, анатомическая изменчивость, соматотипические особенности.

*Abstract.* The research objective is to study the effect of somatotypical parameters of persons under examination on individual anatomical features of the duodenum, excretory ducts of the liver and pancreas. Individually typological constitution features, variant anatomy of organs of biliary pancreatoduodenal zones are investigated in 121 patients by the results of the taken anthropometric measurements, the data of radiologic and endoscopic investigations. It is determined, that patients with a different type of constitution have statistically significant differences according to such indices as the distance from the pylorus up to the major duodenal papilla, size of angles between the common bile duct and a vertical axis of the duodenum. The obtained data have allowed to estimate the size of the specified parameters according to a type of constitution.

*Keywords:* duodenum, liver, pancreas, anatomical changeability, somatotypical features.

### **Введение**

Изучение вариантной и типологической анатомии терминальных отделов желчевыводящих путей, протока поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки приобретает особую значимость для современных лечебных и диагностических технологий в аспекте предупреждения их неудовлетворительных результатов [1].

Однако в доступной литературе приводятся лишь отдельные сведения о вариантной анатомии органов билиарнопанкреатодуоденальной зоны.

В исследованиях М. Р. Сапина и соавт. (1987), А. М. Нечипай (2002) приведены данные о вариантах форм двенадцатиперстной кишки [2–3].

Р. В. Кузнецовым (1961) и Р. Н. Чирковым с соавт. (2006) определены средние величины расстояния от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки [4, 5].

М. Г. Привесом и соавт. (2002), Н. И. Ананьевым (2003) изучены варианты расположения большого сосочка в нисходящей части двенадцатиперстной кишки [6, 7].

Н. Д. Анихановой и соавт. (1960) и А. П. Сусло (2001) установлены различия средних величин углов впадения общего желчного протока и протока поджелудочной железы относительно вертикали нисходящей части двенадцатиперстной кишки [8, 9].

Данные о влиянии типов телосложения на вариантную анатомию органов билиарнопанкреатодуоденальной зоны также единичны и не систематизированы [10].

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение влияния соматотипических параметров обследуемых лиц на индивидуальные анатомические особенности двенадцатиперстной кишки, выводных протоков печени и поджелудочной железы.

### 1. Материал и методы исследования

Индивидуально-типологические особенности телосложения, вариантная анатомия двенадцатиперстной кишки и ее большого сосочка, общего желчного протока и протока поджелудочной железы изучены у 121 пациента по результатам проведенных антропометрических измерений, данным рентгенологического и эндоскопического исследований.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6,0. Большинство данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался *U*-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался *Z*-критерий Фишера и показатель достоверности *p*.

Согласно предложенному в клинике протоколу для определения соматотипа применяли схему, предусматривающую минимальное количество измерений в ходе обследования: отношение длины туловища (яремно-лобкового расстояния) к общей длине тела, выраженное в процентах (В. В. Гинзбург, 1963). При долихоморфии этот показатель был равен 28,5 %, при мезоморфии – 28,5–31,5 %, брахиморфии – более 31,5 %. Лица долихоморфного типа телосложения составили 34 (28,1 %) наблюдения, мезоморфного – 63 (52,1 %) и брахиморфного – 24 (19,8 %).

Форму живота оценивали по классификации В. Н. Шевкуненко (1932), согласно которой выделяли: овальную; грушевидную, узким концом направленную вверх; грушевидную, узким концом направленную вниз.

Форму двенадцатиперстной кишки оценивали при дуоденоскопии по классификации А. М. Нечипай (2002), на основании которой выделяли подковообразную (хорошо выражены все отделы кишки); выпрямленную в верхней части (верхний изгиб не выражен и через привратник виден просвет нисходящей части); выпрямленную в нижней части (не выражен нижний изгиб, а эндоскоп от верхнего изгиба без резких поворотов доводится до двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба); выпрямленную на всем протяжении (изгибы двенадцатиперстной кишки не дифференцируются до двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба).

Дуоденоскопию выполняли фиброскопом FD-34W фирмы «Pentax», эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию осуществляли

в рентгеновском кабинете, оснащенный электронно-оптическим преобразователем «Philips» BV-25 в положении больного лежа на животе. Для выполнения катетеризации общего желчного протока использовали канюли фирмы «Pentax». Для контрастирования использовались препараты «Тразограф» и «Омнипак-240».

Во время выполнения манипуляций определяли зависимость формы двенадцатиперстной кишки и величины расстояния от привратника до большого сосочка (в мм) от типов телосложения, величины углов, образованных между общим желчным протоком и вертикальной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки (в град), а также между протоком поджелудочной железы и вертикальной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки (в град).

## **2. Результаты исследования**

Анализ зависимости формы двенадцатиперстной кишки от типа телосложения показал, что у пациентов с мезоморфным типом телосложения преобладали выпрямленная с невыраженным верхним изгибом и выпрямленная с невыраженным нижним изгибом формы двенадцатиперстной кишки. Частота встречаемости этих форм у пациентов с мезоморфным типом телосложения составляла 31,7 и 28,3 % случаев. Значительно реже в этой группе пациентов встречалась подковообразная (26,9 %) и выпрямленная формы двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (13,1 %).

Для больных с долихоморфным типом телосложения наиболее характерной была подковообразная форма двенадцатиперстной кишки, которая встречалась у 55,9 % пациентов. Выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным нижним изгибом обнаруживалась в 17,6 %, с невыраженным верхним изгибом – в 14,7 %, а выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами – в 11,8 % случаев.

У пациентов с брахиморфным типом телосложения наиболее часто встречалась выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (41,7 %), реже встречались другие формы: подковообразная и выпрямленная с невыраженным верхним изгибом (по 20,8 % пациентов), выпрямленная с невыраженным нижним изгибом (16,7 %).

При изучении зависимости формы двенадцатиперстной кишки от форм живота было обнаружено, что у пациентов с овальной формой живота преобладали выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным верхним изгибом (45,2 %) и выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным нижним изгибом (43,4 %). У пациентов с овальной формой живота редко встречались выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (7,6 %) и подковообразная форма (3,8 %).

У больных с грушевидной формой живота, узким концом направленной вверх, наиболее часто встречалась подковообразная форма двенадцатиперстной кишки (63,6 %). Частота встречаемости других форм двенадцатиперстной кишки у пациентов с грушевидной формой живота, узким концом направленной вверх, была примерно одинакова: выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным нижним изгибом встречалась в 15,9 %, выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным

верхним изгибом – в 11,4 %; выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами – в 9,1 % случаев.

У пациентов с грушевидной формой живота, узким концом направленной вниз, наиболее часто выявляли выпрямленную форму двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (в 54,1 % случаев). Реже встречались другие формы двенадцатиперстной кишки: подковообразная и выпрямленная с невыраженным верхним изгибом (по 16,7 % больных), выпрямленная с невыраженным нижним изгибом (12,5 %).

Анализ зависимости формы двенадцатиперстной кишки от типа телосложения позволил выявить, что у пациентов с мезоморфным типом телосложения преобладали выпрямленная с невыраженным верхним изгибом и выпрямленная с невыраженным нижним изгибом формы двенадцатиперстной кишки. Частота встречаемости этих форм у пациентов этой группы одинакова и составляет 36,5 % случаев. Значительно реже у них определяли подковообразную (15,9 %) и выпрямленную формы двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (11,1 %).

Для больных с долихоморфным типом телосложения наиболее характерной была подковообразная форма двенадцатиперстной кишки (55,9 %). Частота встречаемости других форм двенадцатиперстной кишки у пациентов с долихоморфным типом телосложения была примерно одинакова: выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженным нижним изгибом встречалась в 17,6 %, выпрямленная форма с невыраженным верхним изгибом – в 14,7 %, выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами – в 11,8 % случаев.

У пациентов с брахиморфным типом телосложения чаще встречалась выпрямленная форма двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами (41,7 %). Реже выявлялись другие формы двенадцатиперстной кишки: подковообразная и выпрямленная с невыраженным верхним изгибом (по 20,8 % пациентов), выпрямленная с невыраженным нижним изгибом (16,7 %).

Нами также были изучены варианты величин расстояния от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки в зависимости от типов телосложения (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость расстояния от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки от типа телосложения\* ( $n = 121$ )

Тип телосложения	Мезоморфный ( $n = 63$ )	Долихоморфный ( $n = 34$ )	Брахиморфный ( $n = 24$ )
Расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки, мм	95 (80; 108)	112 (104; 115) $Z_1 = 3,48$ ; $p_1 = 0,000498$	75 (74; 86) $Z_1 = 3,45$ $p_1 = 0,000556$ ; $Z_2 = 4,70$ ; $p_2 = 0,000003$

\* Здесь и в табл. 2, 3 в каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25, 75 %).  $Z_1, p_1$  – по сравнению с группой больных с мезоморфным типом телосложения;  $Z_2, p_2$  – по сравнению с группой больных с долихоморфным типом телосложения.

В результате проведенных исследований установлено, что у пациентов с долихоморфным типом телосложения расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки статистически было достоверно большим, чем у больных с мезоморфным типом телосложения ( $p < 0,001$ ). У больных с брахиморфным типом телосложения обнаружили наименьшее расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки; при этом оно статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) отличалось от группы пациентов, как с мезоморфным типом телосложения, так и с долихоморфным.

Изучение расположения большого сосочка на стенках двенадцатиперстной кишки показало, что наиболее часто он располагался на медиальной стенке нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки – в 89 (73,5 %) наблюдениях, в 32 (26,5 %) – на задней стенке. Передней и латеральной локализации мы не встретили. Взаимосвязи расположения большого сосочка двенадцатиперстной кишки с типом телосложения и формой двенадцатиперстной кишки нами выявлено не было.

Исследовали анатомические варианты углов впадения общего желчного протока относительно вертикали нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (табл. 2).

Таблица 2

Распределение величин угла, образованного общим желчным протоком и осью нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки ( $n = 121$ )

Тип телосложения	Мезоморфный ( $n = 63$ )	Долихоморфный ( $n = 34$ )	Брахиморфный ( $n = 24$ )
Величина угла между общим желчным протоком и осью двенадцатиперстной кишки, град	45 (33; 68)	24 (19; 52) $Z_1 = 3,17$ ; $p_1 = 0,001535$	98 (51; 106) $Z_2 = 4,14$ $p_2 = 0,000034$ ; $Z_2 = 4,36$ $p_2 = 0,000013$

Представленные данные свидетельствовали о том, что у пациентов с долихоморфным типом телосложения величина угла между общим желчным протоком и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки была статистически достоверно меньше, чем у больных с мезоморфным типом телосложения ( $p < 0,005$ ). У пациентов с брахиморфным типом телосложения была обнаружена наибольшая величина угла между общим желчным протоком и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки, при этом выявлялись статистически достоверные различия по сравнению с группой пациентов мезоморфного ( $p < 0,0001$ ) и долихоморфного типов телосложения ( $p < 0,0001$ ).

Определяли анатомические варианты углов впадения протока поджелудочной железы относительно вертикали нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (табл. 3).

Установили, что величина угла между протоком поджелудочной железы и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки у группы больных с долихоморфным типом телосложения статистически достоверно меньше по сравнению с группой пациентов мезоморфного типа телосложения ( $p < 0,005$ ). Наибольшая величина угла между протоком поджелудочной железы и вертикальной осью двенадцатиперстной кишки наблюдалась у больных с брахиморфным типом телосложения по сравнению с группой

пациентов мезоморфного ( $p < 0,05$ ) и долихоморфного типов телосложения ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

Распределение величин угла, образованного протоком поджелудочной железы и осью нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки ( $n = 121$ )

Тип телосложения	Мезоморфный ( $n = 63$ )	Долихоморфный ( $n = 34$ )	Брахиморфный ( $n = 24$ )
Величина угла между протоком поджелудочной железы и осью двенадцатиперстной кишки, град	33 (26; 37)	21 (17; 36) $Z_1 = 2,87$ ; $p_1 = 0,004016$	41 (36; 47) $Z_1 = 2,74$ $p_1 = 0,006060$ ; $Z_2 = 3,56$ $p_2 = 0,000371$

### 3. Обсуждение результатов исследования

Проведенные исследования показали, что форма и пространственное расположение двенадцатиперстной кишки подвержены индивидуальной анатомической изменчивости в зависимости от конституциональных типов телосложения пациентов. Однако до недавнего времени отсутствовала классификация форм двенадцатиперстной кишки, основанная на эндоскопических признаках. Определялись лишь отдельные формы, выявляемые при рентгеноконтрастных исследованиях. В связи с этим предложенная А. М. Нечипай и соавт. (2002) классификация форм двенадцатиперстной кишки, определяемых при дуоденоскопии, позволила в нашем исследовании оценить изменение некоторых анатомических ориентиров и в дальнейшем прогнозировать определенные трудности при выполнении лечебно-диагностических манипуляций в зависимости от конституциональных особенностей пациентов.

Так, трудности проведения дуоденоскопа и выведения большого сосочка двенадцатиперстной кишки в поле зрения (для канюляции и контрастирования) наиболее часто возникали при подковообразной форме, свойственной долихоморфному типу телосложения. Оптимальные условия для выполнения оперативных приемов складывались при наличии выпрямленной формы двенадцатиперстной кишки с невыраженными верхним и нижним изгибами, характерной для брахиморфного типа телосложения, а также при наличии выпрямленной формы с невыраженными верхним или нижним изгибами, типичной для мезоморфного типа телосложения.

Индивидуальной анатомической изменчивости в зависимости от конституциональных особенностей подвержена и величина расстояния от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки, которая определяет возможности оперативного доступа и осуществления оперативных приемов (чреспапиллярное вмешательство). Меньшее количество неудовлетворительных результатов было отмечено при наличии у пациентов мезоморфного и брахиморфного типов телосложения, в отличие от лиц долихоморфного телосложения, что нами связывалось со степенью отдаленности расположения большого сосочка в нисходящей части двенадцатиперстной кишки.

Анализ анатомических вариантов распределения величин углов, образованных общим желчным протоком и вертикальной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки, протоком поджелудочной железы и вертикаль-

ной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки при различных типах телосложения, позволил выделить группу пациентов долихоморфного типа телосложения, у которых данный показатель был наименьшим (острый угол). Это создавало определенные трудности в реализации оперативных приемов. При наличии тупого угла впадения общего желчного протока и протока поджелудочной железы, характерного для брахиморфного и мезоморфного типов телосложения, количество неудовлетворительных результатов снижалось.

### **Выводы**

Таким образом, у больных с различными типами телосложения отмечаются статистически достоверные различия по таким показателям, как расстояние от привратника до большого сосочка двенадцатиперстной кишки, величина угла между общим желчным протоком и вертикальной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки, величина угла между протоком поджелудочной железы и вертикальной осью нисходящей части двенадцатиперстной кишки.

Полученные данные позволяют оценивать величину указанных показателей по типу телосложения и прогнозировать возникновение неудовлетворительных результатов выполняемых чреспапиллярных эндоскопических вмешательств.

### **Список литературы**

1. **Брискин, Б. С.** Анатомическое обоснование эндоскопических операций на большом дуоденальном сосочке / Б. С. Брискин, Г. П. Титова, П. В. Эктов // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 28.
2. **Борзяк, Э. И.** Анатомия человека / Э. И. Борзяк, В. Я. Бочаров, Л. И. Волкова [и др.]. – М. : Медицина, 1987. – Т. 2. – С. 33–38.
3. **Нечипай, А. М.** Эндоскопическая анатомия двенадцатиперстной кишки при отсутствии признаков оперативных вмешательств / А. М. Нечипай, А. А. Будзинский, Т. В. Коваленко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 72–77.
4. **Кузнецов, Р. Ф.** К хирургической анатомии внепеченочных желчных путей : дис. ... канд. мед. наук / Кузнецов Р. Ф. – Саратов, 1961. – 432 с.
5. **Чирков, Р. Н.** Вариантная анатомия протоков поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка / Р. Н. Чирков, Н. С. Беганская, Г. В. Вакулин // Морфология. – 2006. – Т. 130. – № 5. – С. 90.
6. **Привес, М. Г.** Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – СПб. : Гиппократ, 2002. – С. 268–270.
7. **Ананьев, Н. И.** Топографические особенности строения большого дуоденального сосочка в аспекте эндоскопической папиллосфинктеротомии / Н. И. Ананьев, Л. М. Меркулова, О. Н. Викторов [и др.] // Миниинвазивная хирургия в клинике и эксперименте : материалы Рос. науч.-практ. конф. – Пермь, 2003. – С. 13.
8. **Аниханова, М. Д.** Детали топографии интрадуоденального и панкреатического отделов общего желчного протока / М. Д. Аниханова // Вестник хирургии. – 1960. – № 10. – С. 30–35.
9. **Сусло, А. П.** Типологические аспекты анатомо-эндоскопического исследования внепеченочных желчных протоков / А. П. Сусло, Н. Д. Широченко // Российские морфологические ведомости. – 2001. – № 1–2. – С. 241–243.
10. **Волков, С. В.** Вариантная анатомия терминальных отделов желчевыводящих путей и ее влияние на результативность эндоскопической холангиопанкреатографии / С. В. Волков, А. Г. Еремеев, Н. С. Беганская // Морфология. – 2006. – Т. 130. – № 5. – С. 32–33.

**Ульянов Владимир Юрьевич**

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела новых технологий в вертебрологии и нейрохирургии, заведующий кабинетом эндоскопии, ФГУ «СарНИИТО Росмедтехнологий»

E-mail: v.u.ulyanov@gmail.com

**Ulyanov Vladimir Uryevich**

Candidate of medical sciences, junior staff researcher, department of new technologies in vertebrology and neurosurgery, head of the endoscopy room, Saratov Federal research institute "Rusmedtechnologies"

**Чуенков Константин Владимирович**

заведующий отделением эндоскопии, МУЗ «ГКБ № 2 им. В. И. Разумовского» (г. Саратов)

E-mail: K-Chuenkov@yandex.ru

**Chuenkov Konstantin Vladimirovich**

Head of the endoscopy unit, Municipal clinical hospital № 2 named after V. I. Razumovskogo (Saratov)

---

УДК 612.014.5-611.(342+36+37)-575.2

**Ульянов, В. Ю.**

**Соматотипические особенности и анатомическая изменчивость двенадцатиперстной кишки, выводных протоков печени и поджелудочной железы / В. Ю. Ульянов, К. В. Чуенков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 18–25.**

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

*Аннотация.* Выявлена стресс-протекторная активность пикамилона, милдроната и даларгина в условиях хронического стресса, которая по некоторым параметрам превосходит диазепам. Стресс-протекция препаратов проявляется на различных уровнях: повышается выживаемость мышей, улучшается поведенческая активность, снижается степень повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, повышается активность клеток неспецифического иммунитета. Полученные результаты дают возможность рекомендовать изучаемые препараты в качестве стресс-протекторов в клинике.

*Ключевые слова:* стресс, диазепам, даларгин, пикамилон, милдронат.

*Abstract.* During our work was found stress-protections activity of picamilon, mildronat and dalargin. For a level of stress-protections these preparations are the best than a diazepam. The stress-protection of preparations is shown on vital level – they raise survival rate of mice in the conditions of chronic stress. Positively influence indicators of behavioural activity. Reduce a damage rate mucous of gastroduodenals' zones. Interfere with oppression of cages of nonspecific immunity, activate their protective functions. The received results give the chance their uses as stresses-protectors in clinical practice.

*Keywords:* stress, diazepam, dalargin, picamilon, mildronat.

### **Введение**

В настоящее время важной проблемой медицины является исследование механизмов стресса, а также путей и методов профилактики «болезней стресса» [1, 2]. Немалое значение имеет эта проблема в хирургии [3, 4], так как стандартная премедикация и введение анестетиков не полностью устраняют изменения, характерные для операционного стресса, что свидетельствует о неполном блоке ноцицептивной импульсации [5]. Это часто приводит к осложнениям периоперационного периода, в том числе гипертоническим кризам [6]. Учитывая вышеуказанное, актуальной задачей является поиск методов и средств антистрессового воздействия [7].

Перспективным направлением в ограничении действия стресса является активация естественных стресс-лимитирующих систем [8, 9], поэтому различные варианты их стимуляции могут обеспечить профилактику альтернирующих эффектов стресса [5].

В качестве таковых нами рассмотрено три препарата. Учитывая, что вся нейрональная активность головного мозга находится под контролем основного медиатора ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) [10], нами был исследован пикамилон, сочетающий в себе ГАМК и никотиновую кислоту [11], малотоксичный препарат с высоким уровнем лечебного эффекта [12].

Так как в формировании устойчивости к стрессу играет роль центральный холинергический механизм [13], а одним из предшественников ацетилхолина является ацетил-L-карнитин [7], нами исследован милдронат, являю-

щийся аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина, предшественника карнитина и имеющий с ним структурное сходство.

Также исследован даларгин, агонист опиоидных рецепторов D-Ala<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup>, Arg – энкефалин, обладающий стресс-протекторной активностью [14] и антидепрессорным эффектом [15]. Литературных данных о стресс-протекторных свойствах пикамилаона и милдроната нами не найдено, а по стресс-протекторному эффекту даларгина имеются единичные публикации.

**Цель исследования:** изучить наличие стресс-протекторных свойств у даларгина, пикамилаона и милдроната.

### 1. Материалы и методы исследования

Опыты проводили на белых половозрелых мышах обоего пола массой 20–25 г. Было проведено четыре этапа экспериментов. На первом этапе исследовали влияние хронического стресса на летальность. Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 10 ч в сутки шесть дней в неделю в течение четырех недель [16]. На втором этапе исследовали влияние стресса на поведенческие реакции в тесте «открытое поле» [17]. Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 10 ч в сутки в течение пяти дней [18], а оценку поведенческих реакций проводили по методу А. В. Калужева [19].

Учитывая, что частой мишенью стресса является слизистая ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) [20, 21], изучалась слизистая гастродуоденальной зоны (третий этап). Стресс воспроизводился иммобилизацией в тесных пеналах по 3 ч в сутки в течение трех суток [22]. Животных забивали на четвертый день от начала эксперимента гильотинным методом после наркотизации эфиром. Вскрывали брюшную полость и визуально оценивали состояние желудка и 12-перстной кишки: наличие кровотечения, перфорации или пенетрации. Затем их разрезали по продольной оси и с помощью стереоскопического микроскопа МБС-9 проводили макроморфометрическую оценку слизистой оболочки.

На четвертом этапе изучали влияние препаратов на фагоцитарное звено иммунитета. Стресс воспроизводили иммобилизацией в тесных пеналах по 5 ч в сутки в течение пяти суток [18]. На каждом этапе мыши были разделены на пять групп: первой группе (контроль) вводился физиологический раствор; второй (группа сравнения) – диазепам в дозе 0,02 мг/кг; третьей – даларгин 0,02 мг/кг; четвертой – милдронат 2,5 мг/кг; пятой – пикамилон 0,5 мг/кг. Результаты оценивались относительно исходных значений, группы контроля и группы сравнения. Показатели определяли до стресса, на первые и пятые сутки эксперимента, а также показатели пятого дня относительно первого. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок [23] и  $\chi^2$  при 5 % уровне значимости.

### 2. Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что в группе интактных мышей в течение одного месяца наблюдения летальность отсутствовала, что свидетельствует об оптимальном состоянии животных, включенных в эксперимент, отсутствии спонтанной гибели по возрастным, инфекционным и прочим причинам.

Полученные данные показали, что стресс вызывал гибель 10,9 % мышей. Диазепам не повышал выживаемость животных (летальность 10 %). Наименьший уровень летальности отмечен при использовании милдроната – 3,5 %. В группе с даларгином летальность была ниже контроля и составила 7,7 %. Пикамилон снижал летальность в 1,6 раза против контроля.

В контроле и группах с диазепамом, даларгином и милдронатом животные погибали в основном на ранних сроках иммобилизации (первая неделя), а в группе с пикамилоном на поздних сроках (четвертая неделя).

Стресс сопровождался угнетением поведенческой активности, и к пятому дню горизонтальная активность снизилась в 4,4 раза, вертикальная – в 15,7 раза, а исследовательская – в 3,7 раза.

Диазепам также не оказывал достаточного протективного действия, что проявилось снижением более чем вдвое количества пересеченных квадратов (рис. 1). Отмечалось снижение вертикальной и исследовательской активности и рост уровня тревожности животных, но в меньшей степени, чем в группе контроля. Пикамилон несколько повышал горизонтальную активность животных к пятому дню, но она оставалась в 2,8 раза меньше исходной. Аналогичная картина была в группе с милдронатом. Даларгин увеличивал горизонтальную активность в большей степени, чем пикамилон и милдронат (рис. 1).

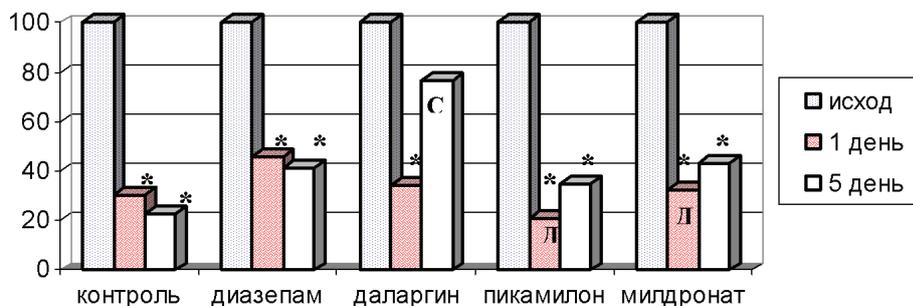


Рис. 1. Показатели горизонтальной активности в исследуемых группах:

\* – достоверно по отношению к исходным значениям ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );

С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;

$p \leq 0,001$ ); Д – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ )

Пикамилон повышал вертикальную активность к пятому дню в два раза, а милдронат – в 2,5 раза, даларгин увеличивал ее в меньшей степени и на пятый день составила  $83,9 \pm 28,6$  % от исходных значений (рис. 2).

О резком повышении тревожности животных свидетельствует значительный рост продолжительности груминга: в 35,7 и 35,2 раза в первый и пятый дни соответственно. При введении диазепама наблюдалось повышение длительности груминга в меньшей степени: в первый день – в 11,8 раза, на пятый – в 16,9 раза.

Использование пикамилона способствовало снижению тревожности животных к пятому дню, чего не отмечалось при использовании милдроната и даларгина (рис. 3).

Стресс угнетал исследовательскую активность в первый день опыта в 2,7 раза; на пятый – в 3,7 раза. Диазепам не предотвращал отрицательной динамики показателя (он снизился на первый день в 1,6 раз, а на пятый –

в 1,8 раза). Исследуемые препараты в первый день опыта не предотвращали угнетения исследовательской активности (рис. 4).

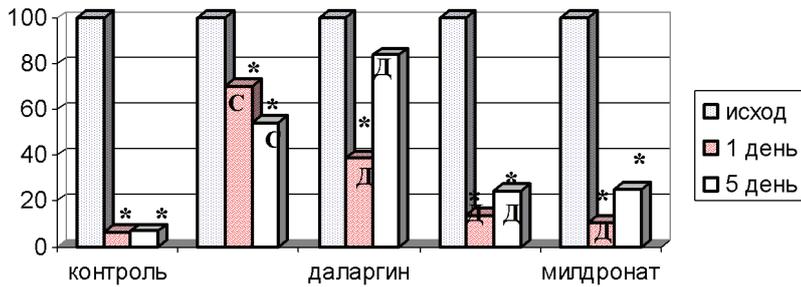


Рис. 2. Показатели вертикальной активности в исследуемых группах:  
 \* – достоверно по отношению к исходным значениям ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );  
 С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );  
 Д – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ )

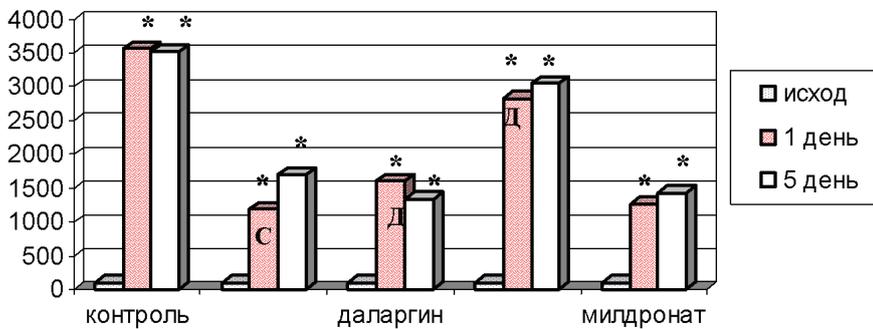


Рис. 3. Показатели длительности груминга в исследуемых группах:  
 \* – достоверно по отношению к исходным значениям ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );  
 С – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );  
 Д – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ )

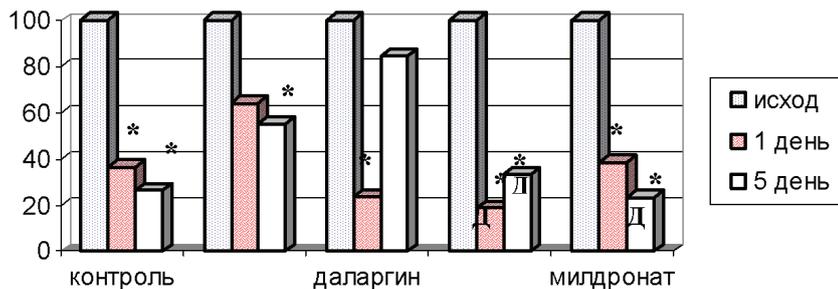


Рис. 4. Показатели норкового рефлекса в исследуемых группах:  
 \* – достоверно по отношению к исходным значениям ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ );  
 Д – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ )

На пятый день пикамилон способствовал повышению ее на 14,8 %, но в меньшей степени, чем даларгин. Милдронат вообще не оказывал положительного действия на исследовательскую активность.

Как показали проведенные исследования, стресс вызывал у всех животных поражение слизистой гастродуоденальной зоны в виде отека, гиперемии, очагов кровоизлияния, эрозий и язвенного повреждения. Показатели морфометрии слизистых были следующие: «частота поражения» (ЧП), «множественность поражения» (МП) и «язвенный индекс» (ЯИ) составили соответственно в желудке 0,5; 0,5 и 2,5, а в 12-перстной кишке 0,3; 0,4 и 1,7, что свидетельствует о выраженности эрозивно-язвенного процесса. Слизистая желудка была повреждена больше, чем в 12-перстной кишке.

При использовании диазепама слизистая желудка и 12-перстной кишки выглядела менее поврежденной. Тяжесть поражения (ТП) желудка уменьшилась в 1,8 раза, а частота поражения снизилась в 2,1 раза. Почти в два раза снизилась тяжесть поражения слизистой 12-перстной кишки (12ПК) и в 2,2 раза язвенный индекс (табл. 1).

Таблица 1

Макроморфометрическая оценка слизистой при хроническом иммобилизационном стрессе

Препарат	Орган	ТП	ЧП	МП	ЯИ	ИЯ
Стресс-контроль (n = 20)	Желудок	1,6 ± 0,24	0,5 ± 0,11	0,5 ± 0,34	2,45	1,2
	12ПК	1 ± 0,21	0,3 ± 0,11	0,4 ± 0,35	1,7	0,75
Диазепам (n = 18)	Желудок	0,90 ± 0,20*	0,24 ± 0,05*	0,5 ± 0,05	1,89	0,67
	12ПК	0,56 ± 0,22	0,6 ± 0,01*	0,23 ± 0,03	0,78	0,58
Даларгин (n = 23)	Желудок	0,61 ± 0,24*	0,17 ± 9,04	0,5 ± 0,32	1,28	0,19*
	12ПК	0,44 ± 0,28	0 ± 0 <sup>Д</sup>	0 ± 0 <sup>Д</sup>	0,44	0,44
Пикамилон (n = 19)	Желудок	0,89 ± 0,21*	0,16 ± 0,09*	0,37 ± 0,22	1,42	0,6*
	12ПК	0,32 ± 0,13*	0,05 ± 0,01 <sup>Д</sup>	0,16 ± 0,16	0,53	0,19
Милдронат (n = 20)	Желудок	0,65 ± 0,22*	0,1 ± 6,88	0,25 ± 0,18	1*	0,45*
	12ПК	0,55 ± 0,15	0,1 ± 6,88	0,1 ± 6,88	0,75	0,5

**Примечание.** \* – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ); <sup>Д</sup> – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ;  $p \leq 0,01$ ;  $p \leq 0,001$ ).

Тяжесть поражения желудка при введении даларгина и милдроната была ниже контроля в 2,6 и 2,5 раза, и в 1,5 и 1,4 раза ниже, чем при использовании диазепама. Показатели частоты и множественности поражения слизистой 12-перстной кишки были равны 0, а при использовании милдроната были равны 0,1.

Положительное действие пикамилона на слизистую было также более выражено, чем у диазепама. Пикамилон снижал тяжесть и частоту поражения в слизистой желудка в 1,8 и в 3,1 раза, а слизистой 12-перстной кишки – в 3,1 и в 6 раз против контроля.

Стресс вызывал изменения показателей крови и неспецифического иммунитета мышей: повышалось количество нейтрофилов и снижалось число лимфоцитов и моноцитов. Наряду с изменением клеточного состава крови наблюдалось угнетение фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов. Активность фагоцитоза уменьшилась в два раза. При микроскопии определялись клетки, не участвующие в фагоцитозе, и клетки, поглотившие незначительное количество гранул латекса. Параллельно с этим угнетались

кислородзависимые системы нейтрофилов: активность нейтрофилов в НСТ-тесте (тест восстановления нитросинего тетразолия) снизилась на 39,4 %, а индекс активации нейтрофилов (ИАН) уменьшился в два раза (табл. 2).

Таблица 2

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при хроническом стрессе и коррекции его пикамилоном

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Пикамилон, $n = 20$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$3,35 \pm 0,62$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$25,7 \pm 4,13^{\text{Д}}$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$72,45 \pm 4,12^{\text{Д}}$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$1,55 \pm 0,46^{\text{Д}}$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	$0,1 \pm 0,1^{\text{HD}}$
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$50,6 \pm 5,51^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$37,8 \pm 4,57^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,42 \pm 0,05^{\text{HCD}}$

**Примечание.** <sup>H</sup> – достоверно по отношению к норме ( $p \leq 0,05$ ); <sup>C</sup> – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ); <sup>Д</sup> – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ).

В группе с диазепамом отмечен рост лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов. Показатели активности кислородзависимых систем нейтрофилов оставались в пределах нормы (табл. 2).

При использовании пикамилона количество моноцитов снизилось на 14,8 %, уровень нейтрофилов вырос на 8,9 %. Активность фагоцитоза возросла в 2,1 раза по сравнению с группой контроля (табл. 2), что микроскопически выражалось увеличением числа клеток, поглотивших частички латекса и числом сфер латекса в цитоплазме клеток. Пикамилон активировал кислородзависимые системы нейтрофилов в 3,6 раза, а индекс активации нейтрофилов – в 3,5 раза по сравнению с контролем.

В группе с даларгином в два раза возрастало число нейтрофилов, наблюдались лимфоцитопения и моноцитопения. Активность фагоцитоза возросла на 18,86 %, активность нейтрофилов в НСТ-тесте – в 2,7 раза и индекс активации нейтрофилов – в 2,1 раза по отношению к норме (табл. 3).

Введение милдроната не влияло на динамику показателей лимфоцитов и нейтрофилов при стрессе. Несмотря на незначительное снижение активности фагоцитоза нейтрофилов относительно нормы, активность нейтрофилов в НСТ-тесте возросла в 2,4 раза и в два раза повысился индекс активации нейтрофилов (табл. 4).

Таким образом, милдронат способствовал активации более чем в два раза кислородзависимых систем нейтрофилов по сравнению с группой стресс-контроля и препаратом сравнения – диазепамом. Количество сфер, захваченных нейтрофилами, в крови животных, получавших милдронат, было одинаковым с аналогичным показателем у интактных животных.

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при коррекции стресса даларгином

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Даларгин, $n = 10$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$2,72 \pm 0,49$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$45,8 \pm 5,56^{\text{H}}$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$54 \pm 5,63^{\text{H}}$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$0,2 \pm 0,2^{\text{HD}}$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	– <sup>HD</sup>
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$54,2 \pm 3,99^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$47,9 \pm 5,32^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,5 \pm 0,06^{\text{HCD}}$

**Примечание.** <sup>H</sup> – достоверно по отношению к норме ( $p \leq 0,05$ ); <sup>C</sup> – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ); <sup>D</sup> – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 4

Изменения клеточного звена неспецифического иммунитета при коррекции стресса милдронатом

Показатель	Группа			
	Норма	Стресс-контроль, $n = 10$	Диазепам, $n = 10$	Милдронат, $n = 10$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$3,75 \pm 0,21$	$3,59 \pm 0,78$	$3,7 \pm 0,19$	$2,86 \pm 0,57$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$23,6 \pm 1,32$	$32,8 \pm 6,47$	$42,2 \pm 2,1^{\text{H}}$	$36,2 \pm 6,41$
Лимфоциты, %	$73,1 \pm 1,41$	$66 \pm 6,26$	$52,0 \pm 2,1^{\text{HC}}$	$61 \pm 6,94$
Моноциты, %	$1,82 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,61$	$3,4 \pm 0,54^{\text{HC}}$	$2,8 \pm 1,31$
Эозинофилы, %	$0,36 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,4^{\text{H}}$	$1,57 \pm 0,37^{\text{H}}$	– <sup>HD</sup>
Активность фагоцитоза нейтрофилов, %	$45,6 \pm 2,1$	$24,3 \pm 1,87^{\text{H}}$	$32,1 \pm 2,0^{\text{HC}}$	$43 \pm 3,57^{\text{CD}}$
НСТ-тест, %	$17,5 \pm 1,23$	$10,6 \pm 1,11^{\text{H}}$	$19,0 \pm 1,4^{\text{C}}$	$42,5 \pm 5,04^{\text{HCD}}$
ИАН, у.е. (СЦК)	$0,24 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02^{\text{H}}$	$0,23 \pm 0,02^{\text{C}}$	$0,47 \pm 0,08^{\text{HCD}}$

**Примечание.** <sup>H</sup> – достоверно по отношению к норме ( $p \leq 0,05$ ); <sup>C</sup> – достоверно по отношению к группе стресс-контроля ( $p \leq 0,05$ ); <sup>D</sup> – достоверно по отношению к диазепаму ( $p \leq 0,05$ ).

### Выводы

1. Пикамилон и милдронат при хроническом иммобилизационном стрессе снижают летальность животных, что предполагает наличие у препаратов стресс-протекторных свойств.

2. Даларгин, пикамилон и милдронат при стрессе оказывают положительное действие на поведенческие реакции и улучшают состояние слизистой гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта, что также предпола-

гает у препаратов наличие стресс-протекторных свойств. Стресс-протекторное действие препаратов отличается по срокам и выраженности.

3. Исследуемые препараты на фоне стресса оказывали разнонаправленное влияние на картину крови животных. Пикамилон препятствовал развитию лимфопении и нейтрофилии, повышал фагоцитарную активность нейтрофилов. Милдронат способствовал развитию моноцитоза, а пикамилон и даларгин – моноцитопении.

4. Учитывая наличие стресс-протекторных свойств у исследуемых препаратов, их можно рекомендовать для использования в комплексе премедикации для профилактики стресс-опосредованных нарушений у хирургических больных.

#### Список литературы

1. **Бондаренко, О. Н.** Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс / О. Н. Бондаренко, Н. А. Бондаренко, Е. Б. Манухина // Бюл. экспер. биол. и медицины. – 1999. – № 8. – С. 157–160.
2. **Sanchez, O.** Acute stress-induced tissue injury in mice: differences between emotional and social stress / O. Sanchez, A. Arnau, M. Pareja [et al.] // Cell Stress Chaperones. – 2002. – № 1. – P. 36–46.
3. **Меерсон Ф. З.** Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшеникова // Совр. проблемы кардиологии. – 1989. – № 3. – С. 87–89.
4. **Гельфанд, Б. Р.** Профилактика стресс-повреждений желудка у больных в критических состояниях. / Б. Р. Гельфанд, В. А. Гурьянов, О. А. Мамонтова [и др.] // Consilium medicum. – 2007. – Т. 5. – № 2. – С. 21–23.
5. **Гвак, Г. В.** Хирургический стресс. Клинико-лабораторные параллели в условиях активации естественных стресс-лимитирующих систем / Г. В. Гвак, В. Г. Еременко, Е. А. Иванов, В. А. Сманцер // Анестезиол. и реаниматол. – 2004. – № 4. – С. 33–35.
6. **Howell, S. J.** Hypertension, admission blood pressure and perioperative cardiovascular risk. / S. J. Howell, Y. M. Sear, D. Yeates [et al.] // Anaesthesia. – 1996. – Nov. – V. 51. – № 11. – P. 1000–1004.
7. **Воронина, Т. А.** Ноотропные и нейропротекторные средства / Т. А. Воронина, С. Б. Середенин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 4. – С. 44–58.
8. **Голуб, И. Е.** Комбинированная активация стресс-лимитирующих систем организма – новый принцип повышения качества анестезиологической защиты у хирургических больных / И. Е. Голуб, В. В. Малышев, С. Б. Пинский // Вестн. интенсив. терапии. – 1998. – № 3. – С. 15–18.
9. **Гурьянов, В. А.** Современная многокомпонентная сбалансированная анестезия: оптимизация оценки операционно-анестезиологического риска, предоперационной подготовки и компонента анальгезии : дис. ... д-ра мед. наук / Гурьянов В. А. – М., 2003.
10. **Калуев, А. В.** Новые направления ГАМК-ергической фармакологии тревоги и депрессии / А. В. Калуев, Д. Дж. Натт // Экспер. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67. – № 6. – С. 3–7.
11. **Мирзоян, Р. С.** Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков / Р. С. Мирзоян // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66. – № 2. – С. 53–56.
12. **Бугаева, Л. И.** Доклинический прогноз безопасности пираретама и пикамилона на основе показателей острой токсичности / Л. И. Бугаева, А. А. Спасов,

- В. Е. Веровский, И. Н. Менища // Экспер. и клин. фармакол. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 43–46.
13. **Пшениčkова, М. Г.** Адаптация к стрессорным воздействиям повышает устойчивость к повреждениям желудка при остром стрессе у крыс популяции Вистар и снижает устойчивость у крыс линии Август: роль серотонина / М. Г. Пшениčkова, Е. В. Попкова, М. В. Шимкович // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2002. – Т. 134. – № 10. – С. 383–386.
14. **Николаев, А. В.** Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии / А. В. Николаев, В. Д. Слепушкин // Хирург. – 2006. – № 12. – С. 67–70.
15. **Шабанов, П. Д.** Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты финолепсина, морфина и лей-энкефалина на самостимулирующую мозга / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Е. Е. Воеводин, В. Ф. Стрельцов // Экспер. и клин. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 14–18.
16. **Балашов, В. П.** Новый метод оценки безопасности потенциальных противоритмических средств. / В. П. Балашов, Л. А. Балыкова, Е. Н. Шувалова, Т. И. Шеворакова, В. Н. Подеров // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – Т. 133. – № 5. – С. 598–600.
17. **Подсеваткин, В. Г.** Влияние гипербарической оксигенации на активность NO-синтазной системы сенсомоторной зоны коры при экспериментальном стрессе / В. Г. Подсеваткин, Д. В. Подсеваткин, С. В. Кирюхина, С. В. Подсеваткина, А. В. Ховряков // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3–4. – С. 55–57.
18. **Коломейцева, И. А.** Изменение структуры сна при разных сроках стрессирования. / И. А. Коломейцева // Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия. – М.: Наука, 1988. – С. 53–60.
19. **Калуев, А. В.** Стресс, тревожность и поведение (актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных) / А. В. Калуев. – Киев: Энигма, 1998. – 96 с.
20. **Верткин, А. Л.** Преимущество в лечении кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в системе обязательного медицинского страхования. / А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, Е. И. Вовк // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 24–26.
21. **Amnon, S.** Time Trends of Ulcer Mortality in Europe. / S. Amnon // Gastroenterology. – 2007. – June. – V. 132. – № 7. – P. 14–19.
22. **Desiderato, O.** Development of gastric ulcers in rats following stress termination / O. Desiderato, J. MacKinnon, H. Hissom // J. comp. physiol. Psychol. – 1974. – V. 87. – P. 208–214.
23. **Закс, Л.** Статистическое исследование / Л. Закс. – М.: Статистика, 1976. – С. 598.

---

**Французова Татьяна Ивановна**

врач анестезиолог-реаниматолог,  
МУЗ Городская клиническая  
больница № 4 (г. Саранск)

E-mail: tatiano.fran@mail.ru

**Frantsuzova Tatyana Ivanovna**

Anesthetist-expert in resuscitation,  
Municipal clinical hospital № 4 (Saransk)

**Чистяков Сергей Иванович**

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра общей хирургии  
и анестезиологии, Медицинский  
институт, Мордовский государственный  
университет имени Н. П. Огарева  
(г. Саранск)

E-mail: chist62@mail.ru

**Chistyakov Sergey Ivanovich**

Doctor of medicine, professor,  
sub-department of general surgery  
and anesthesiology, Medical institute,  
Mordovia state university  
named after N. P. Ogarev (Saransk)

**Балашов Владимир Павлович**

доктор биологических наук, профессор,  
заведующий кафедрой гистологии,  
цитологии и эмбриологии, Медицинский  
институт, Мордовский государственный  
университет имени Н. П. Огарева  
(г. Саранск)

E-mail: bvp63@yandex.ru

**Balashov Vladimir Pavlovich**

Doctor of biological sciences, professor,  
head of sub-department of histology,  
cytology and embryology, Medical institute,  
Mordovia state university  
named after N. P. Ogarev (Saransk)

**Овсянникова Людмила Анатольевна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра фармакологии, Первый  
Московский государственный  
медицинский университет  
имени И. М. Сеченова

E-mail: obg555@list.ru

**Ovsyannikova Lyudmila Anatolyevna**

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of pharmacology,  
First Moscow state medical university  
named after I. M. Sechenov

---

УДК 615.27:612.017

**Французова, Т. И.**

**Фармакологические способы профилактики стресс-индуцированных состояний в эксперименте / Т. И. Французова, С. И. Чистяков, В. П. Балашов, Л. А. Овсянникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 26–35.**

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАНТНОГО И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ХИМИОПРЕПАРАТОВ**

*Аннотация.* Изучено состояние оксидантного и метаболического статуса при экспериментальном введении химиопрепаратов доксорубина и циклофосфана и его коррекция мексидолом, этилметилгидроксипиридином гемисукцинатом (ЭМГП) и нооклерином. Показано, что исследуемые препараты устраняют индуцированные введением цитостатиков ПОЛ, функциональные нарушения печени, снижают степень выраженности цитолитического синдрома, печеночно-клеточной недостаточности, холестаза, восстанавливают холестерин- и белоксинтетическую функцию. Последнее предопределяет целесообразность использования препаратов сопровождения в комплексной терапии при лечении онкопатологии.

*Ключевые слова:* оксидантный, метаболический статус, ПОЛ, синдром цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности, мексидол, ЭМГП, нооклеин.

*Abstract.* State of oxidative and metabolic status was studied under experimental introduction of chemotherapeutic agents doxorubicin and cyclophosphanum and its correction by mexidol, nooklerin, ethylmethylhydroxypyridine succinate. Shown that the study drugs eliminate the introduction of cytotoxic drugs induced lipid peroxidation, functional disorders of the liver, reduce the severity of cytolytic syndrome, hepatocellular insufficiency, cholestasis, reduced cholesterol forming function and protein forming function. The latter determines the feasibility of using maintenance drugs in adjuvant therapy in the treatment of cancer pathology.

*Keywords:* oxidative, metabolic status, lipid peroxidation, cytolysis syndrome, hepatocellular insufficiency, mexidol, nooklerin, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Определенные успехи в лечении злокачественных новообразований, достигнутые в последние годы, обычно связывают с развитием методик хирургического лечения, химио- и биотерапии. Однако полностью решить проблему местной девитализации опухоли без столь мощного фактора, как лучевая терапия, на современном этапе развития онкологии не представляется возможным [1]. Поэтому химио- и лучевая терапия по-прежнему являются одними из основных в лечении злокачественных новообразований, однако существенным лимитирующим фактором в достижении максимальной терапевтической эффективности является развитие выраженных токсических побочных эффектов, что может привести к снижению качества жизни пациентов, незапланированным перерывам в лечении. Это ухудшает отдаленные результаты противоопухолевой терапии [2].

Несмотря на открытия в области молекулярной биологии опухолевых клеток, многообразие схем радиационного и фармакологического воздействия на различные этапы и звенья опухолевого роста, проблема создания эффективных методов лечения до сих пор в основном не решена. Повышение эффективности химио- и лучевой терапии злокачественных новообразований

продолжается по разным направлениям. Одним из перспективных направлений является разработка подходов к реализации максимально возможной специфической активности широко применяемых в клинике цитостатических методов терапии путем снижения их токсичности при использовании анти-токсических модификаторов [3]. Поэтому наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обусловленных распространенным опухолевым процессом, и, тем самым, повысить качество жизни больных [4].

Патофизиологической основой развития токсических побочных эффектов является способность противоопухолевых препаратов и лучевых воздействий интенсифицировать свободнорадикальные процессы и обусловленное ими перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран в разных органах и тканях [5–7], в результате чего нарушается жидкостно-мозаичная структура мембран и повышается их гидрофильность, происходит набухание органелл, в том числе митохондрий, что в сочетании с угнетением ферментных систем транспорта электронов приводит к грубым нарушениям энергетического обмена: разобщению дыхания и окислительного фосфорилирования [8]. Развитие структурных и метаболических нарушений в «нормальных» клетках обуславливает возникновение выраженных побочных эффектов [9], из которых одним из наиболее распространенных является гематотоксичность с развитием миелосупрессии и нарушениями коагуляционного потенциала крови.

Не менее важным является тот факт, что в процессе злокачественного роста происходит изменение показателей антиокислительной активности и окислительного статуса опухоли, что может отражаться на органах и тканях организма. Данные литературы свидетельствуют, что свободнорадикальное окисление играет важную роль в процессах возникновения и развития опухоли [10, 11].

Важная роль в нарушениях коагуляционного потенциала крови у онкологических больных также отведена активации процессов свободнорадикального окисления, дестабилизации биологических мембран клеток крови, сосудистой стенки. При этом возникают обнажение субэндотелия, экспрессия адгезивных молекул, активации внешнего и внутреннего механизмов формирования протромбиназы [12, 13]. Противоопухолевая химио- и лучевая терапия усиливает эти нарушения [14].

Таким образом, учитывая большую значимость активации свободнорадикальных реакций в развитии большинства осложнений противоопухолевой терапии, перспективным, актуальным и патогенетически обоснованным представляется применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием, с различным механизмом и уровнем воздействия на процессы перекисного окисления липидов и обеспечивающих адекватную защиту мембран здоровых клеток без снижения терапевтической эффективности химио- и лучевой терапии.

Учитывая, что в литературе имеются неполные сведения о применении антиоксидантов как средств вспомогательной терапии опухолей, настоящая

работа посвящена изучению эффективности отдельных антиоксидантов в снижении гематотоксичности противоопухолевой химио- и лучевой терапии, а также терапевтической эффективности сочетанного применения средств с антиоксидантным действием с известными широко используемыми в лечении злокачественных новообразований цитостатиками.

**Цель работы:** разработка патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции оксидантного и метаболического статуса препаратами сопровождения с антиоксидантным типом действия при развитии цитостатической болезни, вызванной введением химиопрепаратов.

### **Материалы и методы исследования**

В работе использованы производные 3-оксипиридина: препарат мексидол в виде 5 % официального раствора в ампулах по 2 мл, соединение этилметилгидроксипиридина гемисукцинат, синтезированное профессором Л. Д. Смирновым (институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля Российской академии наук), и нооклерин, которые вводились животным в краевую вену уха по схемам.

Эксперименты были проведены на 80 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг. Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пензенского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных и используемыми для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986).

Выполнено три серии опытов, в которых изучались оксидантный и метаболический статус при цитостатическом повреждении без какой-либо коррекции, а также на фоне фармакологической коррекции мексидолом, этилметилгидроксипиридина гемисукцинатом и нооклерином. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Во всех сериях венозную кровь забирали до радиационного воздействия, на 8, 15, 22 и 29-е сутки опыта из краевой вены уха кроликов. В качестве критериев оценки прогностически неблагоприятных сдвигов метаболического статуса использовали показатели содержания в крови продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) и Fe-индуцированного МДА в исследуемой среде (Конюхова С. Г. с соавт., 1989), а также состояние антиоксидантной системы по показателям активности СОД (Frid R., 1975), каталазы (Королюк М. А. с соавт., 1998), глутатион пероксидазы (Paglia, Valentine, 1967), определяемых при помощи общепринятых спектрофотометрических и фотометрических методов исследования. О степени выраженности синдрома цитолиза судили по активности АСТ, АЛТ, определяемых колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом, активности ЛДГ, определяемой кинетическим методом, и активности ЩФ, определяемой по «конечной точке». Изучали содержание общего белка в сыворотке крови, концентрацию глюкозы в плазме крови, мочевой кислоты, общего и прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов, мочевины (Камышников В. С., 2002).

Для биохимических исследований использовали фотоэлектрокалориметр «КФК-2МП» и спектрофотометр «СФ-46».

Таблица 1

## Структура эксперимента

№	n	Серия	Режим эксперимента
1	10	Контрольная	<b>Доксорубин</b> внутривенно в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> на 1, 8 и 15-е сутки один раз в день
2	10	Контрольная	<b>Циклофосфан</b> внутривенно в дозе 20 мг/кг (курсовая доза 100 мг/кг) один раз в день через день
3	20	Опытная	<b>Доксорубин</b> внутривенно в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> на 1, 8 и 15-е сутки один раз в день. <b>Циклофосфан</b> внутривенно в дозе 20 мг/кг (курсовая доза 100 мг/кг) один раз в день через день. Мексидол 5 мг/кг внутривенно через день в течение 29 суток
4	20	Опытная	<b>Доксорубин</b> внутривенно в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> на 1, 8 и 15-е сутки один раз в день. <b>Циклофосфан</b> внутривенно в дозе 20 мг/кг (курсовая доза 100 мг/кг) один раз в день через день. Этилметилгидроксипиридина гемисукцинат 5 мг/кг внутривенно через день в течение 29 суток
5	20	Опытная	<b>Доксорубин</b> внутривенно в дозе 30 мг/м <sup>2</sup> на 1, 8 и 15-е сутки один раз в день. <b>Циклофосфан</b> внутривенно в дозе 20 мг/кг (курсовая доза 100 мг/кг) один раз в день через день. Нооклерин 120 мг/кг внутривенно через день в течение 29 суток

Белковые фракции сыворотки крови разделяли с использованием системы для электрофореза «Кормэй – DS-2» и наборов реагентов (с агаровыми пластинами) фирмы «Кормэй» (Польша).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы STATISTICA (StatSoft – Russia, 1999), BIOSTAT (S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык, 1998). Результаты представлены в виде средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий независимых переменных между группами использовали *t*-критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, для оценки достоверности различий между независимыми переменными использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми с вероятностью не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

В плазме крови экспериментальных кроликов при введении доксорубина гидрохлорида (рис. 1) выявлено увеличение конечных продуктов липопероксидации, что проявлялось достоверным ростом уровня МДА на всех этапах исследования.

Все препараты сопровождения достоверно ограничивали рост МДА в плазме крови, стимулированного введением доксорубина, в большей степени в период введения химиопрепарата. Нооклерин наиболее выраженно снижал уровень МДА: в два раза на фоне введения антибиотика и в 1,2 –

на 29-е сутки эксперимента. Доксорубин снижал активность каталазы, глутатионпероксидазы и в большей степени СОД (на 23,16 % на 29-е сутки). Все изученные препараты сопровождения повышали активность СОД (мексидол увеличивал активность фермента на 37,7 %, нооклерин – на 25,4 %, ЭМГП – на 15,9 % на 29-е сутки). Все препараты при длительном введении корректировали индуцированное доксорубицином снижение активности каталазы. Нооклерин и мексидол повышали активность глутатионпероксидазы к концу опыта.

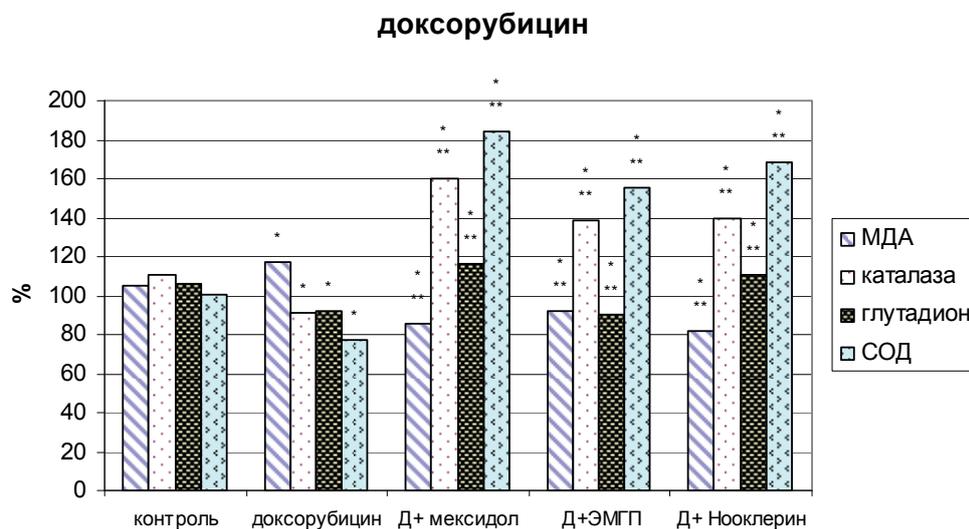


Рис. 1. Содержание МДА, каталазы, глутатионпероксидазы, СОД на 29-е сутки в плазме крови при цитотоксическом действии доксорубина на фоне введения мексидола, ЭМГП и нооклерина (\* $p < 0,05$  – достоверность отличия с данными интактной группы; \*\* $p < 0,05$  – достоверность отличия с данными контрольной группы)

Гепатотоксическое действие доксорубина подтверждалось повышением активности цитолитических индикаторных ферментов. Активность АЛТ возрастала на 30,3 % после первой инъекции антибиотика на восьмые сутки до  $0,43 \pm 0,02$  ед./л ( $p < 0,001$ ), ( $0,33 \pm 0,02$  ед./л – в интактном контроле). Активность АСТ возрастала на 36,3 % до  $0,3 \pm 0,02$  мкт/л ( $p < 0,001$ ) при контрольных значениях  $0,22 \pm 0,03$  мкт/л. На 22-е и 29-е сутки после инъекций доксорубина активность ЛДГ повышалась в 2,3 раза ( $858,36 \pm 8,13$  ед./л,  $p < 0,001$ ) и 1,7 раза ( $636,06 \pm 18,68$  ед./л,  $p < 0,001$ ), соответственно (в интактном контроле показатель составлял  $365,52 \pm 10,93$  ед./л). Максимальное повышение активности ЩФ доксорубина гидрохлоридом (на 127 %) регистрировалось на 15-е сутки опыта. Все препараты сопровождения в равной степени снижали активность ЛДГ, мексидол максимально угнетал активность фермента на 29-е сутки в 1,8 раза. Нооклерин и ЭМГП уменьшали активность ЩФ в среднем в два раза в течение всего опыта. Активность АСТ и АЛТ в равной степени снижались исследуемыми антиоксидантами на 29-е сутки.

При введении доксорубина регистрировалось резкое снижение синтеза мочевины на 8-е сутки и холестерина на 29-е сутки. Мочевинообразовательная и холестеринсинтезирующая функции печени при введении антиоксидантов восстанавливались. Мочевая кислота при использовании ЭМГП

снижалась в 3,2 раза относительно показателя при инъекциях только доксорубина и в 2,9 раза относительно интактного контроля. Концентрация билирубина при коррекции мексидолом, ЭМГП, нооклерином снижалась во все исследуемые сроки, на 29-е сутки – в два раза. Триглицериды препаратами сопровождения снижались до уровня интактного контроля.

Мексидол в большей степени, чем ЭМГП и нооклерин, проявил гепатопротекторную активность, восстанавливал детоксикационную способность печени и белоксинтезирующую функцию печени, увеличивая содержание общего белка сыворотки крови на 22 % на 29-е сутки и концентрацию альбуминов на 31 % на 15-е сутки эксперимента.

В плазме крови экспериментальных животных на фоне циклофосфана выявлено увеличение конечных продуктов липопероксидации (рис. 2), что проявлялось ростом уровня МДА, не исключая отдаленные периоды после прекращения введения цитостатика (до 71 % на 29-е сутки).

### циклофосфан

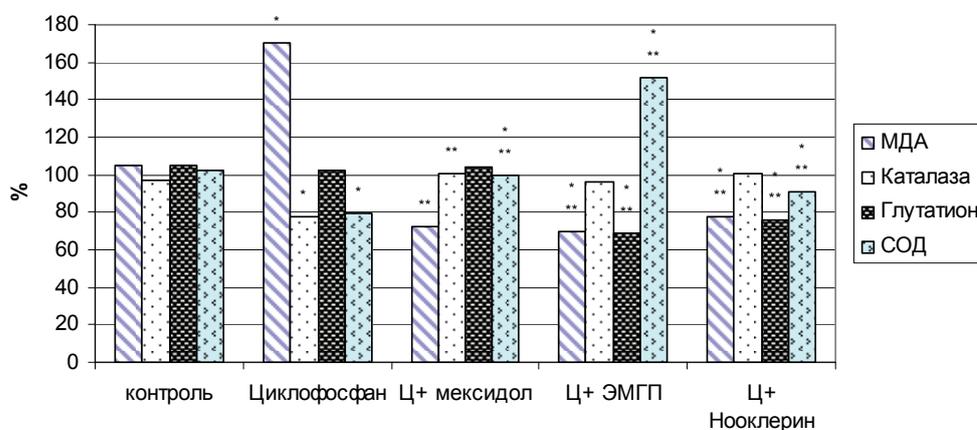


Рис. 2. Содержание МДА, каталазы, глутатионпероксидазы, СОД на 29-е сутки в плазме крови при цитотоксическом действии циклофосфана на фоне введения мексидола, ЭМГП и нооклерина (\*  $p < 0,05$  – достоверность отличия с данными интактной группы; \*\*  $p < 0,05$  – достоверность отличия с данными контрольной группы)

Отмечалось статистически значимое снижение активности каталазы и СОД, максимально выраженное до 22,1 и 20,48 % к концу исследования. Активность глутатионпероксидазы не претерпевала резких отклонений от уровня интактного контроля. Препараты с антиоксидантной активностью в равной степени ограничивали процессы активации ПОЛ, стимулированные введением циклофосфана, уровень МДА снижался в два раза как в первой половине опыта, так и в отдаленном периоде. Все препараты повышали активность каталазы в среднем на 28,5 % на 29-е сутки опыта. ЭМГП вызывал повышение активности СОД с 15-го дня и до конца эксперимента – на 29-е сутки величина показателя была выше контрольной на 91 %. В отличие от других ферментов, активность глутатионпероксидазы на фоне ЭМГП и нооклерина снижалась с восьмых суток относительно интактного контроля, что может быть связано с утилизацией большого количества липоперекисей и истощением компенсаторных возможностей АОС. У контрольных животных токсическое

воздействие циклофосфана на целостность гепатоцитов характеризовалось максимальным повышением активности индикаторных ферментов цитолиза АЛТ в 1,4 раза на восьмые сутки, ЛДГ – в два раза на восьмые сутки, ЩФ – в 2,4 раза на 29-е сутки. Мексидол и нооклерин в равной степени снижали активность ЛДГ и ЩФ в среднем на 30 % относительно показателей контрольных животных. Активность АЛТ снижалась ЭМГП сопоставимо с мексидолом на 20 % после введения цитостатика.

Мексидол, этилметилгидроксипиридина гемисукцинат, нооклерин устранили состояние уремии, вызванной циклофосфаном, мексидол снижал концентрацию мочевины до значений интактного контроля. ЭМГП и нооклерин снижали концентрацию креатинина на 30 %, мексидол – на 10 % относительно показателей на фоне цитостатика. Концентрация общего и прямого билирубина при коррекции мексидолом и нооклерином снижалась во все исследуемые сроки в среднем на 12 и 70 %. ЭМГП снижал только уровень прямого билирубина на 79 %. Циклофосфан вызывал повышение уровня триглицеридов до 102 % и общего холестерина до 235 %. Все препараты сопровождения статистически значимо снижали содержание общего холестерина и триглицеридов, мексидол проявлял более выраженный эффект, восстанавливая показатели до интактного контроля.

Таким образом, мексидол в большей степени проявил гепатопротекторную активность, восстанавливал белоксинтезирующую функцию печени, увеличивая содержание общего белка сыворотки крови на 17,2 %.

#### **Список литературы**

1. **Виноградов, В. М.** Химиолучевая терапия опухолей головного мозга / В. М. Виноградов, А. В. Карташев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 47–55.
2. **Черниченко, А. В.** Химиолучевая терапия немелкоклеточного рака легкого / А. В. Черниченко, А. В. Филимонов // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 16–20.
3. **Давыдов, М. И.** Экспериментальная онкология на рубеже веков / М. И. Давыдов ; под ред. М. И. Давыдова, А. Ю. Барышникова. – М., 2003. – 552 с.
4. **Константинова, М. М.** Новые поддерживающие средства (противорвотные, бисфосфонаты, колониестимулирующие факторы) / М. М. Константинова // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 309–319.
5. **Успенская, Ю. А.** Модуляция доксорубицином биологических эффектов АТФ в клетках костного мозга IN VITRO / Ю. А. Успенская, А. Б. Егорова, В. П. Нефедов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2002. – Т. 133. – № 5. – С. 487–490.
6. **Глушков, С. И.** Состояние системы глутатиона в тканях сердца крыс при острых отравлениях доксорубицином / С. И. Глушков, С. А. Куценко, Т. М. Новикова // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. – № 1. – С. 108–112.
7. **Саенко, Ю. В.** Изучение генотоксических свойств доксорубицина с использованием клеточной модели *saccharomyces cerevisiae* / Ю. В. Саенко, А. М. Шутов // Эксперим. и клин. фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 3. – С. 29–32.
8. **Кинзирская, Ю. А.** Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов некоторых фармакологических групп / Ю. А. Кинзирская, Т. А. Богущ, Н. В. Остапчук [и др.] // Клин. медицина. – 2003. – № 10. – С. 11–16.
9. **Немцова, Е. Р.** Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Е. Р. Немцова, Т. В. Сергеева, О. А. Безбородова [и др.] // Рос. онкол. журн. – 2003. – № 5. – С. 48–53.

10. **Меньщикова, Е. Б.** Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск. – 2008. – 284 с.
11. **Белоногов, Р. Н.** Окислительная модификация белков и липидов плазмы крови больных раком легкого / Р. Н. Белоногов, Н. М. Титова, Ю. А. Дыхно [и др.] // Сибир. онкол. журн. – 2009. – № 4 (34). – С. 48–51.
12. **Барсуков, В. Ю.** Характер изменения показателей коагуляционного гемостаза, активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови у больных с отечно-инфильтративным раком молочной железы / В. Ю. Барсуков, В. Н. Плохов, О. Э. Лосев, Т. В. Гречишникова // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы : материалы первой международной онкологической конференции. – СПб., 2004. – С. 95–96.
13. **Зайчик, А. Ш.** Механизмы развития болезней и синдромов / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб. : ЭЛБИ, 2001. – Т. 3.
14. **Сейдалин, Н. К.** Ранняя диагностика и коррекция состояния тромбоопасности у больных раком молочной железы в условиях неoadъювантной полихимиотерапии по схеме CAF / Н. К. Сейдалин, С. В. Пушкарев, В. А. Лебедева [и др.] // Сибир. онкол. журн. – 2007. – № 3 (23). – С. 39–45.

---

**Микуляк Надежда Ивановна**

кандидат биологических наук, доцент,  
заведующая кафедрой физиологии  
человека, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет

E-mail: normphys@mail.ru

**Mikulyak Nadezhda Ivanovna**

Candidate of biological sciences,  
associate professor, head of sub-department  
of human physiology, Medical Institute,  
Penza State University

---

УДК 612.1. 616-006-085

**Микуляк, Н. И.**

**Фармакологическая коррекция оксидантного и метаболического статуса при цитостатической болезни, вызванной введением химиопрепаратов / Н. И. Микуляк // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 36–43.**

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИКАРБАМИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У МЫШЕЙ С КАРЦИНОМОЙ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС**

*Аннотация.* Изучена противоопухолевая и антиметастатическая эффективность дикарбамина и циклофосфана на сингенной опухолевой системе – карциноме легкого Льюис (LLC). Дикарбамин в условиях данной модели с хирургическим удалением первичного опухолевого узла в адьювантном режиме при сочетанном применении с циклофосфаном увеличивал антиметастатический эффект цитостатика.

*Ключевые слова:* дикарбамин, циклофосфан, карцинома легкого Льюис (LLC).

*Abstract.* The antitumor and antimetastatic efficacy of dicarbamin and cyclophosphamide on syngeneic tumor system – Lewis lung carcinoma (LLC) are studied. The Dicarbamine in the conditions of given system with surgical excision of primary tumoral knot in an adjuvant regimen at combined application by Cyclophosphanum enlarged antimetastatic effect of cytostatics.

*Keywords:* dicarbamin, cyclophosphamide, Lewis lung carcinoma (LLC).

### **Введение**

Злокачественные заболевания согласно мировой статистике занимают второе место среди причин смерти [1, 2]. В трудоспособном возрасте (30–64 года) от онкологических заболеваний умирает до 30% всех заболевших [3]. На сегодня в схемах лекарственного лечения злокачественных новообразований наиболее часто применяются противоопухолевые препараты цитостатического или цитотоксического типа действия [2, 4–6]. Используемые схемы современной интенсивной химиотерапии опухолей требуют системы обеспечения их переносимости, т.е. применения препаратов сопровождения. Перспективным в этом плане является дикарбамин (ОАО «Валентафарм, Россия»), применяемый в клинической практике в качестве препарата сопровождения химиотерапии для уменьшения ее миелосупрессивных эффектов [1, 2, 4–9]. Дикарбамин обладает свойствами гематопротектора, действие которого заключается в уменьшении степени нейтро- и лейкопении и сокращении сроков восстановления кроветворения при химиотерапии [4]. Дикарбамин является относительно безопасным лекарственным средством, не проявляет каких-либо побочных эффектов, что является несомненным преимуществом при выборе препарата сопровождения [5, 7, 9].

Весьма важным аспектом в онкофармакологии является не только оценка у препаратов сопровождения способности снижать и (или) защищать организм от нежелательных побочных эффектов противоопухолевых средств, но и изучение их влияния на противоопухолевую эффективность цитостатической терапии и процесс метастазирования, что и стало целью данного исследования [10].

### **1. Материалы и методы исследования**

Исследование проведено на 120 мышах-самках линии C57B1/6. Животных содержали на стандартном пищевом рационе вивария со свободным

доступом к воде. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (ETS N 123, Страсбург, 18 марта 1986 г.). Противоопухолевую и антиметастатическую эффективность дикарбамина и циклофосфана изучали на сингенной опухолевой системе из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН – карциноме легкого Льюис (LLC). Опухолевую ткань LLC трансплантировали мышам-самкам линии C57B1/6 внутримышечно в бедро задней лапки слева в количестве  $1 \times 10^6$  клеток в растворе Хенкса (ООО «Биолот», Россия). С учетом цели исследования было проведено три серии экспериментов. В первой серии контрольная группа с LLC ( $n = 10$ ) получала в течение 10 дней перорально по 0,1 мл физиологического раствора. Животные опытной группы 1 ( $n = 10$ ) получали препарат дикарбамин внутрь в дозе 0,5 мг/кг ежедневно в течение 10 суток после перевивки опухоли LLC. Животные опытной группы 2 ( $n = 10$ ) получали циклофосфан в дозе 20 мг/кг внутривентриально 5-кратно через день. Первое введение циклофосфана и дикарбамина проводили через 24 ч после имплантации опухолевого материала. Животным группы 3 проводили комбинированную терапию дикарбамином и циклофосфаном по указанным схемам.

Животным второй и третьей серий проводилось хирургическое удаление первичной опухоли LLC под нембутал-эфирным наркозом на 13-е сутки после перевивки опухоли. Как во второй, так и в третьей серии животные контрольной группы с LLC ( $n = 10$ ) получали физиологический раствор перорально по 0,1 мл, опытной группы 1 ( $n = 10$ ) – дикарбамин, опытной группы 2 ( $n = 10$ ) – циклофосфан, опытной группы 3 ( $n = 10$ ) – циклофосфан и дикарбамин. Препараты вводили животным второй серии по неoadьювантной схеме, третьей серии – по адьювантной схеме:

– неoadьювантная схема – дикарбамин с 1-х по 13-е сутки эксперимента в дозе 500 мкг/кг; циклофосфан внутривентриально 2-кратно до операции с интервалом 96 ч в дозе 100 мг/кг;

– адьювантная схема – дикарбамин с 14-х суток эксперимента (начало введения через 24 ч после операции) по 27-е сутки. Циклофосфан вводили 2-кратно после операции с интервалом 96 ч в дозе 100 мкг/кг.

Оценку эффективности терапевтических воздействий лекарственных препаратов проводили в соответствии с Методическими рекомендациями по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей [11]. Противоопухолевый эффект оценивали по показателю индекса торможения роста массы первичной опухоли (ИТРО), который в динамике рассчитывали по объему первичного опухолевого узла и в конце эксперимента – по его массе. Антиметастатический эффект оценивали по следующим показателям: процент животных с метастазами, среднее число поверхностных метастазов на одно животное, степень метастатического поражения легких в зависимости от количества и размера метастазов; вычисляли индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ).

Статистическую обработку результатов экспериментального исследования проводили с помощью пакета статистических программ: русифицированная версия программы Statistica 6.0 (StatSoft – Russia, 1999), BIOSTAT

(S. A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык, 1998). Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка, полученное значение  $p$  оказалось больше критического (0,05), что позволило не отклонять нулевую гипотезу и распределение признака приближенно считать нормальным. Оценка равенства дисперсий производилась с помощью критерия Левена. Определялись основные статистические характеристики: среднее, стандартное квадратическое отклонение. Достоверность различий рассчитана с помощью  $t$ -критерия Стьюдента в случае равенства дисперсий, его модификации ( $t$ -критерий с отдельными оценками дисперсий) в случае неравенства дисперсий и с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

## 2. Результаты исследования

Циклофосфан в монорежиме статистически значимо снижал как массу опухоли LLC, так и количество метастазов у животных (табл. 1). Так, масса опухоли в контрольной группе животных составляла  $13,3 \pm 0,4$  г, после применения циклофосфана этот показатель снижался до  $9,7 \pm 0,3$  г. Среднее количество метастатических колоний в контрольной группе было  $15,5 \pm 4,0$ , в группе же с использованием цитостатика этот показатель равнялся  $3,9 \pm 1,8$ . При использовании дикарбамина масса опухоли и среднее число метастазов были статистически значимо меньше контрольных цифр и составили соответственно  $11,7 \pm 0,5$  и  $9,2 \pm 3,4$  г. При сочетанном применении циклофосфана и дикарбамина наблюдалась тенденция к уменьшению массы опухоли и среднего числа метастазов относительно значения показателя на фоне монотерапии циклофосфаном. ИИМ при совместном применении препаратов составлял 82,0 %, в то время как при отдельной терапии дикарбамином и циклофосфаном ИИМ равнялся 40,0 и 74,8 % соответственно.

Таблица 1

Показатели противоопухолевой и антиметастатической эффективности дикарбамина и циклофосфана при отдельном и сочетанном применении ( $M \pm m$ )

Показатель	Экспериментальные группы			
	Контроль	Дикарбамин	Циклофосфан	Дик. + Цикл.
Масса тела, г	$35,0 \pm 0,4$	$34,0 \pm 0,5$	$29,5 \pm 0,7$	$28,3 \pm 0,6$
Масса опухоли, г	$13,3 \pm 0,4$	$11,7 \pm 0,5^*$	$9,7 \pm 0,3^{***}$	$9,0 \pm 0,2^{***}$
Среднее число метастазов на одно животное	$15,5 \pm 4,0$	$9,2 \pm 3,4^*$	$3,9 \pm 1,8^{**}$	$2,8 \pm 1,2^{**}$
ИИМ, %		40,0	74,8	82,0

**Примечание.** Достоверность отличий по отношению к контролю: \* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Дикарбамин на модели с хирургическим удалением первичного опухолевого узла LLC при сочетанном применении с циклофосфаном в адьювантном режиме увеличивал антиметастатическую эффективность цитостатика (табл. 2).

Таблица 2

Показатели антиметастатической эффективности дикарбамина и циклофосфана в условиях хирургического удаления первичного опухолевого узла при раздельном и сочетанном применении ( $M \pm m$ )

Опытные группы	Препараты	Частота метастазирования, %	Среднее число метастазов на одно животное	ИИМ, %
Первая схема введения препаратов				
Контроль	физ. раствор	100	34,8 ± 4,9	
Группа 1	дикарбамин	100	32,0 ± 11,8	8,0
Группа 2	циклофосфан	100	19,5 ± 5,1*	43,9
Группа 3	дикарбамин + циклофосфан	100	16,4 ± 2,4***	52,8
Вторая схема введения препаратов				
Контроль	физ. раствор	100	37,1 ± 8,2	
Группа 1	дикарбамин	100	28,6 ± 8,5	22,9
Группа 2	циклофосфан	100	18,0 ± 4,3*	51,5
Группа 3	дикарбамин + циклофосфан	100	6,7 ± 0,9***.#	81,9

**Примечание.** \*,\*\*\* –  $p \leq 0,05$ ; 0,001 – достоверность отличий по отношению к контролю; # –  $p \leq 0,05$  – достоверность отличий по отношению к группе с циклофосфаном.

### Выводы

1. Дикарбамин в условиях данного эксперимента в монорежиме умеренно тормозил рост первичного узла модельной опухолевой системы LLC и уменьшал метастазирование.

2. Дикарбамин в данных экспериментальных условиях в комбинации с циклофосфаном не влиял на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность цитостатика.

3. Дикарбамин в условиях модели с хирургическим удалением первичного опухолевого узла в адьювантном режиме при сочетанном применении с циклофосфаном увеличивал антиметастатический эффект цитостатика.

### Список литературы

1. Гершанович, М. Л. Эффективность дикарбамина в качестве протектора миелодепрессии у больных лимфомой Ходжкина при комбинированной химиотерапии / М. Л. Гершанович, Л.В. Филатова // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53. – №5. – С. 589–595.
2. Махнова, Е. В. Дикарбамин как протектор лейкопоза и гранулоцитопоза при комбинированной химиотерапии гемзаром и препаратами платины у больных с рецидивами рака яичников / Е. В. Махнова, М. Л. Гершанович // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – №1. – С. 57.
3. Рукавицин, О. А. Гематология / О. А. Рукавицин, А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова [и др.]. – СПб. : ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
4. Бычков, М. Б. Окончательные результаты кооперированных исследований препарата Дикарбамин в качестве гематопротектора при комбинированной хи-

- миотерапии у онкологических больных / М. Б. Бычков, Н. С. Бесова, С. В. Лимаева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 5. – С. 627–635.
5. **Трещалин, И. Д.** Модификация миелосупрессивного действия противоопухолевых цитостатиков с помощью перорального гематокорректора дикарбамина (экспериментальное исследование) / И. Д. Трещалин, Д. А. Бодягин, Э. Р. Переверзева [и др.] // Вопросы онкологии. – 2009. – Т. 55. – № 6. – С. 769–744.
  6. **Вучков, М. В.** Results of cooperated trials of dicarbamin as a new protector of hematological toxicity in patients with advanced ovarian cancer receiving myelosuppressive chemotherapy (CT) / М. В. Вучков, V. A. Gorbunova, V. I. Borisov [et al.] // 20<sup>th</sup> Int. Congress of Anti-Cancer Treatment. – Paris, France, 2009. – P. 314.
  7. **Ведерникова, Н. В.** Влияние дикарбамина и глутоксима на гематологическую токсичность противоопухолевой химиотерапии : автореф. дис. ... канд. наук / Ведерникова Н. В. – М., 2009. – 20 с.
  8. **Райхлин, Н. Т.** Дифференцировка клеток меланомы человека под действием препарата дикарбамин / Н. Т. Райхлин, В. Е. Небольсин, Д. А. Бодягин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49. – № 3. – С. 351–358.
  9. **Трещалин, И. Д.** Токсикомодифицирующие свойства дикарбамина в отношении препаратов платиновой группы в комбинации с циклофосфамидом / И. Д. Трещалин, Э. Р. Переверзева, Д. А. Бодягин // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – № 2. – С. 21.
  10. **Седакова, Л. А.** Динамика роста перевиваемых опухолей мышей при проведении химиотерапии под защитой дикарбамина / Л. А. Седакова, Е. М. Трещалина, С. М. Ситдикова, В. Е. Небольсин // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56. – № 5. – С. 591–596.
  11. **Гольдберг, Е. Д.** Методические рекомендации по доклиническому изучению средств, обладающих способностью ингибировать процесс метастазирования и повышать эффективность цитостатической терапии злокачественных опухолей / под ред. Е. Д. Гольдберга, А. Б. Сыркина. – М., 1992. – 16 с.

---

***Кинзирский Александр Сергеевич***  
главный научный сотрудник,  
Институт физиологически активных  
веществ РАН (г. Москва)

E-mail: [akinz@inbox.ru](mailto:akinz@inbox.ru)

***Кинзирская Юлия Сергеевна***  
кандидат медицинских наук, медицинский  
советник компании «Сервье» (г. Москва)

E-mail: [akinz@inbox.ru](mailto:akinz@inbox.ru)

***Зиновьев Александр Иванович***  
врач радиологического отделения  
областного онкологического диспансера  
(г. Пенза)

E-mail: [alivzi@yandex.ru](mailto:alivzi@yandex.ru)

***Kinzirsky Alexander Sergeevich***  
Chief researcher, Institute physiologically  
active substances of the Russian Academy  
of Sciences (Moscow)

***Kinzirskaya Yuliya Sergeevna***  
Candidate of medical sciences, medical  
adviser for “Servie” company (Moscow)

***Zinovyev Alexander Ivanovich***  
Doctor at the radiological unit  
of the Regional oncology dispensary  
(Penza)

УДК 615.277.3

**Кинзирский, А. С.**

**Изучение влияния дикарбамина на эффективность цитостатической терапии у мышей с карциномой легких Льюис / А. С. Кинзирский, Ю. А. Кинзирская, А. И. Зиновьев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 44–49.**

УДК 616.24-002-08:615.739

О. В. Шайкенов, А. Б. Песков,  
Е. И. Маевский, С. В. Пескова, Н. Б. Есефьева

## СУКЦИНАТ АММОНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

*Аннотация.* В ходе плацебо-контролируемого исследования 120 больных, страдавших острой внебольничной пневмонией (ОВП), находились под наблюдением в течение одного месяца. Сукцинат аммония или плацебо добавляли к традиционной терапии заболевания, включавшей применение антибиотиков и детоксикационных средств, на 1, 10 или 20-й день от начала лечения. Показано, что основными эффектами сукцината аммония при ОВП являются снижение проявлений астении и интоксикации.

*Ключевые слова:* острая внебольничная пневмония, сукцинат аммония.

*Abstract.* During placebo controlled trial 120 patients with diagnosis «Acute extrahospital pneumonia» (AEP) were under observation during 1 month. Ammonia succinatis (AS) or placebo (300 mg every day, 7-days course) were added to the traditional AEP treatment (antibacterial and detoxication therapy) at the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup> or 20<sup>th</sup> day of treatment initiation. It has been shown that the main effects of SA makes possible to reduce displays of asthenia and intoxication.

*Keywords:* ammonia succinatis, acute extrahospital pneumonia.

Признавая исключительную и первоочередную значимость антибактериальной терапии в лечении острой внебольничной пневмонии (ОВП), современные исследования в ряде случаев посвящены вопросам улучшения детоксикации пациентов и ускорения их реабилитации, борьбе с длительной «постпневмонической» астенизацией [1, 2]. При работе в этом направлении целесообразным представляется изучение клинических эффектов субстратов энергетического обмена клетки, в частности, сукцината аммония (СА).

В многочисленных экспериментальных работах показаны следующие эффекты экзогенного СА: активация энергетического обмена на уровне митохондрий, клеток, тканей и целостного организма; активация сохраненных при гипоксии звеньев метаболических систем в обход наиболее легко повреждаемых; нормализация функции печени, центральной нервной и сердечно-сосудистой систем; повышение адаптивных возможностей организма при повреждающих воздействиях [3, 4].

В доступной литературе не обнаружено указаний на проведение плацебо-контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности СА при ОВП.

**Цель исследования:** дать оценку клинических эффектов сукцината аммония в комплексной терапии больных острой внебольничной пневмонией.

### Материал

В исследование были включены 120 пациентов с диагнозом ОВП, лечившихся как амбулаторно, так и в стационаре.

Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза ОВП [5]; легкое или среднетяжелое течение заболевания; возраст 18–60 лет.

Из исследования исключали: при тяжелом течении пневмонии пациентов, страдающих хроническими обструктивными заболеваниями легких, сердечной недостаточностью любого генеза, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, онкологическими заболеваниями, заболеваниями системы крови при наличии иммунодефицитных состояний.

Добровольцы, участвовавшие в исследовании, были в доступной форме проинформированы о предполагаемых позитивных и возможных негативных эффектах, связанных с приемом СА, после чего каждый пациент дал письменное согласие на участие в работе.

Среди больных, включенных в исследование, было 66 мужчин (55 %) и 54 женщины (45 %). Преобладающий возраст пациентов составил 20–50 лет (84 %). Возрастно-половая характеристика контингента пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика пациентов,  
включенных в исследование (человек)

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
18–29	21	14	<b>35</b>
30–39	18	21	<b>39</b>
40–49	19	7	<b>26</b>
50–60	8	12	<b>20</b>
<b>Всего</b>	<b>66</b>	<b>54</b>	<b>120</b>

Степень тяжести по клинико-рентгенологическим данным [6] была расценена как легкая у 77 пациентов (64,2 %) и как среднетяжелая – у 43 (35,8 %).

На момент начала исследования у 45 (37,5 %) пациентов ОВП была в стадии разгара, у 37 (30,8 %) – в стадии разрешения, у 38 (31,7 %) – в стадии реконвалесценции. В соответствии с критериями исключения из исследования ни один из пациентов не имел в анамнезе пневмонии в течение года до начала исследования. Исходом заболевания во всех случаях стало выздоровление.

**Дизайн исследования** схематически представлен в рис. 1. Пациентов групп основная (О) и референтная (Р) в пропорциональных количествах вводили в период вмешательства, составивший для каждого пациента семь дней с двукратным тестированием в начале и в конце периода.

Контрольными точками (КТ) исследования явились моменты начала и окончания каждого курса применения СА/плацебо: 1 и 2 – для подгрупп О1 и Р1; 3 и 4 – для подгрупп О2 и Р2; 5 и 6 – для подгрупп О3 и Р3.

Протокол обследования, примененный во всех КТ, включал: клиническое обследование пациента; исследование функции внешнего дыхания

(ФВД); изучение биохимических показателей плазмы крови; изучение содержания лейкоцитов периферической крови и лейкоцитарной формулы; оценку энергии таксиса лейкоцитов периферической крови; оценку выраженности энцефалопатических проявлений с помощью теста «Связь чистел».

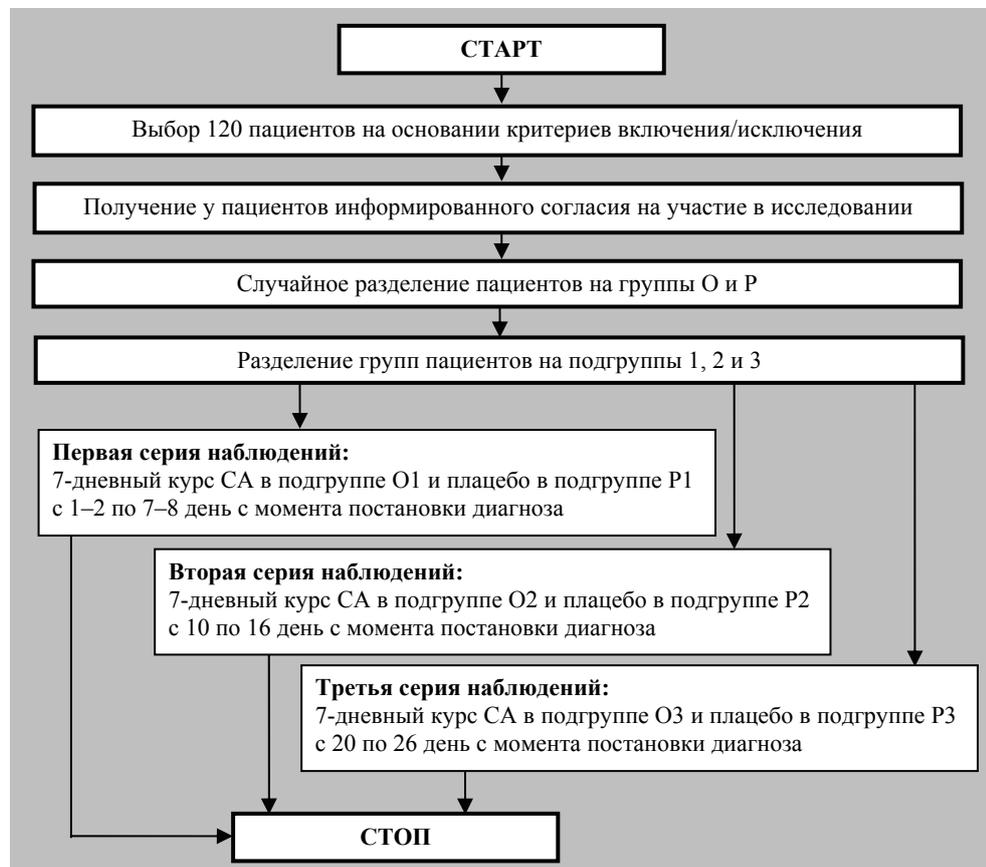


Рис. 1. Дизайн исследования

### Методы исследования

Лечение пациентов осуществляли в соответствии с современными клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине [7]. Основными примененными группами антибактериальных препаратов являлись цефалоспорины III поколения, макролиды, респираторные фторхинолоны. Симптоматическая терапия (при необходимости) включала детоксикационную и антипиретическую.

СА (в виде биологически активной добавки «Энерлит» производства ЗАО «НПО ПЦ «Биофизика»», г. Москва, в капсулах по 100 мг) или плацебо (крахмал, расфасованный по 100 мг в аналогичные капсулы) назначали по три капсулы один раз в день (утром во время завтрака) семидневным курсом.

Исследование ФВД проводили с помощью Комплекса аппаратно-программного «Валента+» (производство Научно-производственного предприятия «НЕО» (г. Санкт-Петербург)). Изучали: объем форсированного

выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), общую емкость легких (ОЕЛ).

Подсчет форменных элементов крови производили на автоматическом счетчике «Laborscale». Скорость оседания эритроцитов определяли по методике Панченкова. Биохимические показатели плазмы крови определяли на полуавтоматических системах «Hitachi» и «Спектр». Фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ) нейтрофилов определяли методом инкубации нейтрофилов с частицами латекса [8]. Энергию таксиса лейкоцитов (ЭТЛ) – параметр, оценивающий интегральную энергетическую активность лейкоцита – определяли по оригинальной методике (патенты РФ на изобретения № 2033612, 2154829, 2241989, Свидетельство на полезную модель № 28920).

Для оценки соотношения активности симпатической и парасимпатической нервной системы применяли индекс Кердо (ИК) [9]; для оценки выраженности энцефалопатических проявлений – тест «Связь чисел» [10].

Результаты исследования были обработаны средствами системы Statistica 8.0 (StatSoft). Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического ( $\pm$  стандартная ошибка). Достоверность различий рассчитывали с применением *t*-критерия Стьюдента (*t*-тест для связанных и несвязанных случаев), непараметрического Cochran *Q*-test. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В разгаре заболевания выраженность основных проявлений ОВП была максимальной (табл. 2). Наиболее яркая клиника заболевания зарегистрирована в КТ № 1, соответствовавшей дате постановки диагноза или следующего дню, т.е. первым-вторым суткам антибактериальной терапии.

Таблица 2

Частота встречаемости симптомов «золотого стандарта диагноза» внебольничной пневмонии в фазе разгара заболевания у больных, находившихся под наблюдением, абс./%

Симптомы	Подгруппы пациентов			
	О1 (n = 21)		Р1 (n = 22)	
	КТ № 1	КТ № 2	КТ № 1	КТ № 2
Лихорадка	16/76	7/33 <sup>∞</sup>	15/68	7/32 <sup>∞</sup>
Кашель с мокротой	14/67	16/76	16/73	15/68
Боль в груди	10/48	7/33	12/55	9/41
Лейкоцитоз	13/62	9/43	12/55	7/32
Рентгенологически выявляемый инфильтрат	21/100	н/д	22/100	н/д

**Примечание.** <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по Cochran *Q*-тесту.

К 7–8 дням лечения (КТ № 2), обычно соответствующим при легком или среднетяжелом течении ОВП при адекватной терапии завершению фазы разгара, частотные характеристики вышеуказанных симптомов в сравнивае-

мых подгруппах снизились; эффект был статистически значимым для частот встречаемости лихорадки в обеих подгруппах. Достоверных межгрупповых различий установлено не было.

Лейкоцитоз, зарегистрированный в КТ № 1, статистически значимо снизился в КТ № 2 у пациентов обеих подгрупп, при этом межгрупповых различий не зарегистрировано (табл. 3). Процентное содержание зрелых нейтрофилов в лейкоцитарной формуле не претерпело существенных изменений; доля незрелых форм нейтрофилов в обеих подгруппах имела тенденцию к снижению.

Таблица 3

Некоторые показатели лейкоцитарной формулы и системы неспецифической резистентности больных, находившихся под наблюдением, в фазе разгара заболевания

Показатели	Подгруппы пациентов			
	О1 (n = 21)		Р1 (n = 22)	
	КТ № 1	КТ № 2	КТ № 1	КТ № 2
Лейкоциты, абс. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	8,4 ± 0,3	6,7 ± 0,4 <sup>∞</sup>	8,2 ± 0,3	6,9 ± 0,3 <sup>∞</sup>
Нейтрофилы зрелые, %	69,5 ± 5,2	67,8 ± 5,0	72,4 ± 5,3	74,1 ± 6,1
Незрелые формы нейтрофилов, %	5,8 ± 2,2	4,7 ± 2,0	6,2 ± 2,1	4,1 ± 1,9
ФЧ нейтрофилов, абс.	2,8 ± 0,4	3,1 ± 0,3*	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,2 <sup>∞</sup>
ФИ нейтрофилов, %	83,0 ± 4,0	81,2 ± 4,3	80,5 ± 3,8	83,1 ± 3,9
ЭТЛ, Дж ( $\times 10^{-14}$ )	7,2 ± 0,9	11,3 ± 1,3 <sup>*∞</sup>	6,8 ± 0,9	7,2 ± 0,8
СОЭ, мм/ч	15,1 ± 3,0	11,4 ± 2,1	15,3 ± 2,8	12,1 ± 2,3

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по  $t$ -тесту для несвязанных случаев; <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по  $t$ -тесту для связанных случаев

ФЧ в сравниваемых подгруппах вел себя разнонаправленно: при тенденции к повышению показателя в основной подгруппе нами зарегистрировано его статистически значимое снижение в референтной подгруппе. В результате различия ФЧ в КТ № 2 оказались статистически значимыми. С этими данными коррелировали изменения ЭТЛ: на фоне применения СА зарегистрирован ее рост (при тенденции к увеличению показателя в референтной подгруппе), приведший к значимому межгрупповому различию в КТ № 2.

В КТ № 1, соответствовавшей дебюту заболевания, у пациентов обеих сравниваемых подгрупп были зарегистрированы проявления интоксикации, визуализированные путем применения теста «Связь чисел» (табл. 4). В динамике лечения показатель снижался в обеих подгруппах; более интенсивным снижением было в подгруппе О1, что привело к статистически значимым межгрупповым различиям в КТ № 2.

На протяжении наблюдений индекс Кердо у пациентов обеих групп был значительно ниже нуля, соответствуя выраженному преобладанию парасимпатических влияний над симпатическими. В подгруппе Р1 наблюдалась статистически недостоверная ( $p = 0,07$ ) тенденция к нормализации показателя; у больных подгруппы О1 этот эффект имел статистическую значимость ( $p = 0,04$ ). Межгрупповых различий в сопоставляемых КТ не выявлено.

Таблица 4

Результаты тестов «Связь чисел» и Кердо у больных, находившихся под наблюдением, в фазе разгара заболевания (баллы)

Тесты	Подгруппы пациентов			
	O1 (n = 21)		P1 (n = 22)	
	КТ № 1	КТ № 2	КТ № 1	КТ № 2
«Связь чисел», с	47,3 ± 3,1	32,1 ± 2,9 <sup>*∞</sup>	45,9 ± 2,8	38,7 ± 2,9 <sup>∞</sup>
Кердо, усл. ед.	-0,6 ± 0,2	-0,2 ± 0,2 <sup>∞</sup>	-0,6 ± 0,2	-0,4 ± 0,2

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по  $t$ -тесту для несвязанных случаев; <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по  $t$ -тесту для связанных случаев.

СА или плацебо в группе 2 (пациентам подгрупп O2 и P2 соответственно) были назначены на 10-й день от начала лечения ОВП, семидневным курсом. К этому моменту антибактериальная терапия была отменена у 15 из 18 пациентов (83 %) в подгруппе O2 и у 15 из 17 (88 %) в подгруппе P2.

Эпизодические повышения температуры тела выше 38 °С в КТ № 3 были зарегистрированы у двух (11 %) пациентов подгруппы O2 и у одного (6 %) в подгруппе P2. Лихорадку сменил субфебрилитет (табл. 5).

Таблица 5

Частота встречаемости некоторых прогностически значимых симптомов в фазе разрешения заболевания у больных, находившихся под наблюдением, абс./%

Симптомы	Подгруппы пациентов			
	O2 (n = 18)		P2 (n = 17)	
	КТ № 3	КТ № 4	КТ № 3	КТ № 4
Лихорадка	2/11	0/0	1/6	0/0
Субфебрилитет	14/78	4/22 <sup>*∞</sup>	13/76	9/53
Кашель с мокротой	11/61	5/28 <sup>∞</sup>	9/53	3/18 <sup>∞</sup>
Боль в груди	5/28	2/11 <sup>∞</sup>	4/24	2/12
Лейкоцитоз	6/33	4/22	7/41	3/18 <sup>∞</sup>

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по Cochrane  $Q$ -тесту; <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по Cochrane  $Q$ -тесту.

В результате применения СА частота встречаемости субфебрильной температуры снизилась в подгруппе O2 с 78 до 22 % ( $p < 0,05$ ); при добавлении к стандартной фармакологической терапии плацебо такого результата получить не удалось. В результате распространенность субфебрилитета в КТ № 2 (через неделю от назначения СА) в подгруппе O2 оказалась достоверно меньшей по сравнению с P2.

Распространенность кашля с отделением мокроты снизилась в обеих подгруппах; уменьшение доли пациентов с болью в грудной клетке было статистически значимым у пациентов подгруппы O2, лейкоцитоза – у пациентов подгруппы P2.

В фазе разрешения ОВП средние значения показателей ФВД оказались близкими к нормальным с тенденцией к увеличению в динамике наблюдения

в обеих сравниваемых подгруппах. Статистически значимых закономерностей не установлено.

Количество лейкоцитов, а также доля зрелых нейтрофилов в периферической крови пациентов подгрупп О2 и Р2 оказались на верхней границе нормы и не претерпевали статистически значимых изменений в динамике исследования (табл. 6). Процентное содержание незрелых форм гранулоцитов (палочкоядерных, промиелоцитов и метамиелоцитов в сумме) в КТ № 4 оказалось достоверно меньшим в подгруппе О2 ( $p = 0,05$ ). В этой же подгруппе отмечено достоверное снижение показателя за семидневный курс получения СА.

Таблица 6

Некоторые показатели лейкоцитарной формулы и системы неспецифической резистентности больных ОВП, находившихся под наблюдением, в фазе разрешения заболевания

Показатели	Подгруппы пациентов			
	О2 ( $n = 18$ )		Р2 ( $n = 17$ )	
	КТ № 3	КТ № 4	КТ № 3	КТ № 4
Лейкоциты, абс. ( $\times 10^9/л$ )	6,4 ± 0,2	6,2 ± 0,3	6,2 ± 0,3	6,1 ± 0,3
Нейтрофилы зрелые, %	63,6 ± 4,7	62,1 ± 4,8	67,4 ± 4,3	64,3 ± 4,5
Незрелые формы нейтрофилов, %	7,1 ± 1,9	3,1 ± 1,6 <sup>*∞</sup>	7,0 ± 1,8	6,3 ± 1,4
ФЧ нейтрофилов, абс.	2,0 ± 0,3	3,9 ± 0,2 <sup>*∞</sup>	2,2 ± 0,3	2,4 ± 0,3
ФИ нейтрофилов, %	71,2 ± 3,2	71,9 ± 3,3	74,5 ± 3,1	70,7 ± 3,0
ЭТЛ, Дж ( $\times 10^{-14}$ )	10,6 ± 1,8	10,2 ± 1,7 <sup>*</sup>	11,8 ± 1,9	6,3 ± 1,7 <sup>∞</sup>
СОЭ, мм/ч	16,5 ± 3,0	14,4 ± 2,8	15,1 ± 2,9	14,0 ± 2,4

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по  $t$ -тесту для несвязанных случаев; ∞ – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по  $t$ -тесту для связанных случаев.

В результате применения СА зарегистрировано статистически значимое увеличение ФЧ нейтрофилов, при этом различия средних значений показателей подгрупп О2 и Р2 в КТ № 4 были также статистически достоверными. ФИ нейтрофилов в динамике существенно не изменялся. ЭТЛ, оставалась выше нормы ( $4-6 \times 10^{-14}$  Дж) в обеих подгруппах, при этом если в подгруппе О2 показатель оставался на стабильном уровне, то в референтной подгруппе статистически значимо снижался. Межгрупповые различия величины в КТ № 4 были статистически значимыми.

Со стороны изученных показателей биохимического состава плазмы крови (табл. 7) следует отметить статистически значимое снижение  $\gamma$ -глобулинов и средних молекул в обеих подгруппах без зарегистрированных межгрупповых различий.

Результаты теста «Связь чисел» в результате 7-дневного курса приема СА существенно улучшились (табл. 8), приведя к статистически значимым межгрупповым различиям показателей в КТ № 4. Следует отметить, что применение СА в данном случае потенцировало естественное снижение индекса, зарегистрированное не только в подгруппе О2, но и у пациентов подгруппы Р2.

Индекс Кердо у пациентов основной подгруппы исходно был отрицательным, соответствуя превалированию парасимпатической нервной систе-

мы, и приходил к равновесному состоянию после 7-дневного курса СА. В результате применения плацебо такого эффекта не наблюдалось. В КТ № 4 были зарегистрированы статистически значимые межгрупповые различия показателей.

Таблица 7

Некоторые биохимические показатели периферической крови больных ОВП, находившихся под наблюдением, в фазе разрешения заболевания

Показатели	Подгруппы пациентов			
	О2 (n = 18)		Р2 (n = 17)	
	КТ № 3	КТ № 4	КТ № 3	КТ № 4
Общий белок, г/л	76,6 ± 3,7	75,2 ± 3,9	74,0 ± 3,9	75,1 ± 3,7
γ-глобулины, %	23,1 ± 2,1	17,6 ± 2,4 <sup>∞</sup>	24,0 ± 2,2	18,1 ± 2,2 <sup>∞</sup>
Средние молекулы, опт. ед.	0,20 ± 0,05	0,19 ± 0,04	0,22 ± 0,05	0,23 ± 0,05
Серомукоид, ед.	0,19 ± 0,04	0,20 ± 0,05	0,21 ± 0,05	0,20 ± 0,04

**Примечание.** <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по  $t$ -тесту для связанных случаев.

Таблица 8

Результаты тестов «Связь чисел» и Кердо у больных ОВП, находившихся под наблюдением, в фазе разрешения заболевания (баллы)

Тесты	Подгруппы пациентов			
	О2 (n = 18)		Р2 (n = 17)	
	КТ № 3	КТ № 4	КТ № 3	КТ № 4
«Связь чисел», с	34,4 ± 2,5	26,5 ± 2,3 <sup>*∞</sup>	35,2 ± 2,4	30,9 ± 2,3 <sup>∞</sup>
Кердо, усл. ед.	-0,3 ± 0,2	0,0 ± 0,2 <sup>*∞</sup>	-0,2 ± 0,2	-0,3 ± 0,2

**Примечание.** <sup>\*</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по  $t$ -тесту для несвязанных случаев; <sup>∞</sup> – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по  $t$ -тесту для связанных случаев.

В третьей серии наблюдений пациентам назначали СА или плацебо с 20-го дня от момента постановки диагноза 7-дневным курсом. На момент назначения дополнительной терапии субфебрилитет был зарегистрирован у 24 % пациентов подгруппы О3 и у 19 % – в подгруппе Р3. Через неделю от начала приема СА в основной подгруппе симптом зарегистрирован не был; у больных, получавших плацебо, его распространенность снизилась до 14 %. Таким образом, величина показателя группы О3 в КТ № 6 достоверно различалась и с исходными значениями (КТ № 5), и с соответствующими значениями в референтной подгруппе (табл. 9).

У пациентов обеих групп было зарегистрировано снижение распространенности кашля с мокротой (межгрупповые различия не установлены). Боли в грудной клетке, связанные с кашлем и (или) глубоким дыханием, а также лейкоцитоз, встречались у единичных пациентов, равномерно распределенных по сравниваемым подгруппам. Инфильтрация в легких разрешилась у всех пациентов, находившихся под наблюдением.

Единственным из изученных показателей клеточного состава и функциональной активности лейкоцитов периферической крови, отреагировавшим

статистически достоверным ростом на назначение СА, оказалось ФЧ нейтрофилов ( $3,1 \pm 0,3$  и  $3,8 \pm 0,2$ ,  $p = 0,03$ ). В результате незначительного ( $p > 0,05$ ) роста показателя в референтной группе, межгрупповые различия оказались статистически недостоверными.

Таблица 9

Частота встречаемости некоторых прогностически значимых симптомов в фазе реконвалесценции заболевания у больных, находившихся под наблюдением, абс./%

Симптомы	Подгруппы пациентов			
	ОЗ ( $n = 21$ )		РЗ ( $n = 21$ )	
	КТ № 5	КТ № 6	КТ № 5	КТ № 6
Субфебрилитет	5/24	0/0 <sup>*∞</sup>	4/19	3/14
Кашель с мокротой	4/19	1/5 <sup>∞</sup>	6/29	1/5 <sup>∞</sup>
Боль в груди	2/10	2/10	3/14	1/5
Лейкоцитоз	1/5	0/0	1/5	0/0
Рентгенологически выявляемый инфильтрат	0/0	0/0	0/0	0/0

**Примечание.** \* – достоверное ( $p < 0,05$ ) межгрупповое различие по Cochran Q-тесту; ∞ – достоверное ( $p < 0,05$ ) внутригрупповое динамическое различие по Cochran Q-тесту.

Результаты применения тестов «Связь чисел» и Кердо не позволили выявить межгрупповых различий.

Таким образом, назначение сукцината аммония в качестве дополнительного средства больным легкой или среднетяжелой формой острой внебольничной пневмонии в дозе 300 мг в сутки приводит к ряду позитивных изменений, не связанных с плацебо-эффектом и регистрируемых с помощью клинических, лабораторных и инструментальных тестов.

Наиболее значимыми, с точки зрения практического применения, представляются эффекты СА, снижающие проявления астенического и интоксикационного синдромов.

При назначении сукцината аммония в первый-второй день с момента постановки диагноза острой внебольничной пневмонии легкого или среднетяжелого течения (в фазе разгара заболевания) единственным верифицированным в ходе настоящего исследования эффектом является стимуляция системы неспецифической резистентности, а именно фагоцитарного числа нейтрофилов и энергии таксиса лейкоцитов.

В результате назначения сукцината аммония на 10-й день от момента установки диагноза (что в большинстве случаев соответствует фазе разрешения легкой или среднетяжелой острой внебольничной пневмонии) снижается доля пациентов с «постпневмоническим» субфебрилитетом; уменьшаются энцефалопатические проявления заболевания (объективизировано путем применения теста «Связь чисел»); оптимизируется соотношение симпатических и парасимпатических влияний (объективизировано путем применения теста Кердо); снижается содержание незрелых форм нейтрофилов в периферической крови; повышаются показатели системы неспецифической резистентности (в частности, фагоцитарное число нейтрофилов и энергия таксиса лейкоцитов).

При назначении сукцината аммония на 20-й день от момента установки диагноза (что в большинстве случаев соответствует фазе реконвалесценции легкой или среднетяжелой острой внебольничной пневмонии) снижается доля пациентов с «постпневмоническим» субфебрилитетом; повышаются показатели системы неспецифической резистентности (в частности, фагоцитарное число нейтрофилов).

### Список литературы

1. **Авдеев, С. Н.** Осложнения внебольничной пневмонии / Пневмония / С. Н. Авдеев ; под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Синопальникова, Н. Е. Чернеховской. – М., 2002. – С. 134–181.
2. **Волчек, И. В.** Современная антибактериальная терапия и перспективы иммуно-терапии пневмонии / И. В. Волчек // Терра Медика. – 2001. – № 4. – С. 20–21.
3. **Кондрашова, М. Н.** Роль янтарной кислоты в регуляции физиологического состояния ткани : дис. ... докт. биол. наук / Кондрашова М. Н. – Пушкино, 1970. – 212 с.
4. **Маевский, Е. И.** Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления – возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е. И. Маевский, Е. В. Гришина, А. С. Розенфельд [и др.] // Биофизика. – 2000. – Т. 45. – № 3. – С. 509–513.
5. **Синопальников, А. И.** «Трудная» пневмония : пособие для врачей / А. И. Синопальников, А. А. Зайцев. – М., 2010. – 55 с.
6. **Калинина, Е. П.** Диагностика степени тяжести внебольничной пневмонии / Е. П. Калинина // XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания. II Конгресс Евроазиатского Респираторного общества : сборник трудов конгресса. – СПб., 2006. – С. 462–462.
7. **Чучалин, А. Г.** Внебольничная пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский [и др.]. – М., 2006. – 76 с.
8. **Кишкун, А. А.** Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М., 2007. – С. 377–379.
9. **Kerdo, I.** Statistical analysis of vegetative reactions under various meteorological conditions / I. Kerdo // Vortrag, gehalten am 5.IX.1963 des III. Internat. Kongresses d. Intern. Ges. f. Biometeorologie (künftige Publikation in den Proceedings des Kongresses, Pergamon Press, London).
10. **Богомолов, П. О.** Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков / П. О. Богомолов, А. В. Петраков, О. С. Кузьмина // Трудный пациент. – 2006. – № 7. – С. 45–49.

**Шайкенов Олег Вячеславович**

аспирант, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: morkvahi@mail.ru

**Shaykenov Oleg Vyacheslavovich**

Postgraduate student,  
Ulyanovsk state university

**Песков Андрей Борисович**

доктор медицинских наук, профессор,  
декан факультета последипломного,  
дополнительного и высшего  
сестринского образования, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: abp\_sim@mail.ru

**Peskov Andrey Borisovich**

Doctor of medicine, professor,  
dean of the department of postgraduate,  
additional and higher nursing education,  
Ulyanovsk state university

***Маевский Евгений Ильич***

доктор медицинских наук, профессор,  
заместитель директора Института  
теоретической и экспериментальной  
биофизики РАН (Московская обл.,  
г. Пушкино)

E-mail: eim1@rambler.ru

***Maevsky Evgeny Ilyich***

Doctor of medicine, professor, deputy  
director of the Institute of theoretical  
and experimental biophysics of the Russian  
Academy of sciences (Moscow region,  
Pushchino)

***Пескова Светлана Владимировна***

преподаватель, Медицинский колледж,  
Ульяновский государственный  
университет

E-mail: abp\_sim@mail.ru

***Peskova Svetlana Vladimirovna***

Lecturer, Medical college,  
Ulyanovsk state university

***Есефьева Наталья Борисовна***

аспирант, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: pdo@ulsu.ru

***Esefyeva Natalya Borisovna***

Postgraduate student,  
Ulyanovsk state university

---

УДК 616.24-002-08:615.739

**Шайкенов, О. В.**

**Сукцинат аммония в комплексной терапии больных внебольничной пневмонией / О. В. Шайкенов, А. Б. Песков, Е. И. Маевский, С. В. Пескова, Н. Б. Есефьева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 50–60.**

УДК 616.98:578.826.6-089.159(045)

Г. А. Блувштейн, С. А. Мозеров, А. А. Кулаков

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОШИБОК И ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ВИЧ/СПИД

*Аннотация.* Авторами анализируются результаты лечения ВИЧ-инфицированных больных с хирургической патологией. Анализируются заболевания, оперативные вмешательства, осложнения и причины летальных исходов, а также особенности морфологической картины у этих пациентов. Дана классификация хирургических ошибок у ВИЧ-инфицированных больных. Предлагается оптимизировать хирургическую тактику у больных ВИЧ/СПИД с целью улучшения результатов лечения этой сложной патологии.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, морфология, хирургические заболевания, ошибки, осложнения и их классификация.

*Abstract.* Authors analyze results of treatment of a HIV-infected of patients with a surgical pathology. Diseases, operative interventions, complications and the reasons of lethal outcomes, and also features of a morphological picture at these patients are analyzed. Classification of surgical mistakes at a HIV-infected of patients is given. It is offered to optimized surgical tactics at patients HIV/AIDS for the purpose of improvement of results of treatment of this difficult pathology.

*Keywords:* HIV-infection, morphology, surgical diseases, errors, complications and their classification.

Синдром приобретенного иммунодефицита, вызываемый вирусом иммунодефицита (ВИЧ), является наиболее тяжелым и опасным заболеванием с летальным исходом. Число больных ВИЧ/СПИД в мире, в том числе и в России, продолжает неуклонно расти и, по последним данным, по Российской Федерации достигает 416 тыс. человек, из которых более 11 000 больных умерли [1]. С ростом числа больных ВИЧ-инфекцией и увеличением средней продолжительности жизни этих больных растет число больных, обращающихся за медицинской помощью к хирургам. Например, в ЮАР среди общехирургических больных количество ВИЧ-инфицированных достигает 12 % [2]. Сложности в лечении ВИЧ-инфицированных больных представляют оппортунистические инфекции и опухоли, поражающие кости [3], мягкие ткани: спонтанные пиомиозиты [4], гангрена Фурнье [5]. Абдоминальные хирурги сталкиваются с атипичными микобактериозами, туберкулезом, цитомегаловирусной и криптоспориозной инфекцией, лимфомой, саркомой Капоши, приводящим к перфорации кишечника, кровотечениям и непроходимости [6–8]. Для торакальных хирургов трудности представляют: перфорации пищевода туберкулезной этиологии [9], пневмоторакс (чаще как следствие рецидивирующей пневмоцистной пневмонии) [10], эмпиема плевры [11]. Нерешенными кардиохирургическими проблемами являются инфаркты миокарда на фоне антиретровирусной терапии, септические эндокардиты [12]. К сожалению, морфологическим аспектам ВИЧ/СПИД посвящены лишь единичные работы, причем некоторые авторы выражают сомнения в наличии каких-то особенностей морфологической картины при заболеваниях на фоне ВИЧ/СПИД. В то же время анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции показывает широкий спектр

различных заболеваний у этой категории больных, в структуре которых ведущие места занимают туберкулез, ЦМВ-инфекция, бактериальные пневмонии, саркома Калоши, бактериальный эндокардит и токсоплазмоз. Характерной чертой для больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции является генерализованный характер оппортунистических заболеваний, частое наличие нескольких видов тяжелой инфекционной патологии, сочетание вторичных инфекционных заболеваний с неопластическими процессами [13]. Хирургическим ошибкам при ВИЧ/СПИД посвящены единичные статьи в зарубежной литературе. Сообщается о большей частоте диагностических ошибок у больных ВИЧ/СПИД в сравнении с общехирургическими больными [14]. В литературе описаны анестезиологические и хирургические осложнения, возможные у ВИЧ-инфицированных больных. Гепатиты и одышка затрудняют подготовку к операции, тахикардия осложняет проведение наркоза. В послеоперационном периоде гипертермия, анемия и тахикардия достоверно чаще у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а для больных СПИДом характерно падение уровня лейкоцитов [15]. Хирургические осложнения различным образом классифицируются и оцениваются разными авторами. В иностранной литературе стандартными категориями являются: 1) ошибки в технике; 2) ошибки в диагностике; 3) ошибки в принятии решения; 4) осложнения, связанные с природой заболевания [Jordon L. A., Shapiro S. J., 1995]. В отечественной литературе широко известна классификация Ю. Т. Коморовского (1976), различавшего диагностические, лечебные и организационные ошибки, которые могут быть допущены на различных этапах оказания скорой медицинской помощи в процессе обследования, диагностики, установления показаний к тому или иному методу лечения на всех этапах стационарного лечения как в дооперационном, так и в послеоперационном периодах. Классификации ошибок в лечении ВИЧ/СПИД в доступной нам литературе мы не обнаружили. Таким образом, проблема оказания хирургической помощи ВИЧ-инфицированным больным становится очень актуальной, однако не ясны особенности ведения этих больных в пред- и послеоперационном периоде, характер оперативных вмешательств. Настораживает большой процент ошибок как в диагностике, так и в хирургической тактике у больных ВИЧ/СПИД [16]. К сожалению, данные вопросы в отечественной медицинской литературе мало обсуждаются. Поэтому целью нашей работы стало желание разобрать сложные диагностические и тактические ошибки в ведении этих больных, часто приводящие к летальному исходу.

В период с 1996 по 2008 г. в Центрах СПИД по Саратовской и Ульяновской областям, а также в Республике Мордовии состояло на учете 18 381 ВИЧ-инфицированных больных, из них у 367 (2,0 %) диагностирован СПИД. С различными хирургическими заболеваниями было госпитализировано 534 пациента (2,9 %). Нами проанализированы результаты хирургического лечения у 419 больных с различной хирургической патологией.

Согласно классификации академика РАМН В. И. Покровского (1989) в исследуемой группе 202 больных (48,2 %) находились в стадии II Б ВИЧ-инфекции, 157 (37,4 %) – в стадии II В; 20 (4,8 %) – в стадии III А; 23 (5,5 %) – в стадии III Б; 16 (3,8 %) – в стадии III В и один (0,2 %) – в IV стадии.

Возраст больных колебался от 17 до 55 лет. С острыми хирургическими заболеваниями госпитализировано 46 (63,0 %) больных, с травмами –

27 (37,0 %), причем значительная часть больных (30,1 %) поступала в состоянии алкогольного и наркотического опьянения.

С острыми заболеваниями органов брюшной полости госпитализировано 75 (17,9 %) больных, с гнойными хирургическими заболеваниями – 123 (29,3 %), из них 16 (3,8 %) – с сепсисом. С травмами различных локализаций поступило 104 (24,8 %) больных, с острой гинекологической патологией – 19 (4,5 %) и 23 (5,5 %) пациентов – с острыми урологическими заболеваниями. По поводу торакальной хирургической патологии лечилось 39 (9,3 %) больных, с онкопроцессами – шесть (1,4 %). С поражениями сосудов на лечении находилось семь пациентов (1,6 %), с проктологическими заболеваниями – 12 (2,9 %). С другими плановыми хирургическими заболеваниями лечилось 11 (2,6 %) пациентов.

Таблица 1

## Хирургическая патология у больных ВИЧ/СПИД

Патология	Основная группа	
	Абс. число	%
Острые заболевания органов брюшной полости	75	17,9
Гнойные хирургические заболевания (из них больных сепсисом)	123 (16)	29,3(3,8)
Травмы различных локализаций	104	24,8
Острая гинекологическая патология	19	4,5
Острая урологическая патология	23	5,5
Торакальная хирургическая патология	39	9,3
Онкопатология	6	1,4
Проктологические заболевания	12	2,9
Ангиохирургическая патология	7	1,6
Другие плановые хирургические заболевания	11	2,6
<b>Всего</b>	<b>419</b>	<b>100,0</b>

Из 75 больных основной группы, поступивших по поводу заболеваний органов брюшной полости, 10 (2,6 %) поступило по поводу острого аппендицита; шесть (1,6 %) – по поводу перфоративной язвы; два (0,5 %) – с острым холециститом; шесть (1,6 %) – с острым панкреатитом; три (0,8 %) – с острой кишечной непроходимостью; девять (2,4 %) – с желудочно-кишечным кровотечением, два (0,5 %) – с геморроидальным кровотечением; три (0,8 %) – с инфильтратами и флегмонами забрюшинного пространства; один (0,3 %) – с язвенным колитом; одни (0,3 %) – с послеоперационной вентральной грыжей; в 28 (7,4 %) случаях больные поступали с закрытой и открытой травмой живота.

Клиника хирургических заболеваний сильно различалась у ВИЧ-инфицированных больных и больных СПИДом. Необходимо отметить, что в первом случае в абсолютном большинстве (90,5 %) клиника хирургических заболеваний была классической. Лишь в 9,5 % случаев мы наблюдали атипичную клиническую картину заболеваний (в первую очередь, у больных с патологией органов брюшной полости и сепсисом). У 41 (9,8 %) больного, находившегося на лечении, врачами были допущены различные ошибки. Эта цифра становится гораздо более пессимистичной, если учесть, что среди больных поздними стадиями ВИЧ-инфекции процент ошибок возрастал до 22.

Ошибки в лечении хирургической патологии у больных ВИЧ/СПИД можно классифицировать следующим образом:

I. Ошибки связанные с наличием ВИЧ/СПИД:

1. Диагностические: произошедшие из-за незнания врачами факта инфицирования пациентом вирусом ВИЧ.

2. Тактические: Ошибки, связанные с недостаточной настороженностью врача возможностью развития оппортунистических инфекций и незнанием специфических хирургических осложнений (перфорации, перитонит, кровотечения и т.д.).

3. Технические: связанные с незнанием особенностей течения хирургической патологии у больных ВИЧ/СПИД (в первую очередь, связанные с частой наркозависимостью) – кровотечения при вскрытии постинъекционных гнойников в проекции сосудисто-нервного пучка, отсутствие настороженности в связи с высокой вероятностью развития сепсиса и т.д.

4. Психологические: ошибки, связанные с незнанием врачом особенностей психических и поведенческих реакций ВИЧ-инфицированных больных – негативное отношение к медперсоналу, желание скрыть информацию о своей болезни, лабильность психических реакций, ранний уход из стационара, отсутствие приверженности к назначенному лечению.

II. Ошибки, не связанные с ВИЧ/СПИД:

1. Организационные: недостаточная материально-техническая обеспеченность лечебного учреждения, не позволяющая выполнить показанные лечебные программы, операции, манипуляции (например, лапароскопию).

2. Тактические: малый стаж работы врача, нежелание или отсутствие возможности проконсультироваться с более опытным коллегой.

Приведем характерный клинический пример ошибки, связанной с ВИЧ/СПИД.

Больной, 50 лет, поступил в инфекционное отделение одной из клиник г. Саратова 03.08.2007 в тяжелом состоянии с жалобами на слабость, тошноту, отсутствие аппетита, повышение температуры до 40 °С. Болен два месяца, похудел на 10 кг. Поставлен диагноз: лихорадка неясного генеза. Проводимая инфузионная, антибактериальная терапия эффекта не давала, состояние ухудшилось – появился бред, галлюцинации, расцененные как нарастание интоксикации. 04.08 при детальном осмотре пациента выявлено плотное, малоподвижное опухолевидное образование в брюшной полости. Из-за тяжести состояния пациент переведен в хирургическую реанимацию. Для исключения эндогенного заболевания осмотрен психиатром – диагностирована энцефалопатия токсического генеза. Высказано подозрение на метастатическое поражение головного мозга. Проводимая дезинтоксикационная терапия дала положительный эффект – 06.08 больной переведен в хирургическое отделение с диагнозом: опухоль слепой кишки. Делирий смешанного генеза. 8.08 больному выполнена ирригоскопия.

Ее результаты представлены на рис. 1.

13.08 больной отметил возникновение интенсивных болей в правой подвздошной области. Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости – без патологии, УЗИ – выявлено очаговое образование правой подвздошной области, асцит, отмечено увеличение парапанкреатических лимфоузлов. Больному предложена лапароскопия, на которую больному согласился лишь в 14.00 13.08.2007.

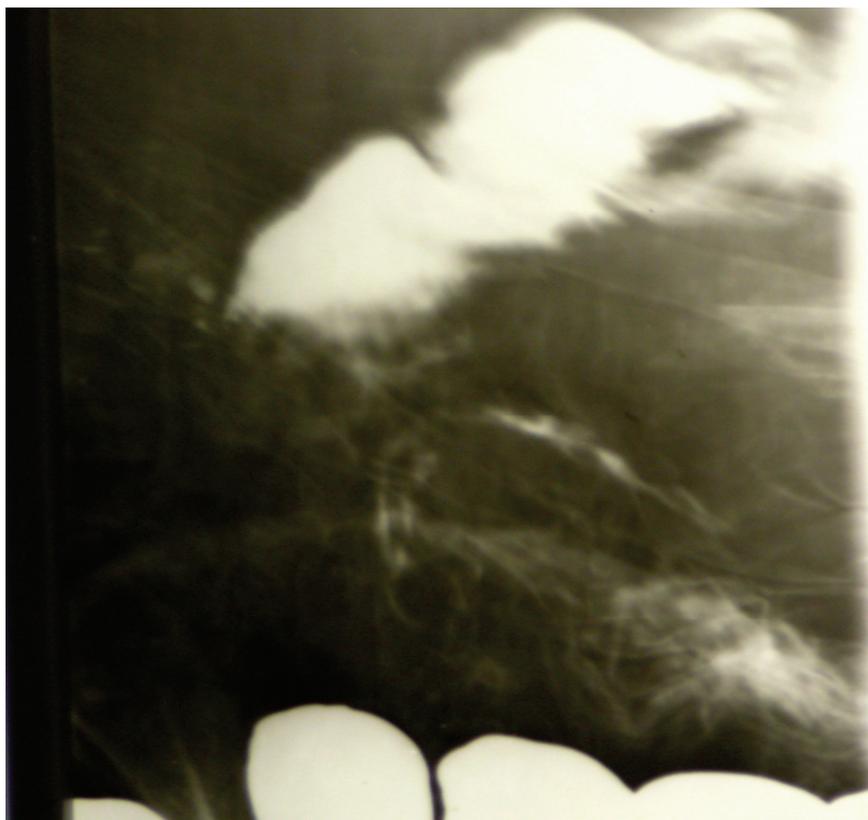


Рис. 1. Ирригоскопия больного. Слепая кишка деформирована, просвет сужен за счет инфильтрации стенки и дефектов заполнения на протяжении 6 см. Заключение: рак слепой кишки

При экстренной диагностической видеолапароскопии выявлены метастазы в брюшную стенку, тонкую кишку, признаки частичной тонкокишечной непроходимости, микроперфорации полого органа, местный перитонит. В экстренном порядке больному выполнена средне-срединная лапаротомия. В малом тазу мутный выпот. Выявлен большой опухолевый конгломерат, состоящий из слепой и подвздошной кишки, множественные лимфоузлы увеличенные до 2 см парааортально. По печени и брюшине – белесоватые просовидные высыпания. В брыжейке тонкой кишки участки деструкции с образованием абсцессов. Резецирована подвздошная кишка (60 см) в связи с десеролизацией с выведением илеостомы, санация, дренирование брюшной полости. Послеоперационный диагноз: рак слепой кишки с прорастанием в забрюшинное пространство, брыжейку, подвздошную кишку с распадом и образованием абсцессов. Метастазы в печень и париетальную брюшину. Распространенный перитонит. Послеоперационный период протекал тяжело, несмотря на проводимую инфузионную, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию. Сохранялся парез кишечника, нарастала энцефалопатия. При рентгенографии грудной клетки выявлены метастазы. Результаты рентгенологического исследования представлены на рис. 2.

У пациента заподозрено прогрессирование перитонита, в связи с чем 18.08.2007 выполнена релапаротомия. Оператор – ведущий хирург клиники.

В брюшной полости небольшое количество серозно-геморрагического выпота. Опухолевый конгломерат уменьшился в размерах. При мобилизации слепой кишки с опухолью вскрыт забрюшинный абсцесс. Выполнена правосторонняя гемиколэктомия, илеостомия, дренирование брюшной полости. Препарат: в брыжейке подвздошной кишки увеличенные до 2 см лимфоузлы с гнойным расплавлением. На задней стенке слепой кишки опухоль 5×3 см, слизистая бугристая.

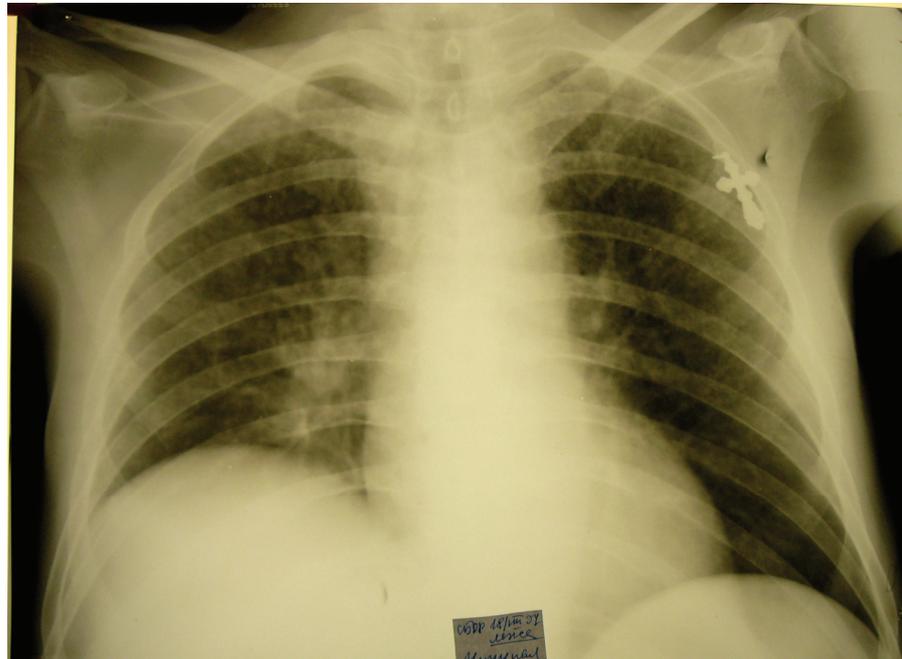


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки больного от 18.08.2007.  
По всем легочным полям справа и в верхнем и среднем полях слева – очаговоподобные тени. Заключение: метастатическое поражение легких

Послеоперационный диагноз: рак слепой кишки с образованием абсцессов забрюшинного пространства и брыжейки подвздошной кишки T4 N2 M1.

В послеоперационном периоде больной получал тиенам, внутривенно иммуноглобулины, переливались эр. масса, СЗП, был поставлен перидуральный блок. Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента ухудшалось, нарастала полиорганная недостаточность. На контрольной рентгенографии от 20.08 заподозрен диссеминированный туберкулез легких. При ФБС в тот же день в бронхах скудное количество слизистой мокроты, взят смыв на БК – положительный. У пациента заподозрен СПИД и лишь 20.08 взята кровь на ВИЧ – ИФА и ИБ положительны. К лечению добавлен рифампицин. 23.08 у больного подозревают туберкулезный сепсис, при рентгенографии легких – признаки милиарно-диссеминированного туберкулеза, что отражено на рис. 3.

Утром 24.08 состояние больного ухудшилось – в сопоре, превалирует дыхательная недостаточность. Осмотрен ассистентом кафедры фтизиатрии – туберкулезная природа заболевания вызывает сомнения. На фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности, несмотря на перевод на ИВЛ, в 15.05 24.08 наступила смерть больного. Посмертный диагноз: абдоминальная фор-

ма туберкулеза кишечника. Диссеминированный туберкулез легких. Туберкулезный перитонит с присоединением вторичной инфекции, формированием абсцессов брюшной полости и забрюшинного пространства. Сепсис. Полиорганная недостаточность развившиеся на фоне ВИЧ-инфекции в терминальной стадии (СПИД).

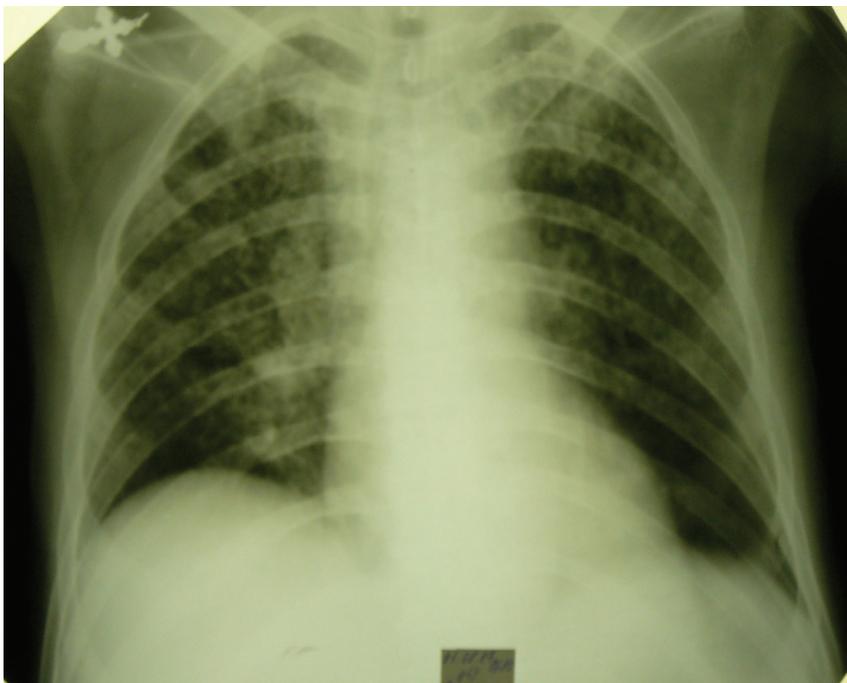


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки больного от 23.08.2007.  
Симптом «снежной бури» – милиарно-диссеминированный туберкулез, динамика отрицательная

При патологоанатомическом исследовании мы обратили внимание на специфические, по нашему мнению, для ВИЧ/СПИД изменения в ткани головного мозга (рис. 4–6).

Отмечена выраженная пролиферация кровеносных сосудов, что мы можем видеть на рис. 4.

При большем увеличении (рис. 5) отмечена пролиферация и дистрофия всех клеток стенки сосуда, возможно, как специфический ответ на вирус ВИЧ.

Аналогичные изменения отмечены и в других сосудах микроциркуляторного русла (рис. 6).

Таким образом, отсутствие настороженности хирургов в отношении возможной ВИЧ-инфекции у пациента, неполный сбор анамнеза (у пациента ранее были гомосексуальные контакты) привели к неправильной диагностике и лечению смертельно опасных для жизни осложнений.

229 пациентов (54,6 %) оперированы, остальные лечились в хирургических стационарах консервативно.

Операции, хирургические манипуляции и осложнения, развившиеся в раннем послеоперационном периоде, приведены в табл. 2.

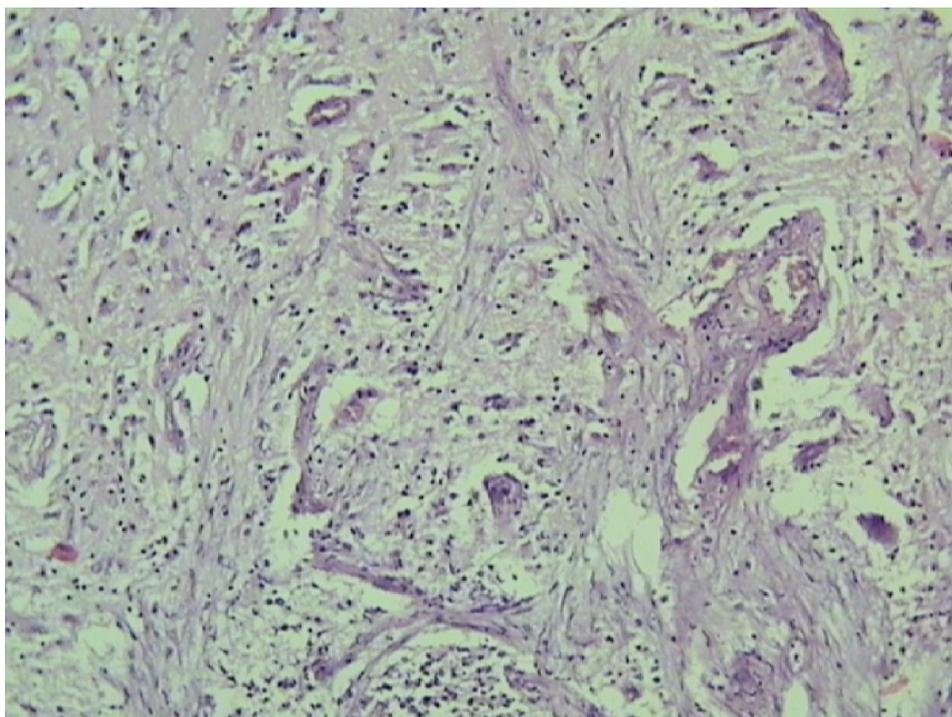


Рис. 4. Обзорное микрофото. Видны тяжи пролиферирующих микрососудов ( $\times 40$ ).  
Окраска гематоксилин-эозином

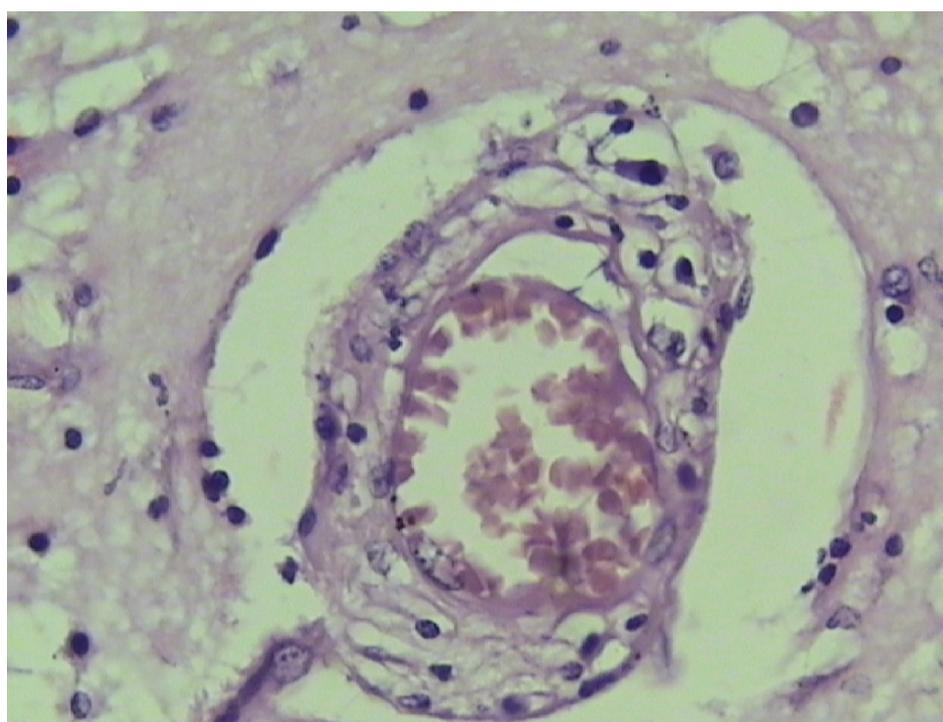


Рис. 5. Выраженный периваскулярный отек, пролиферация клеток  
стенки сосуда, большинство клеток в состоянии гидропической дистрофии ( $\times 400$ ).  
Окраска гематоксилин-эозином

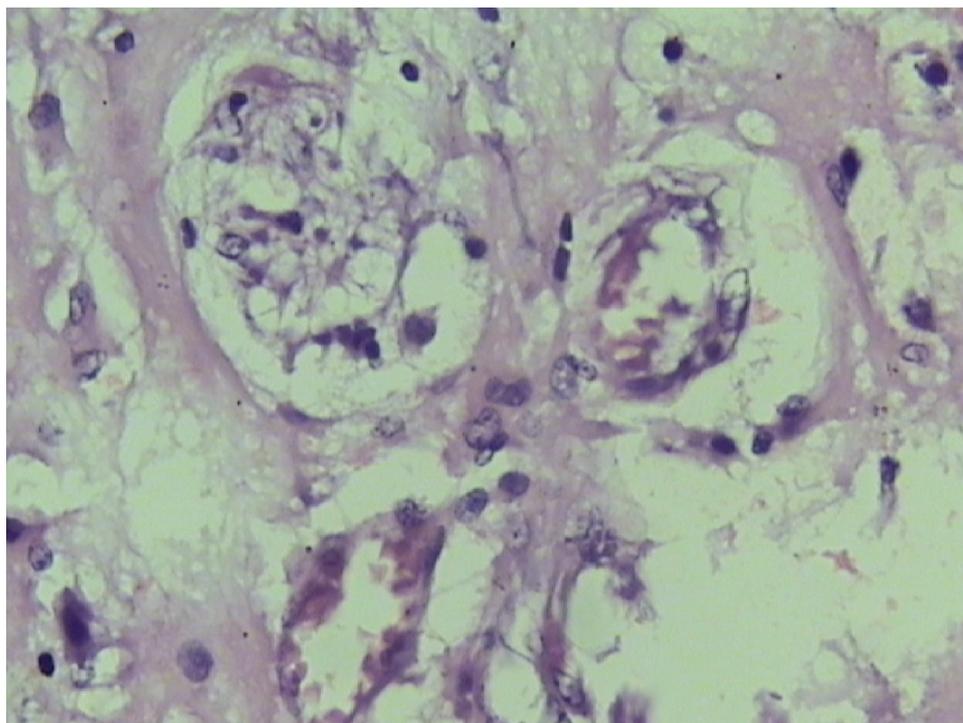


Рис. 6. Группа кровеносных микрососудов с периваскулярным и перицеллюлярным отеком, дисконтактацией клеток стенки сосуда вследствие отека ( $\times 400$ ). Окраска гематоксилин-эозином

Таблица 2

Послеоперационные осложнения у больных исследуемой группы

Операции и хирургические манипуляции	Осложнения	Количество больных		Из них умерло	
		Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6
Ушивание перфоративной язвы желудка, ран желудка, тонкой кишки, ободочной кишки, удаление дивертикула Меккеля, вскрытие абсцессов брюшной полости, рассечение спаек	Нагноение лапаротомной раны	12	2,9	–	–
Лапаротомия, правосторонняя гемиколэктомия, илеостомия	Перитонит. Сепсис	1	0,2	1	0,2
Лапаротомия, ушивание перфоративных язв тонкой кишки	Прогрессирование перитонита	2	0,5	1	0,2
Резекция тощей кишки, энтеростомия	Прогрессирование перитонита. Сепсис	1	0,2	1	0,2
Спленэктомия, ушивание диафрагмы	Острая спаечная кишечная непроходимость	1	0,2	–	–
Катетеризация подключичной вены, плевральные пункции	Гидропневмоторакс	2	0,5	–	–

1	2	3	4	5	6
Абсцесс левой паховой области	Илеофemorальный тромбоз	1	0,2	–	–
Спленэктомия, диагностическая лапаротомия	Пневмония	3	0,7	–	–
Трахеостомия	Стеноз трахеи	1	0,2	–	–
Дренирование плевральной полости	Плевроторакальный свищ	1	0,2	–	–
Ушивание перфоративной язвы желудка	Лигатурные свищи	1	0,2	–	–
КДО аппаратом Илизарова	Спицевая инфекция	1	0,2	–	–
Ушивание перфоративной язвы	Эвентрация	1	0,2	–	–
Аппендэктомии, наложение илеотрансверзо-анастомоза	Межпетельные абсцессы, инфильтраты	3	0,7	2	0,5
Эндоскопическая гастроцистостомия, шейная медиастинотомия	Кровотечения	2	0,5	1	0,2
Вскрытие панарициев, абсцессов, флегмон	Прогрессирование гнойно-некротического процесса, потребовавшее повторного вскрытия гнойника, некрэктомии	9	2,1	–	–
Декомпрессивная трепанация черепа	Повторное образование гематомы	1	0,2	–	–
Вскрытие абсцедирующего фурункула шеи, Ламинэктомия, удаление воспалительного инфильтрата, ревизия спинного мозга	Сепсис	2	0,5	1	0,2
<b>Всего</b>		<b>45</b>	<b>10,7</b>	<b>7</b>	<b>1,6</b>

Необходимо отметить, что у семи пациентов (1,6 %) развившиеся осложнения были связаны с лечебными и диагностическими ошибками, в двух случаях (0,5 %) они привели к смерти больных.

31 пациент умер (7,4 %). Причиной смерти в 11 (2,6 %) случаях был сепсис; в трех (0,7 %) – злокачественные опухоли; в одном (0,2 %) – медиастинит; в одном (0,2 %) – печеночная недостаточность; в шести (1,4 %) – перитонит; в двух (0,5 %) – кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода; в трех (0,7 %) – эмпиема плевры; в одном (0,2 %) – разрыв аневризмы внутренней сонной артерии; в двух (0,5 %) – двухсторонняя пневмония; в одном (0,2 %) – внутримозговая гематома. В 10 случаях (2,4 %) смерть пациентов была связана с лечебно-диагностическими ошибками.

Необходимо отметить, что ВИЧ-инфицированные больные часто отказываются от показанной операции, нередко самовольные уходы этих больных из стационаров, а хирурги настороженно относятся к этой сложной категории больных, искусственно сужают показания для оперативного лечения, особенно в плановом порядке, что, безусловно, сказывается на структуре осложнений и летальности у больных ВИЧ/СПИД.

Возможно, причиной сравнительно низкого процента осложнений и летальности у анализируемых нами больных является высокий удельный вес пациентов с начальными стадиями ВИЧ-инфекции (что соответствует обще-российским тенденциям). Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

### Выводы

1. В настоящее время хирургические аспекты ВИЧ-инфекции занимают довольно важное место в структуре заболеваемости у этих больных, с чем связана необходимость более глубокого изучения этой проблемы.

2. Морфология у больных ВИЧ/СПИД имеет свои особенности, которые можно трактовать как неоангиогенез с выраженной пролиферацией кровеносных сосудов, что, конечно, требует дальнейшего более глубокого изучения.

3. Как диагностические, так и тактические ошибки достаточно часто (в 9,8 %) встречаются у ВИЧ-инфицированных хирургических больных. Предлагаемые нами классификации диагностических и тактических ошибок у больных ВИЧ/СПИД помогут улучшить результаты лечения этих больных.

### Список литературы

1. **Ладная, Н. Н.** Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. / Н. Н. Ладная, Е. В. Соколова, О. Г. Юрин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 7–12.
2. **Bondo, M.** HIV infection in general surgical patients at the Ga-Rankuwa / M Bondo., M. C. Modiba, P. Becker // MEDUNSA complex South Africa. East Afr. Med. J. – 2001. – V. 78 (8). – P. 395–397.
3. **Calore, E. E.** Bone marrow pathology in AIDS / E. E. Calore, P. Y. Tanaka, N. M. Perez, L. V. de Almeida // Pathol. Res. Pract. – 2004. – V. 200 (9). – P. 591–597.
4. **Montejo, M.** Pyomyositis in AIDS / M. Montejo, K. Aguirrebengoa, J. C. Urkijo [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 1990. – V. 8 (7). – P. 441–442.
5. **Elem, B.** Impact of immunodeficiency virus (HIV) on Fournier's gangrene: observations in Zambia / B. Elem, P. Ranjan // Ann. R. Coll Surg. Engl. – 1995. – V. 77 (4). – P. 283–286.
6. **Chinoy, R. F.** Intractable diarrhea and melena in an AIDS patient / R. F. Chinoy, S. A. Pradhan // Indian J. Gastroenterol. – 1990. – V. 9 (2). – P. 159–160.
7. **Deziel, D. J.** Major abdominal operations in acquired immunodeficiency syndrome / D. J. Deziel, M. J. Hyser, A. Doolas [et al.] // Am. Surg. – 1990. – V. 56 (7). – P. 445–450.
8. **Scoazec, J. Y.** Non-Hodgkin's lymphoma presenting as a primary tumor of the liver: presentation, diagnosis and outcome in eight patients / J. Y. Scoazec, C. Degott, N. Brousse // Hepatology. – 1991. – V. 13 (5). – P. 870–875.
9. **Adkins, M. S.** Esophageal perforation in a patient with acquired immunodeficiency syndrome / M. S. Adkins, J. S. Raccuia, A. J. Acinapura // Ann. Thorac. Surg. – 1990. – V. 50 (2). – P. 299–300.
10. **Asboe, D.** Pneumothorax in AIDS: case reviews and proposed clinical management / D. Asboe, M. Fisher., M. R. Nelson [et al.] // Genitourin. Med. – 1996. – V. 72 (4). – P. 258–260.

11. **Hernandez, B. J.** Thoracic empyema in HIV-infected patients: microbiology, management, and outcome / Borge J. Hernandez, Michavila I. Alfageme, Mendez J. Munoz // Chest. – 1998. – V. 113 (3). – P. 732–738.
12. **Trachiotis, G. D.** Cardiac surgery in patients infected with the human immunodeficiency virus / G. D. Trachiotis, E. P. Alexander, D. Benator, F. Gharagozloo // Ann Thorac. Surg. – 2003. – V. 76 (4). – P. 1114–1118.
13. **Пархоменко, Ю. Г.** Анализ аутопсий при ВИЧ-инфекции / Ю. Г. Пархоменко, О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян // Архив патологии. – 2003. – № 3. – С. 24–29.
14. **Wittmann, M. M.** AIDS, emergency operations, and infection control / M. M. Wittmann, A. Wittmann, D. H. Wittmann // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1996. – V. 17 (8). – P. 532–538.
15. **Kobayashi, T. L.** Perioperative complications in HIV-positive patients / T. L. Kobayashi, W. Dick // Masui. – 1994. – V. 43(4). – P. 565–571.
16. **Yoshida, E. M.** Perforation of the jejunum secondary to AIDS-related gastrointestinal Kaposi's sarcoma / E. M. Yoshida, N. H. Chan, C. Chan-Yan, R. M. Baird // Can. J. Gastroenterol. – 1997. – V. 11. – P. 38–40.

---

***Блувштейн Григорий Аврамович***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой факультетской  
хирургии и онкологии, Саратовский  
государственный медицинский  
университет

E-mail: bluvvg@mail.ru

***Bluvshiteyn Grigory Avramovich***

Doctor of medicine, professor,  
head of sub-department of faculty surgery  
and oncology, Saratov state medical  
university

***Мозеров Сергей Алексеевич***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой патологической  
анатомии и онкологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: mozerov@list.ru

***Mozerov Sergey Alekseevich***

Doctor of medicine, professor,  
head of sub-department of morbid  
anatomy and oncology, Penza institute  
of advanced medical studies

***Кулаков Андрей Анатольевич***

кандидат медицинских наук, кафедра  
факультетской хирургии и онкологии,  
Саратовский государственный  
медицинский университет

E-mail: kulakov11@rambler.ru

***Kulakov Andrey Anatolyevich***

Candidate of medical sciences,  
sub-department of faculty surgery  
and oncology, Saratov state medical  
university

---

УДК 616.98:578.826.6-089.159(045)

**Блувштейн, Г. А.**

**Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД / Г. А. Блувштейн, С. А. Мозеров, А. А. Кулаков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 61–72.**

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У РАБОТНИКОВ СТРЕССОВОЙ ПРОФЕССИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

*Аннотация.* Приводятся данные, демонстрирующие, что у лиц стрессовой профессии (машинистов и их помощников), работающих в условиях повышенного психоэмоционального напряжения, связанного с обеспечением безопасности движения поездов, чаще встречается поражение органов-мишеней, чем у прочих работников железнодорожного транспорта, профессиональная деятельность которых не связана с безопасностью движения поездов (инженеры и другие работники офиса).

*Ключевые слова:* артериальная гипертония, органы-мишени, гипертрофия левого желудочка, толщина комплекса интима-медиа, работники локомотивных бригад.

*Abstract.* The article contains data demonstrating the fact that people having a high stress job (engine drivers and their assistants) and working under high psycho-emotional pressure connected with safeguarding safety of trains movement suffer from target organ lesions more often than other railway employees whose professional activity is not connected with safety of trains movement (engineers and other office workers).

*Keywords:* arterial hypertension, target organs, left ventricular hypertrophy, intima-media thickness, workers of locomotive crews.

Проблемы диагностики, лечения и профилактики артериальной гипертонии находятся в центре внимания медицинского сообщества в связи с обусловленным этим заболеванием крайне высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Широкое распространение артериальной гипертонии среди лиц трудоспособного возраста сопряжено с их ранней инвалидизацией и снижением продолжительности жизни [1]. Современные исследования позволяют с позиций доказательной медицины утверждать, что стресс является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. Среди этиологических факторов гипертонической болезни (ГБ) ведущее значение имеют психоэмоциональные влияния, стрессы, вызывающие расстройства высшей нервной деятельности с первичными нарушениями корковых и подкорковых регуляций вазомоторной системы с последующим вовлечением в патогенетический процесс гуморальных факторов [5]. Работники локомотивных бригад являются образцом модели рабочего напряжения (по R. Karasek), приводящей к негативному воздействию на сердечно-сосудистую систему. У данной профессии показана высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [6]. Работа лиц этой профессиональной группы выполняется на фоне воздействия комплекса производственных факторов: высокое нервно-эмоциональное напряжение, обусловленное личной ответственностью за безопасность движения и готовностью к экстренным действиям в экстремальных ситуациях [7]. По данным T. G. Pickering (2000), наличие психоментального фактора на рабочем месте часто ассоциируется со степенью пора-

жения органов-мишеней, в частности – с толщиной миокарда левого желудочка и повышением риска развития ИБС [8]. Подобные исследования у работников стрессовой профессии с артериальной гипертонией единичны, их результаты требуют уточнения и расширения.

**Целью** настоящего исследования было выявить особенности поражения органов-мишеней (ПОМ) у работников стрессовой профессии с артериальной гипертонией.

### **Материалы и методы исследования**

Критериями включения в исследование служили: мужской пол, возраст 20–55 лет, АГ 1–2 степени, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: симптоматическая АГ, гипертонический криз, 3 степень АГ, наличие ишемической болезни сердца и других ассоциированных клинических состояний, сахарный диабет, отказ от участия в исследовании. В исследование были включены 197 мужчин с артериальной гипертонией. Все исследуемые были распределены на группы. В I группу вошли 103 пациента – работники локомотивных бригад (машинисты и помощники машинистов). Во II группу были включены 94 пациента – прочие работники железнодорожного транспорта, профессиональная деятельность которых не связана с безопасностью движения поездов (инженеры и другие работники офиса). Средний возраст пациентов I и II групп составил  $47,2 \pm 0,9$  и  $48,5 \pm 1,2$  лет соответственно. При анализе медикаментозной терапии большинство пациентов принимали гипотензивные препараты ситуационно (чаще препараты короткого действия). Лишь 44 % работников локомотивных бригад ( $n = 45$  из 103) и 27 % прочих работников железнодорожного транспорта ( $n = 25$  из 94) получали рекомендуемую терапию регулярно. Пациенты, регулярно лечившиеся, принимали следующую медикаментозную терапию: 16 и 10 % исследуемых соответственно принимали  $\beta$ -блокаторы; 14 и 4 % пациентов в I и II группах соответственно принимали диуретики – индапамид; 35 и 14 % соответственно получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ); антагонисты кальция – 1 и 3 % пациентов в I и II группах соответственно; прочие препараты – 1 и 3 % соответственно; комбинацию диуретика и иАПФ использовали 10 % работников локомотивных бригад.

Всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по общепринятой методике на аппарате Combison 410 плюс (Австрия). Измеряли: конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП). Рассчитывали: массу миокарда (ММ ЛЖ), индексированную массу миокарда (ИММ ЛЖ). Гипертрофию миокарда ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при  $\text{ИММ ЛЖ} \geq 125 \text{ г/м}^2$  (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов, 2008). Тип геометрических изменений ЛЖ определялся по принципу Ganau A., et al. 1992, в соответствии с которым выделяют четыре модели структурно-геометрических изменений ЛЖ в зависимости от ММЛЖ и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС):

- нормальная геометрия (НГ) – ИММ ЛЖ в норме,  $\text{ОТС} < 0,45$ ;
- концентрическое ремоделирование (КР) – ИММ ЛЖ в норме,  $\text{ОТС} > 0,45$ ;

- концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) – ИММ ЛЖ  $\geq 125$  г/м<sup>2</sup>, ОТС  $> 0,45$ ;
- эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) – ИММ ЛЖ  $\geq 125$  г/м<sup>2</sup>, ОТС  $< 0,45$ .

Дуплексное сканирование брахиоцефального ствола на экстракраниальном уровне проводилось всем обследуемым на аппарате Philips EnVisor (Голландия, 2003). Исследовались общая сонная артерия, ее бифуркация, наружная и внутренние сонные артерии. Технология исследования сонных артерий включала сканирование в трех плоскостях – двух продольных (передней и задней) и поперечной. В качестве нормы выбраны значения толщины слоя интима-медиа (ТИМ) сонной артерии менее 0,9 мм, утолщение слоя интима-медиа от 0,9 до 1,3 мм включительно, а критерием бляшки обозначена ТИМ  $\geq 1,3$  мм [9].

При обработке результатов исследования использовался пакет прикладных программ Statistica 6.0 фирмы StatSoft Inc. (США). Все количественные результаты имели нормальный тип распределения, данные представлялись в виде: числа наблюдений ( $n$ ), среднего значения признака ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $S$ ). Группы сравнивали, используя  $t$ -критерий Стьюдента для связанных и несвязанных групп. В качестве порогового уровня статистической значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлены показатели центральной гемодинамики у пациентов обеих групп.

Таблица 1  
Структурно-функциональное состояние ЛЖ у пациентов с АГ ( $M \pm s$ )

Показатель ЭхоКГ	Работники локомотивных бригад	Прочие работники железнодорожного транспорта	$p$
КСР, см	3,62 $\pm$ 0,04	3,55 $\pm$ 0,04	н/д
КДР, см	5,45 $\pm$ 0,05	5,34 $\pm$ 0,04	н/д
КСО, мл	56,36 $\pm$ 1,71	53,43 $\pm$ 1,46	н/д
ФВ, %	61,82 $\pm$ 0,51	62,77 $\pm$ 0,95	н/д
КДО, мл	145,94 $\pm$ 3,01	139,04 $\pm$ 2,69	н/д
ЛП, см	3,79 $\pm$ 0,05	3,74 $\pm$ 0,05	н/д
УО ЖД, мл	89,13 $\pm$ 1,65	84,97 $\pm$ 1,57	н/д
ММ ЛЖ, г	250,18 $\pm$ 7,47	229,73 $\pm$ 6,84	$p < 0,05$
МЖП, см	1,42 $\pm$ 0,01	1,37 $\pm$ 0,01	$p < 0,01$
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	120,97 $\pm$ 3,14	113,33 $\pm$ 3,26	н/д
ЗСЛЖ, см	1,41 $\pm$ 0,01	1,35 $\pm$ 0,01	$p < 0,05$

**Примечание.**  $p$  – уровень значимости статистических различий; н/д – различия недостоверны.

У пациентов I группы по сравнению со II отмечается больше ММ ЛЖ на 8,2 % ( $p < 0,05$ ). ИММ ЛЖ больше на 6,3 % у работников локомотивных бригад, чем у прочих работников железнодорожного транспорта. На 4,3 % больше ЗС ЛЖ ( $p < 0,05$ ) и на 3,5 % больше МЖП ( $p < 0,01$ ) у работников локомотивных бригад, чем у прочих работников железнодорожного транспорта. Таким образом, у пациентов I группы выявлены более значительные изменения, свидетельствующие о процессах ремоделирования миокарда по типу ги-

пертрофии. Полученные данные согласуются с результатами исследований, когда определили при АГ у лиц с высокой профессиональной нагрузкой выше ММ ЛЖ, чем без нее [10, 11].

При анализе данных ЭхоКГ (рис. 1) ГЛЖ была обнаружена у 39 (38 %) и 27 (29 %) пациентов в I и II группах соответственно, т.е. частота ГЛЖ в группах была сопоставима.

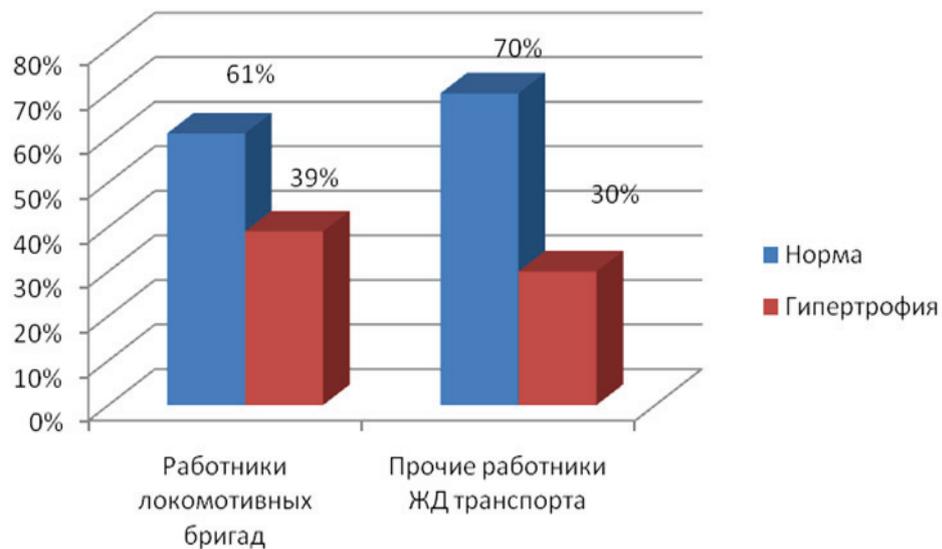


Рис. 1. Частота ГЛЖ у пациентов с АГ

При анализе типа геометрии ЛЖ у пациентов I группы НГ ЛЖ определена у 63 (61 %) мужчин, КР – у одного (1 %), КГ ЛЖ – у пяти (5 %), ЭГ ЛЖ – у 34 (33 %) мужчин (рис. 2).

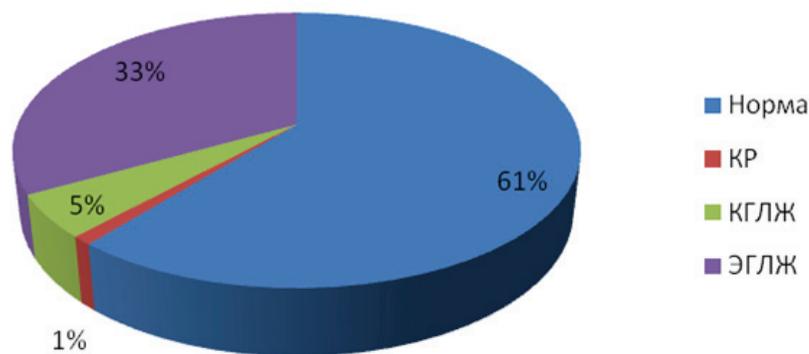
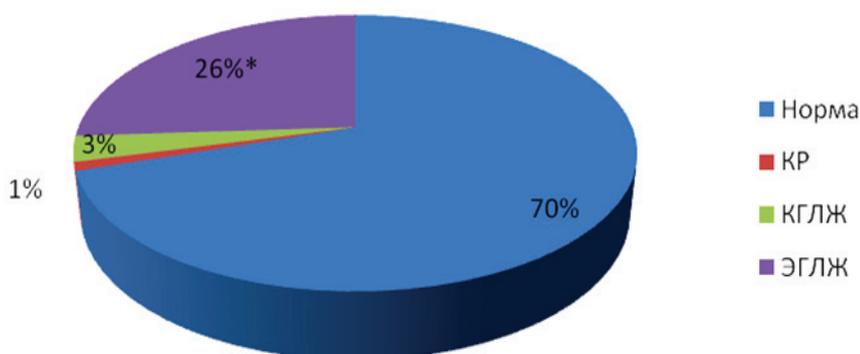


Рис. 2. Тип геометрии ЛЖ у работников локомотивных бригад с АГ

Среди пациентов II группы НГ ЛЖ имела место у 66 (70 %) мужчин, КР – у одного (1 %), КГ ЛЖ – у трех (3 %), ЭГ ЛЖ – у 24 (26 %) мужчин (рис. 3).

ЭГ ЛЖ встречалась чаще у работников локомотивных бригад по сравнению с прочими работниками железнодорожного транспорта на 7 % ( $\chi^2 = 4,9; p < 0,05$ ). На 2 % больше у пациентов I группы встречалась КГ ЛЖ,

чем у пациентов II группы; с этим типом ГЛЖ ассоциируется неблагоприятный прогноз [12–14]. Риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с КГ ЛЖ может быть связан со сниженным коронарным резервом, с уровнем циркулирующего АПФ, структурными изменениями магистральных сосудов и их вазоконстрикцией, тромбозом [15]. Диагностика атеросклероза, в том числе ранних его проявлений, крайне важна у пациентов с АГ, поскольку позволяет оценить ПОМ, имеет прогностическое значение. Косвенным маркером коронарного и системного атеросклероза может служить изучение ТИМ в общей сонной артерии (СА) [16–18]. Результаты крупных проспективных исследований позволяют рассматривать измерение ТИМ как независимый ФР инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза [18–21] и здоровых [22]. ТИМ СА является маркером ранних изменений артериальной стенки, включая атеросклеротические и (или) гипертрофию; определение этого показателя может играть роль не только в диагностике высокого риска возникновения ССО, но и в выявлении необходимости агрессивного медикаментозного лечения пациентов, находящихся в группе риска [23].



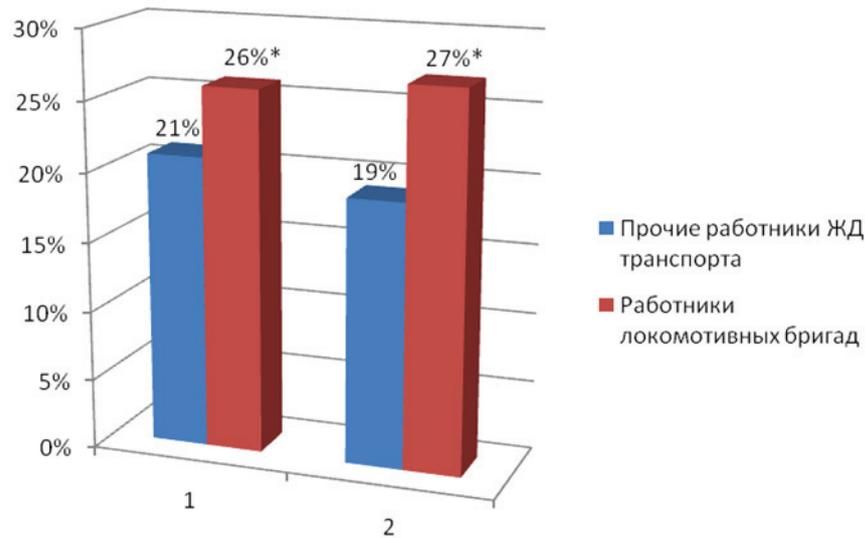
\* – статистическая достоверность различий с показателем I группы

Рис. 3. Тип геометрии ЛЖ у прочих работников железнодорожного транспорта с АГ

В исследовании отмечены УЗИ-признаки утолщения стенки артерии (ТИМ  $\geq 0,9$  мм) или АБ (ТИМ  $\geq 1,3$  мм). Утолщение стенки общей СА было определено у 27 (26 %) и 20 (21 %) пациентов в I и II группах соответственно. Атеросклеротическая бляшка обнаружена у 28 (27 %) работников локомотивных бригад и у 18 (19 %) прочих работников железнодорожного транспорта (рис. 4).

Таким образом, у работников локомотивных бригад по сравнению с прочими работниками железнодорожного транспорта на 5 % чаще присутствуют УЗИ-признаки утолщения стенки артерии БЦС (ТИМ  $\geq 0,9$  мм), на 8 % чаще встречается атеросклеротическая бляшка БЦС (ТИМ  $\geq 1,3$  мм) ( $\chi^2 = 10,23$ ;  $p < 0,01$ ).

Полученные данные согласуются с исследованием, в котором была установлена связь между повышением АД, обусловленным стрессом, и развитием атеросклероза СА [24]. Обращает на себя внимание достоверная связь ТИМ с ИММ ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об однонаправленности процессов сердечно-сосудистого моделирования.



\* – ( $p < 0,05$ ) статистическая достоверность различий с пациентами II группы

Рис. 4. Частота поражения БЦС у пациентов с АГ: 1 – утолщение стенки общей сонной артерии ( $\text{TIM} \geq 0,9$ ); 2 – атеросклеротическая бляшка

### Выводы

В исследуемой популяции железнодорожников у лиц стрессовой профессии (машинистов и их помощников), работающих в условиях повышенного психоэмоционального напряжения, связанного с обеспечением безопасности движения поездов, чаще встречается поражение органов-мишеней.

У работников локомотивных бригад по сравнению с прочими работниками железнодорожного транспорта на 9 % чаще выявляется гипертрофия левого желудочка.

У работников локомотивных бригад по сравнению с прочими работниками железнодорожного транспорта чаще обнаруживают развитие атеросклеротического процесса в БЦС.

Считаем, что с целью выявления поражения органов-мишеней необходимо внести в обязательные методы обследования у работников локомотивных бригад эхокардиографию и дуплексное сканирование брахиоцефального ствола.

### Список литературы

1. **Шевченко, О. П.** Артериальная гипертония / О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий. – М. : Реафарм, 2006. – 96 с.
2. **Ford, D. E.** Depression is risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study / D. E. Ford, L. A. Mead, P. P. Chang [et al.] // Arch Intern Med. – 1998. – V. 158 (13). – P. 1422–1426.
3. **Kubansky, L.** Anxiety and coronary heart disease a synthesis of epidemiological, psychological, and experimental evidence / L. Kubansky, I. Kawachi, I. Weiss [et al.] // Ann Behav Med. – 1998. – V. 20 (2). – P. 47–58.
4. **Погосова, Н. В.** Стресс у кардиологических больных. Клинические аспекты влияния на прогноз и тактика врача общей практики в коррекции стресса / Н. В. Погосова // Сердце. – 2006. – V. 6 (6). – P. 310–315.
5. Кардиология : руководство для врачей / под ред. Р. Г. Оганова, И. Г. Фоминой. – М. : Медицина, 2004. – 848 с.

6. **Осипова, И. В.** «Школа здоровья» на рабочем месте – эффективная модель первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у лиц стрессовой профессии / И. В. Осипова, Н. В. Пырикова, О. Н. Антропова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 4. – С. 34–35.
7. **Крюков, Н. Н.** Артериальная гипертензия и медицинское обеспечение на железнодорожном транспорте : монография / Н. Н. Крюков, П. И. Романчук. – Самара : ООО «ИПК «Содружество», 2005. – С. 704.
8. **Pickering, T. G.** Psychosocial stress and blood pressure / T. G. Pickering // Hypertension Primer. АНА. – 2000.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (6). – Приложение 2.
10. **Schnall, P. L.** Relation between job strain, alcohol, and ambulatory blood pressure / P. L. Schnall, J. E. Schwartz, P. A. Landsbergis [et al.] // Hypertension. – 1992. – V. 19 (5). – P. 488–494.
11. **Devereux, R. B.** Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure to regulate stress / R. B. Devereux, T. G. Pickering, G. A. Harshfield [et al.] // Circulation. – 1983. – V. 68. – P. 470–476.
12. **Devereux, R.** Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequence and prognosis implications / R. Devereux, G. de Simone, A. Ganau [et al.] // J. Hypertens. – 1994. – V. 12. – P. 117–127.
13. **Khattaz, R. S.** Independent association of left ventricular geometric changes and essential hypertension / R. S. Khattaz, R. Senior, A. Lahiri // Eur Heart J. – 1998. – V. 19. – P. 474.
14. **Roman, M. J.** Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure / M. J. Roman, A. Ganau, P. S. Saba [et al.] // Hypertension. – 2000. – V. 36 (94). – P. 489–494.
15. **Кобалава, Ж. Д.** Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы / Ж. Д. Кобалава, К. М. Гудков. – М., 2004. – 244 с.
16. **Heiss, G.** Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIG study / G. Heiss, A. R. Sharrett, R. Barnes [et al.] // Am J. Epidemiol. – 1991. – V. 134 (3). – P. 250–256.
17. **Bots, M. L.** Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study / M. L. Bots, P. J. Breslau, E. Brilt [et al.] // Hypertension. – 1992. – V. 19 (6). – P. 717–720.
18. **Sharrett, A. R.** Relative Importance of Various Risk Factors for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis versus Coronary heart Disease Incidence. The Atherosclerosis Risk In Communities Study / A. R. Sharrett, P. D. Sorlie, L. E. Chambless [et al.] // Am J. Epidemiol. – 1999. – V. 149. – P. 843–852.
19. **Toubol, P.** GENICI investigators. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction / P. Toubol, A. Elbaz, C. Koller [et al.] // Circulation. – 2000. – V. 102. – P. 313–318.
20. **Meer I. M. Van der.** Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study / I. M. Van der Meer, M. L. Bots, A. Hofman [et al.] // Circulation. – 2004. – V. 109 (9). – P. 1089–1094.
21. **Toubol, P. J.** Carotid artery intima-media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study / P. J. Toubol, R. Hernandez-Hernandez, S. Kucukoglu [et al.] // Int J. Cardiovasc Imaging. – 2007. – V. 23 (5). – P. 557–567.
22. **Caо, J. J.** Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Car-

diovascular Heart Study / J. J. Cao, A. M. Arnold, T. A. Manolio [et al.] // *Circulation*. – 2007. – V. 116 (1). – P. 32–38.

23. **Greenland, P.** Prevention Conference V: beyond secondary prevention identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive test of atherosclerotic burden; Writing Group III / P. Greenland, J. Abrams, G. P. Aurigemma [et al.] // *Circulation*. – 2000. – V. 101. – E16–22.

24. **Everson, S. A.** Interaction of workplace demands and cardiovascular reactivity in progression of carotid atherosclerosis: population based study / S. A. Everson, J. W. Lynch, M. A. Chesney [et al.] // *BMJ*. – 1997. – V. 314. – P. 553–557.

---

***Габерман Ольга Евгеньевна***

заведующая отделением  
восстановительной медицины,  
врач-кардиолог, НУЗ Дорожная  
клиническая больница на станции  
Самара ОАО «РЖД»

E-mail: habermann@mail.ru

***Gaberman Olga Evgenyevna***

Head of the restorative medicine unit,  
cardiologist, Clinical hospital of Samara  
railway station, public corporation “RZhD”

***Крюков Николай Николаевич***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой внутренних  
болезней, первый проректор, проректор  
по научной и инновационной работе,  
Самарский государственный  
медицинский университет,  
заслуженный деятель науки

E-mail: habermann@mail.ru

***Kryukov Nikolay Nikolaevich***

Doctor of medicine, professor, head  
of sub-department of internal diseases,  
first vice-rector, vice-rector for research  
and innovation, Samara state medical  
institute, honoured science worker

---

УДК 616-12-008.331.1-02-07:616-057

**Габерман, О. Е.**

**Особенности поражения органов-мишеней у работников стрессовой профессии с артериальной гипертонией / О. Е. Габерман, Н. Н. Крюков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 73–80.**

И. В. Дорогова, Л. Ф. Бартош,  
Т. Н. Кузнецова, Е. С. Панина, С. Л. Тузов

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

*Аннотация.* В качестве антигипертензивной терапии в период беременности используется очень узкий спектр лекарственных препаратов, которые уже не отвечают современным требованиям кардиологии и применяются в связи с их доказанной безопасностью для плода и отсутствием негативного влияния на дальнейшее развитие ребенка. Именно такими препаратами по данным литературы являются метилдопа и клонидин. В связи с этим проведена оценка результатов лечения артериальной гипертензии у беременных по данным суточного мониторирования артериального давления метилдопой в суточной дозе 750 мг и клонидином в суточной дозе 0,15 мг.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, беременность, суточное мониторирование артериального давления, метилдопа, клонидин, эффективность лечения.

*Abstract.* The very narrow spectrum of medicines is used in the capacity of anti-hypertensive therapies during pregnancy. It doesn't meet up-to-date requirements of cardiology and uses in connection with their proved safety for a fetus and further development of the child. Such medicines according to the literature are Methyldopa and Clonidine. The purpose of our research was the estimation of results of treatment of arterial hypertension at pregnant women by Methyldopa in a daily doze of 750 mg and Clonidine in a daily doze of 0,15 mg on data of 24-hours monitoring of blood pressure.

*Keywords:* arterial hypertension, pregnancy, 24-hours monitoring of blood pressure, methyldopa, clonidine, results of treatment.

### Введение

Разработка способов медикаментозного патогенетически обоснованного эффективного лечения и терапевтической тактики при артериальной гипертензии (АГ) в период беременности является одной из самых актуальных задач в медицине. Практическим врачам необходимо решить как минимум две нелегкие задачи: первая связана с правильным выбором лекарственного препарата, вторая – с критериями начала медикаментозной терапии.

Данные о целесообразности назначения антигипертензивных средств беременным с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), имеющиеся в литературе, противоречивы. Известно, что низкое артериальное давление (АД) может нарушить маточно-плацентарный кровоток, в результате чего подвергается риску развитие плода. В проведенных исследованиях сравнивали ведение беременных с ХАГ I степени с назначением антигипертензивных ЛС и без лечения или с назначением плацебо. Лечение не уменьшило частоту наслонившегося гестоза, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальную смертность при сравнении с группами нелеченных пациенток. Данные других исследований указывают на эффективность антигипертензивных средств в предотвращении гипертонических кризов и предупреждении

перехода АГ в более тяжелые формы. У беременных с выраженной АГ клинические плацебо – контролируемые исследования по оценке эффективности лечения невозможны по этическим соображениям.

На сегодня критерием назначения антигипертензивной терапии у женщин с неосложненной АГ считают систолическое АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и (или) диастолическое АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. (Российские рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2009).

Основными принципами лекарственной терапии в период беременности являются доказанная эффективность и доказанная безопасность. Целью фармакотерапии у беременных с АГ является пролонгирование беременности и снижение риска для матери и плода (новорожденного). Но известно, что спектр возможных для использования при беременности антигипертензивных лекарственных средств ограничен. Многие современные препараты с доказанной эффективностью имеют противопоказания для использования при беременности или при гестозе. В то же время при лечении АГ в период беременности применяются препараты, которые уже не отвечают современным требованиям и практически не используются в кардиологии. Применяют их при лечении АГ в период беременности в связи с тем, что доказаны их безопасность для плода и отсутствие негативного влияния на дальнейшее развитие ребенка. Именно таким препаратом является метилдопа (гипотензивное средство центрального действия), препарат, который не только широко используется при лечении АГ беременных, но и признается средством выбора в большинстве стран [1–3].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 242 беременных с АГ в 1976 г. С. W. Redman и соавторы показали безопасность лекарственного средства и достоверное ( $p = 0,013$ ) снижение перинатальной смертности на фоне приема метилдопы. Важно, что метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, при применении которого изучались отдаленные последствия в отношении развития детей [4, 5]. Было выявлено, что препарат не нарушает маточно-плацентарный кровоток и плододовую гемодинамику [6], а также не оказывает неблагоприятного влияния на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие детей [7].

Другой  $\alpha_2$ -агонист – клонидин (клофелин), также может назначаться беременным, хотя опыт его применения менее широк и ограничен применением в третьем триместре беременности в дозе 0,075–0,15 мг в 2–4 приема (до 1,2 мг/сут).

В одном исследовании было показано, что безопасность и эффективность метилдопы и клонидина равноценны [8]. Другое исследование позволило установить, что клонидин в виде монотерапии или комбинации с плацебо, или гидралазином снижает частоту преждевременных родов [9]. Клонидин не следует назначать на ранних сроках беременности из-за риска развития эмбриопатий. Проведенное проспективное исследование показало, что в группе клонидина было зарегистрировано учащение случаев бессонницы [10].

**Целью исследования** был анализ эффективности терапии артериальной гипертензии у беременных метилдопой и клонидином по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

### 1. Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения патологии беременных областного родильного дома г. Пензы и включало 78 пациенток. Критерии включения: беременные во втором и третьем триместре с хронической артериальной гипертензией (гипертоническая болезнь, ренальные формы артериальной гипертензии), с гестационной гипертензией. Из исследования исключались беременные с другими симптоматическими формами АГ, ожирением III–IV степени, протеинурией, пороками сердца, эндокринными заболеваниями, с частой экстрасистолией.

Возраст пациенток был в пределах от 15 до 42 лет (средний возраст,  $28,1 \pm 6,0$ ), средний индекс массы тела (ИМТ) –  $26,4 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>, сроки беременности – от 22 до 39 недель. На первом этапе, до начала терапии, у 78 беременных с верифицированной по результатам случайных измерений АД артериальной гипертензией проводилось 24-часовое мониторирование АД в условиях стационара. По данным СМАД артериальная гипертензия была подтверждена у 61 пациентки (78,2 %), у 17 пациенток (21,8 %) отмечался синдром “white coat” («белого халата»). Таким образом, досрочно выбыли из исследования 17 женщин как не нуждающиеся в антигипертензивной терапии.

Согласно дизайну исследования все беременные с АГ были разделены на две группы в зависимости от назначаемого лечения врачами в реальной клинической практике: первую группу ( $n = 29$ ) составили пациентки, которые получали метилдопу по 250 мг три раза в день, вторую группу ( $n = 32$ ) – беременные, находившиеся на монотерапии клонидином в дозе 0,075 мг два раза в день. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню АД, сроку беременности (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациенток по подгруппам  
в зависимости от получаемого лечения

Показатель	Первая группа – лечение метилдопой 750 мг/сут ( $n = 29$ )	Вторая группа – лечение клонидином 0,15 мг/сут ( $n = 32$ )
Возраст ( $M \pm \sigma$ ), лет	$30,4 \pm 6,3$	$28,4 \pm 4,1$
ИМТ ( $M \pm \sigma$ ), кг/м <sup>2</sup>	$25,7 \pm 3,1$	$25,6 \pm 3,7$
САД ( $M \pm \sigma$ ), мм рт.ст.	$150,3 \pm 11,0$	$154,8 \pm 12,5$
ДАД ( $M \pm \sigma$ ), мм рт.ст.	$96,0 \pm 7,1$	$98,4 \pm 8,3$
Срок беременности при включении в исследование ( $M \pm \sigma$ ), недели	$26,3 \pm 2,7$	$28,6 \pm 3,4$
$p > 0,05$		

Для верификации влияния антигипертензивной терапии на уровень АД у 61 беременной с АГ проводилось СМАД до и после (через две недели) лечения. Этот метод предоставляет большие возможности для оценки эффективности антигипертензивных препаратов как у пациентов в общей популяции, так и у беременных с АГ. Не вызывает сомнения, что использование СМАД позволяет более точно определить результаты проводимого лечения по сравнению с традиционными разовыми измерениями артериального дав-

ления (АД). Наряду с учетом усредненного эффекта возможна также оценка влияния препарата на суточный ритм АД, уровень АД в ранние часы, а также анализ равномерности действия лекарственных средств.

Для проведения исследования был использован суточный монитор артериального давления и частоты пульса МнСДП-2 ВРLab («Петр Телегин», Н. Новгород), который аттестован в соответствии с Международным протоколом ESH 2001 и рекомендован к применению у беременных [11]. Определялись общепринятые показатели, интервал измерений АД в дневное время составлял 30 мин, в ночное – 60 мин. Из анализа исключались измерения, расцененные как артефакты (пульсовое АД ниже 15 мм рт.ст.) и результаты СМАД с низкой валидностью менее 86 %.

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывались общепринятыми методами статистики. Для оценки характера распределения вариантов изучаемых признаков использовались критерии: стандартизованная асимметрия (Stand. skewness) и стандартизованный эксцесс (Stand. kurtosis). Для проверки гипотез о равенстве двух генеральных средних при нормальном распределении использовался *t*-критерий Стьюдента (двухвыборочный и парный) и тест Уитни-Манна (Mann-Whitney test) при асимметричном распределении. Определение межгрупповых различий проводилось методом множественных сравнений (Multiple Range test). Для исследования взаимосвязи между признаками применялся ранговый коэффициент корреляции Спирмена (*rs*). Статистическая достоверность данных оценивалась с помощью таблиц критических значений. Применялся критерий значимости 0,05.

Вычисления производили с использованием статистических материалов STATGRAPHICS Plus for Windows 3.0 (Copyright® 1994–1997 by Statistical Graphics Corp.) и Microsoft Excel из Microsoft office XP 2002 г.

## **2. Результаты и обсуждение**

Согласно данным, представленным в табл. 2, на момент включения в исследование в первой группе отмечались высокие цифры офисного (оф.) АД 167,2/97,3 мм рт.ст., среднего (Ср.) САД за дневные часы (Д) и ДАД (Д) 152,3/94,7 мм рт.ст., а также повышение средних значений САД за ночные часы (Н) и ДАД (Н) 141,3/91,4 мм рт.ст.

Как видно из данных, приведенных в табл. 2, средние величины АД (оф.) по САД и ДАД были значительно повышены и соответствовали по уровню АГ 2 степени.

Ко второй неделе терапии метилдопой в дозе 750 мг/сут в первой группе беременных происходило достоверное снижение исходно повышенного АД (оф.) на 31,1/16,9 мм рт.ст. до высокого нормального уровня по САД и нормального по ДАД. Также достоверно уменьшились показатели СМАД: Ср. САД (Д) с 152,3 до 139,7 мм рт.ст. – на 12,6 мм рт.ст. (8,3 %), Ср. ДАД (Д) с 94,7 до 85,2 мм рт.ст. – на 9,5 мм рт.ст. (10 %), Ср. АД ночью уменьшилось на 13,4/14,5 мм рт.ст. по сравнению с исходным.

До начала терапии обращал на себя внимание высокий систолический и диастолический индекс времени (ИВ). Данный показатель определяет процент измерений АД, превышающих пороговые значения – 140/90 мм рт.ст. днем и 125/75 мм рт.ст. ночью. До начала терапии ИВ САД (Д) и ИВ ДАД (Д) в дневные часы у беременных с АГ превышал 60 % (повышенными считаются значения индекса времени более 30 %) [12]. В результате лечения ИВ САД (Д) уменьшился на 19,4 % ( $p = 0,0001$ ), ИВ ДАД (Д) – на 29,2 % ( $p = 0,0001$ ).

Индексы времени САД и ДАД в ночные часы также были повышенными и составляли  $59,6 \pm 7,4$  и  $54,7 \pm 8,6$  %, на фоне терапии метилдопой значение ИВ САД (Н) уменьшилось до  $26,3 \pm 6,8$  %, т.е. на 33,3 % ( $p = 0,001$ ), а ИВ ДАД (Н) до  $18,4 \pm 7,3$  % – на 36,3 % ( $p = 0,0001$ ). Достоверно снизилась исходно повышенная вариабельность (Var.) АД ( $p < 0,05$ ), оцениваемая как среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за день и(или) ночь (STD). Вар. САД (Д) уменьшилась с  $16,2 \pm 1,4$  до  $11,9 \pm 3,5$  мм рт.ст., Вар. ДАД (Д) – с  $15,4 \pm 0,9$  до  $10,7 \pm 0,8$  мм рт.ст. В ночные часы до лечения Вар. ДАД также превышала критическое значение 12 мм рт.ст. и в результате лечения снизилась до  $9,9 \pm 1,6$  мм рт.ст. Последнее особенно важно у беременных, когда более опасным является не стабильно повышенное АД, а резкие его колебания, что может привести к нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Таблица 2

Показатели офисного артериального давления и СМАД у беременных первой группы до и после 2-недельного лечения метилдопой

Показатель	Первая группа ( $n = 29$ ), беременные с АГ до лечения ( $M \pm \sigma$ )	Первая группа ( $n = 29$ ), беременные с АГ после лечения ( $M \pm \sigma$ )	$p$
САД (оф.), мм рт.ст.	$161,2 \pm 5,4$	$130,1 \pm 4,2$	0,0001
ДАД (оф.), мм рт.ст.	$97,3 \pm 6,1$	$80,4 \pm 5,5$	0,0001
Ср. САД (Д), мм рт.ст.	$152,3 \pm 9,6$	$139,7 \pm 8,7$	0,004
Ср. ДАД (Д), мм рт.ст.	$94,7 \pm 9,1$	$85,2 \pm 8,7$	0,004
Ср. САД (Н), мм рт.ст.	$141,3 \pm 10,4$	$127,9 \pm 9,4$	0,005
Ср. ДАД (Н), мм рт.ст.	$91,4 \pm 9,7$	$76,9 \pm 8,3$	0,002
Вар. САД (Д), мм рт.ст.	$16,2 \pm 1,4$	$11,9 \pm 3,5$	0,05
Вар. ДАД (Д), мм рт.ст.	$15,4 \pm 0,9$	$10,7 \pm 0,8$	0,05
Вар. САД (Н), мм рт.ст.	$14,8 \pm 1,1$	$10,1 \pm 3,7$	0,04
Вар. ДАД (Н), мм рт.ст.	$13,6 \pm 0,7$	$9,9 \pm 1,6$	0,05
ИВ САД (Д), %	$68,9 \pm 9,2$	$34,2 \pm 10,4$	0,0001
ИВ ДАД (Д), %	$66,4 \pm 8,7$	$28,6 \pm 8,9$	0,0001
ИВ САД (Н), %	$59,6 \pm 7,4$	$26,3 \pm 6,8$	0,001
ИВ ДАД (Н), %	$54,7 \pm 8,6$	$18,4 \pm 7,3$	0,0001
ИВ САД (24), %	$76,7 \pm 8,3$	$57,3 \pm 7,4$	0,0001
ИВ ДАД (24), %	$67,8 \pm 7,3$	$38,6 \pm 7,2$	0,0001
ЧСС, уд/мин	$93,8 \pm 6,2$	$92,6 \pm 6,7$	0,6913

Лечение метилдопой в дозе 750 мг/сут обеспечивало тенденцию к нормализации исходно нарушенного суточного профиля САД и ДАД. До начала терапии лишь у шести пациенток (20,7 %) имелась оптимальная степень ночного снижения АД (dipper), у 16 беременных (55,2 %) выявлялась недостаточная степень АД (non-dipper) и у семи (24,1 %) пациенток отмечалось чрезмерное повышение ночного АД (night reaker). Через две недели терапии выявлено увеличение числа женщин с оптимальной степенью ночного снижения АД по САД – до 13 (44,8 %) пациенток, уменьшение в 1,4 раза беременных с недостаточной степенью снижения АД как по САД, так и по ДАД. Наряду с этим появились пациентки с чрезмерным снижением ночного АД (over-dipper) (три женщины – 10,3 %).

Во второй группе беременных до начала терапии клонидином в дозе 0,15 мг/сут, так же как и в первой, отмечались высокие цифры АД (оф.) 164,1/98,5 мм рт.ст., соответствующие по уровню АГ 2 степени (табл. 3). Были повышены значения средних САД (Д) и ДАД (Д) 150,8/94,9 мм рт.ст., также выявлялось повышение средних значений САД (Н) и ДАД (Н) 139,1/90,2 мм рт.ст. На фоне терапии в течение двух недель нами было зарегистрировано достоверное снижение АД (оф.) до нормального уровня как по САД, так и по ДАД 125,4/80,1 мм рт.ст. По данным СМАД отмечалось достоверное снижение показателей САД (Д) на 13,9 мм рт.ст. и ДАД (Д) на 7,3 мм рт.ст. Но, в отличие от значений САД (Н) и ДАД (Н), полученных в первой группе, при терапии клонидином обращало на себя внимание недостаточное снижение значений этих показателей. Так, САД (Н) уменьшилось на 3,4 мм рт.ст. (2 %), а ДАД (Н) – на 4,1 мм рт.ст. (4,5 %) по сравнению с исходными показателями (различия статистически недостоверны) (табл. 3). Это может свидетельствовать о недостаточной эффективности терапии клонидином в ночное время. Так же как и в первой группе, определялся высокий систолический и диастолический индекс времени. В исходе ИВ САД (Д), ИВ ДАД (Д) и ИВ САД (Н) превышал 60 %, а ИВ ДАД (Н) – 50 %, в результате лечения выявлено уменьшение значений этих показателей более чем в два раза ( $p = 0,0001$ ), а среднесуточные САД и ДАД уменьшились на 24,8 и 34,7 % ( $p = 0,0001$ ).

Таблица 3

Показатели офисного артериального давления и СМАД у беременных второй группы до и после 2-недельного лечения клонидином

Показатель	Вторая группа ( $n = 32$ ), беременные с АГ до лечения ( $M \pm \sigma$ )	Вторая группа ( $n = 32$ ), беременные с АГ после лечения ( $M \pm \sigma$ )	$p$
САД (оф.), мм рт.ст.	164,1 ± 4,5	125,4 ± 4,3	0,0001
ДАД (оф.), мм рт.ст.	98,5 ± 5,2	80,1 ± 4,5	0,0001
Ср. САД (Д), мм рт.ст.	150,8 ± 10,5	136,9 ± 8,6	0,05
Ср. ДАД (Д), мм рт.ст.	94,9 ± 9,3	87,6 ± 6,2	0,05
Ср. САД (Н), мм рт.ст.	139,1 ± 12,0	135,7 ± 7,9	0,1357
Ср. ДАД (Н), мм рт.ст.	90,2 ± 10,4	86,1 ± 7,4	0,1546
Вар. САД (Д), мм рт.ст.	16,9 ± 0,9	14,6 ± 1,8	0,3128
Вар. ДАД (Д), мм рт.ст.	15,8 ± 1,3	11,2 ± 1,2	0,1836
Вар. САД (Н), мм рт.ст.	14,6 ± 0,7	14,2 ± 2,6	0,5127
Вар. ДАД (Н), мм рт.ст.	13,9 ± 1,1	13,4 ± 1,2	0,6486
ИВ САД (Д), %	69,3 ± 8,2	28,6 ± 11,1	0,0001
ИВ ДАД (Д), %	67,8 ± 9,4	27,1 ± 9,6	0,0001
ИВ САД (Н), %	61,1 ± 7,2	30,3 ± 7,9	0,0001
ИВ ДАД (Н), %	52,7 ± 9,6	17,4 ± 6,3	0,0001
ИВ САД (24), %	78,9 ± 7,5	54,1 ± 6,9	0,0001
ИВ ДАД (24), %	71,4 ± 7,6	36,7 ± 8,1	0,0001
ЧСС, уд/мин	96,1 ± 7,3	98,2 ± 5,4	0,7812

При лечении клонидином по предложенной схеме (0,075 мг два раза в сутки) такие исходно повышенные показатели как Вар. САД (Д), Вар. ДАД (Д) имели некоторую тенденцию к снижению, но различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Значение вариабельности САД (Н) после лечения не пре-

терпевало изменений, хотя и не превышало критический уровень 15 мм рт.ст., Вар. ДАД (Н) оставалась повышенной 13,4, ± 1,2 (критический уровень 12 мм рт.ст.). Оценка суточного индекса у беременных второй группы показала, что исходно лишь у четырех беременных (12,5 %) наблюдалась оптимальная степень ночного снижения АД (dipper), у 18 человек (56,3 %) выявлена недостаточная степень ночного снижения АД (non-dipper) и у 10 женщин (31,3 %) отмечено чрезмерное повышение ночного АД (night peaker). Через две недели лечения выявлено увеличение числа беременных с недостаточной степенью ночного снижения АД по САД – до 24 (75 %) пациенток, число женщин с чрезмерным повышением ночного АД уменьшилось в 1,3 раза, но беременных с оптимальной степенью снижения АД зарегистрировано только две (6,3 %). Полученные результаты важны с прогностической точки зрения, так как в ряде исследований было установлено, что отсутствие адекватного снижения АД в ночные часы сопровождается более частым поражением органов-мишеней.

### Выводы

1. Метилдопа в суточной дозе 750 мг и клонидин в суточной дозе 0,15 мг достоверно снижают средние значения АД в дневные часы, ИВ САД и ИВ ДАД во все временные интервалы.

2. Метилдопа оказывает положительное влияние на изменение вариабельности АД и приводит к нормализации исходно нарушенного суточного профиля САД и ДАД у беременных с артериальной гипертензией.

### Список литературы

1. **Верткин, А. Л.** Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению / А. Л. Верткин, Л. Е. Мурашко, О. Н. Ткачева, И. В. Гумбаев // Рос. кард. журн. – 2003. – № 6. – С. 59–65.
2. **Khedun, S. M.** Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? / S. M. Khedun, B. Maharaj, J. Moodley // Paediatr Drugs. – 2000. – № 2. – P. 419–436.
3. **Sibai, B. M.** Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia / B. M. Sibai // Obstet. Gynecol. – 2003. – V. 102. – P. 181–192.
4. **Lindheimer, M. D.** Hypertension in pregnancy / M. D. Lindheimer // Hypertension. – 1993. – № 22. – P. 127–137.
5. **Weitz, C.** Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study / C. Weitz, V. Khouzami, K. Maxwell, J. W. C. Johnson // Int. J. Gynecol. Obstet. – 1987. – V. 25. – P. 35–40.
6. **Rudnicki, M.** Comparison of magnesium and methyldopa for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension / M. Rudnicki, A. Frolich, F. Pilsgaard, K. Pilsgaard [et al.] // Gynecol. Obstet. Investig. – 2000. – V. 49 (4). – P. 231–235.
7. **Cockburn, J.** Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children / J. Cockburn, V. A. Moar, M. Ounsted, C. W. Redman // Lancet. – 1982. – V. 1. – P. 647–649.
8. **Кобалава, Ж. Д.** Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева, О. Н. Морылева // Сердце. – 2004. – Т. 3. – № 6. – С. 284–294.
9. **Baha, M.** Treatment of hypertension in pregnant women / M. Baha, M. D. Sibai // The new England Journal of Medicine. – 1996. – V. 335. – № 4. – P. 257–265.

10. **Адашева, Т. В.** Артериальная гипертония беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению / Т. В. Адашева, О. Ю. Демичева // Лечащий врач. – 2004. – № 2. – С. 13–19.
11. **Бартош, Л. Ф.** Тестирование суточного монитора артериального давления VPLab® на беременных в соответствии с методикой Международного протокола ESH 2001 / Л. Ф. Бартош, И. В. Дорогова, Т. Н. Кузнецова, А. В. Крылова // Артериальная гипертония. – 2006. – Т. 12. – № 3. – С. 268–271.
12. **Рогоза, А. Н.** Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментариев / А. Н. Рогоза, М. В. Агальцов, М. В. Сергеева. – Н. Новгород : Деком, 2005. – 63 с.

---

***Дорогова Инна Владимировна***

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра терапии, общей врачебной  
практики, эндокринологии  
и гастроэнтерологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: i.dorogova@mail.ru

***Dorogova Inna Vladimirovna***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of therapeutics,  
general medical practice, endocrinology  
and gastroenterology, Penza state institute  
of advanced medical studies

***Бартош Леонид Федорович***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой терапии, общей  
врачебной практики, эндокринологии  
и гастроэнтерологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: rodino091@rambler.ru

***Bartosh Leonid Fedorovich***

Doctor of medicine, professor, head  
of sub-department of therapeutics, general  
medical practice, endocrinology  
and gastroenterology, Penza state institute  
of advanced medical studies

***Кузнецова Татьяна Николаевна***

кандидат медицинских наук, старший  
лаборант курса «Нефрология»,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей

E-mail: kuznetcovatn@pnz.ru

***Kuznetsova Tatyana Nikolaevna***

Candidate of medical sciences, senior  
laboratory assistant of the “Nephrology”  
course, Penza state institute of advanced  
medical studies

***Панина Елена Сергеевна***

ассистент, кафедра терапии, общей  
врачебной практики, эндокринологии  
и гастроэнтерологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: panina.es@mail.ru

***Panina Elena Sergeevna***

Assistant, sub-department of therapeutics,  
general medical practice, endocrinology  
and gastroenterology, Penza state institute  
of advanced medical studies

***Тузов Сергей Леонидович***

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой педиатрии,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей

E-mail: sergejtuzov@yandex.ru

***Tuzov Sergey Leonidovich***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of sub-department  
of pediatrics, Penza state institute  
of advanced medical studies

УДК 616.12-008; 331.1:618.3

**Дорогова, И. В.**

**Анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных по данным суточного мониторинга артериального давления / И. В. Дорогова, Л. Ф. Бартош, Т. Н. Кузнецова, Е. С. Панина, С. Л. Тузов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 81–89.**

## **ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ПЕЧЕНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ У БОЛЬНЫХ С ПРОТЕЗИРОВАННЫМИ МЕХАНИЧЕСКИМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА**

*Аннотация.* Изложены результаты послеоперационного исследования влияния заболеваний печени и почек на эффективность варфарина у пациентов с механическими клапанами сердца. Анализ результатов выявил наличие зависимости между функциональным состоянием печени и почек и дозой препарата, необходимой для поддержания целевого уровня антикоагуляции.

*Ключевые слова:* антикоагулянтная терапия, пороки клапанов сердца, механические клапаны сердца.

*Abstract.* Results of postoperative research of influence kidneys and liver diseases to the effectiveness of warfarin in patients with mechanical heart valves were stated. The analysis of the results determined the dependence between a functional condition of a liver and kidneys and the doses of warfarin necessary for maintenance of target level of anticoagulation.

*Keywords:* anticoagulation therapy, heart valve diseases, mechanical heart valves.

### **Введение**

В настоящее время патология клапанного аппарата сердца весьма распространена и, согласно данным, опубликованным в ежегодном отчете Американской Ассоциации сердца (American heart association, АНА) по основным статистическим показателям в области сердечно-сосудистых заболеваний (2009), составляет примерно 2,5 % от всей популяции [1].

Радикальная хирургическая коррекция клапанных пороков сердца с имплантацией механических протезов требует пожизненной профилактики тромбоэмболических осложнений. В связи с этим актуально проведение адекватной антикоагулянтной терапии, которая положительно сказывается на отдаленном прогнозе и качестве жизни пациентов [2, 3]. Однако эффективный контроль целевого уровня антикоагуляции в практике до сих пор остается достаточно сложной медицинской проблемой [4].

В настоящее время для длительной и профилактической антикоагулянтной терапии после имплантации механических клапанов сердца рекомендуемым препаратом является варфарин. Назначение варфарина у данной категории больных позволяет снизить риск тромбоэмболических осложнений на 75 %. Известно, что эффективность варфарина зависит не только от дозы препарата, но и от наличия сопутствующих заболеваний, а также от взаимодействий с другими препаратами. Безопасное применение антикоагулянтов непрямого действия возможно только при строгом регулярном лабораторном контроле [4].

Разработаны схемы и алгоритмы подбора дозы варфарина, обобщенные в трудах XX Международного ангиологического конгресса (2002) и на Консенсусах по антитромботической терапии (2004) Американского колледжа торакальных физиологов (АССР), на основании определения значения МНО

[5, 6]. Тем не менее в практической деятельности врача часто возникают ситуации, когда следует учитывать ряд дополнительных факторов, влияющих на выбор концентрации варфарина и мониторинг коагуляционных сдвигов при терапии препаратом [7]. Кроме того, сравнительно узкий диапазон концентраций варфарина, обеспечивающих эффективную профилактику тромботических осложнений при минимальном повышении риска кровотечений, а также значительные различия в чувствительности больных к этому препарату, представляют сложную задачу подбора индивидуально эффективной и безопасной дозы [8]. Поэтому учет выявленных факторов как в период становления антикоагулянтного действия варфарина, так и при длительном его приеме, поможет решить вопросы безопасности и эффективности этого широко распространенного средства пролонгированной тромбопрофилактики [9].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния функционального состояния печени и почек на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами сердца.

### 1. Материал и методы исследования

В исследование было включено 157 больных (86 мужчины и 71 женщина) с пороками клапанов сердца различной этиологии, которым было проведено протезирование митрального и/или аортального клапанов (МК, АК) механическими двухстворчатыми протезами «МедИнж-2» (Россия). Возраст больных составлял от 45 до 68 лет, в среднем  $56,6 \pm 6,2$  лет. Антикоагулянтную терапию варфарином начинали на третий день после операции со стартовой дозы 5 мг/сут, и далее корректировалась недельная доза до достижения целевых значений антикоагуляции. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивали путем измерения протромбинового времени и расчета показателя международного нормализованного отношения (МНО) [10].

Среди больных, включенных в исследование, было выделено три группы (табл. 1). В первую группу вошли 56 больных со сниженной фильтрационной функцией почек, во вторую группу – 28 больных с установленной печеночной недостаточностью различной этиологии и третью группу составили 23 больных, у которых одновременно выявлялись признаки нарушения функций печени и почек. С учетом величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) больных первой группы разделили на две подгруппы: в подгруппе 1а СКФ оказалась ниже нормативных показателей по полу (у мужчин нормальным уровнем СКФ считается 100–120 мл/мин и у женщин – 80–100 мл/мин), но выше 60 мл/мин. В подгруппу 1б были включены больные, страдающие хронической почечной недостаточностью, и находящиеся на диализном этапе лечения.

Контрольную группу составили 50 больных с относительно нормальными функциями почек и печени, которым также было проведено протезирование митрального и (или) аортального клапанов сердца механическими двухстворчатыми протезами «МедИнж-2» (Россия). В исследование больные включались после их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен локальным этическим комитетом института.

Следует отметить, что контрольная и основные группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. В первой группе хроническая сердечная недостаточность (ХСН) второго функционального класса (ФК) выявлялась в два

раза выше, чем во второй и третьей группах. Больные с ХСН третьего ФК, наоборот, значительно преобладали в третьей группе (в 65,2 % случаев). Сахарный диабет 2 типа преобладал в подгруппе 1б и третьей группе (65,2 и 47,8 % соответственно). АГ, за исключением контрольной группы (48,0 %), во всех остальных группах выявлялась довольно часто и практически одинаково (от 75,0 до 82,6 %).

Таблица 1  
Клиническая характеристика обследованных больных в группах

Показатели	Первая группа		Вторая группа	Третья группа	Группа контроля
	1а	1б			
Количество больных, <i>n</i>	32	24	28	23	50
Мужчины/женщины, <i>n</i>	18/14	14/10	15/13	13/10	26/24
Возраст, лет ( <i>M ± SD</i> )	54,2 ± 4,1	56,9 ± 5,4	58,2 ± 4,3	55,6 ± 6,4	56,6 ± 6,2
Протезирование АК, <i>n/%</i>	12/37,5	8/33,3	11/39,3	11/47,8	26/52,0
Протезирование МК, <i>n/%</i>	15/46,9	12/50,0	11/39,3	7/30,4	21/42,0
Протезирование АК + МК, <i>n/%</i>	5/15,6	4/16,7	6/21,4	5/21,7	3/6,0
Фибрилляция предсердий, <i>n/%</i>	5/15,6	4/16,7	9/32,1	10/43,5	6/12,0
ХСН II ФК, <i>n/%</i>	23/71,9	17/70,8	19/67,9	8/34,8	34/68,0
ХСН III ФК, <i>n/%</i>	9/28,1	7/29,2	9/32,1	15/65,2	16/32,0
СД 2 типа, <i>n/%</i>	6/18,8	15/65,2	8/28,6	11/47,8	16/32,0
АГ, <i>n/%</i>	24/75,0	19/79,2	21/75,0	19/82,6	24/48,0

Основными этиологическими факторами клубочковых поражений почек являлись: хронический гломерулонефрит в подгруппе 1б выявлялся у 12,5 % больных и в подгруппе 1а – у 6,3 % больных, пиелонефрит – соответственно у 16,7 и 12,5 % больных, сахарный диабет 2 типа – у 62,5 и 18,7 % больных. Во второй группе в основном диагностировались: у двух (7,1 %) больных перенесенный гепатит С, у одного (3,6 %) больного – гепатит В, у пяти (17,9 %) – цирроз печени, у шести (21,4 %) – холецистэктомия. В третьей группе 11 больных (47,8 %) в анамнезе имели сахарный диабет 2 типа, пять больных (21,7 %) – пиелонефрит, четыре больных (17,4 %) – гломерулонефрит, три больных (13,0 %) – гепатит С, один больной (4,3 %) – гепатит В, четыре (14,3 %) больных – цирроз печени, четыре больных (17,4 %) – холецистэктомия.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр и физикальное обследование пациентов. У всех больных проводили общеклиническое исследование крови, определяя концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, число лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. В моче оценивали наличие и концентрацию белка, плотность мочи, количество эритроцитов и лейкоцитов. Из показателей лабораторных диагностических данных оценивали концентрацию общего белка, альбумина, фибриногена, общего и прямого билирубина и активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Величину СКФ вычисляли по формуле MDRD (Modification of

diet in renal disease study). Также всем больным проводилось ультразвуковое исследование сердца, печени и почек, электрокардиография. Больных в исследование включали после получения их информированного согласия. Протокол клинического исследования был одобрен этическим комитетом института.

Полученные данные были обработаны с помощью статистической программы Statistica 6.0 for Windows. Для сравнения групп рассчитывали уровень статистической значимости ( $p$ ). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Достоверность полученных показателей изучали с помощью  $t$  критерия Стьюдента. Проводился корреляционный анализ измеряемых переменных по Спирмену. Данные были представлены в виде  $M \pm SD$ .

## 2. Результаты исследования

Выявлено, что среднесуточная доза варфарина, необходимая для достижения и поддержания целевого уровня антикоагуляции, во второй и третьей групп (2,85 ± 1,32 и 2,53 ± 1,15 мг соответственно) оказалась в два раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе – 5,95 ± 1,07 мг (табл. 3, 4). У пациентов подгрупп 1а и 1б среднесуточные дозы варфарина (табл. 2) также уступали таковым в контрольной группе, однако различие недостоверно ( $p > 0,05$ ). Следовательно, среднесуточные дозы варфарина в подгруппах 1а и 1б были достоверно ниже, чем во второй и третьей группах. Кроме того, рациональная доза варфарина ниже 2,5 мг/сут в подгруппе 1б была у 16,7 % больных, во второй группе – у 60,7 % больных и в третьей группе – у 65,2 % больных.

Важно отметить, что показатели МНО во всех изучаемых группах благодаря титрованию дозы варфарина имели допустимый по эффективности и безопасности диапазон колебания – от 2 до 3. Однако при сравнительном анализе выявлено, что средние показатели МНО в основных группах превышают таковые в контрольной группе. При этом достоверное различие показателей МНО отмечается в подгруппе 1б, второй и третьей группах. Это объясняется тем, что, несмотря на двукратно меньшие дозы варфарина в этих группах, индивидуальные показатели МНО у большинства больных превышали верхний предел рекомендуемого диапазона МНО, т.е. фактические колебания МНО составили от 2 до 3,5. Выявлено достоверное различие между показателями МНО, соответствующими уровню ниже 25 % и выше 75 % вариационного ряда.

При сравнительном анализе показателей функции почек в первой группе выявлено, что в подгруппе 1а показатель СКФ достоверно отличается от такового в контрольной группе и у больных подгруппы 1б (табл. 2). Величина креатинина в сыворотке в подгруппе 1б была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и подгруппой 1а ( $p < 0,01$ ). Однако показатели креатинина и мочевины в подгруппе 1а и контрольной группе различались недостоверно ( $p > 0,05$ ). Эти закономерности в первую очередь определяются выраженностью поражения почек и снижением фильтрационной функции в подгруппе 1б.

Во второй группе, за исключением фибриногена, остальные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, достоверно отличались по сравнению с контрольной группой. Показатели АЛТ и АСТ – ферменты цитолиза гепатоцитов превышали таковые в контрольной группе высокодос-

товерно ( $p < 0,01$ ). Недостаточность печени характеризуется также снижением его пластической функции (синтез белка) – низким содержанием общего белка и альбумина: в среднем на 13,9 и 13,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Также по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное увеличение показателей общего и прямого билирубина в сыворотке крови соответственно в два и три раза.

Таблица 2

Сравнение показателей первой группы и группы контроля ( $M \pm SD$ )

Показатели	Контрольная группа ( $n = 50$ )	Первая группа	
		1а ( $n = 32$ )	1б ( $n = 24$ )
Доза варфарина, мг/сут	5,95 ± 1,07	4,33 ± 1,82	3,88 ± 1,16
МНО, усл. ед.	2,24 ± 0,44	2,38 ± 0,37	2,72 ± 0,47
СКФ, мл/мин	96,34 ± 8,99	73,28 ± 6,47 <sup>#</sup>	46,29 ± 6,77 <sup>**</sup>
Креатинин, мкмоль/л	87,18 ± 12,35	90,93 ± 9,83 <sup>###</sup>	162,5 ± 24,9 <sup>***</sup>
Мочевина, ммоль/л	4,58 ± 0,98	6,33 ± 0,72	8,5 ± 1,12 <sup>**</sup>

**Примечание.** \* – достоверность различий ( $p$ ) показателей по сравнению с контрольной группой; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; # – достоверность различий ( $p$ ) показателей между подгруппами 1а и 1б; # –  $p < 0,05$ ; ### –  $p < 0,01$ .

Таблица 3

Сравнение показателей второй группы и группы контроля ( $M \pm SD$ )

Показатели	Контрольная группа ( $n = 50$ )	Вторая группа ( $n = 28$ )
Доза варфарина, мг/сут	5,95 ± 1,07	2,85 ± 1,32*
МНО	2,24 ± 0,44	2,79 ± 0,26
Общий белок, г/л	73,21 ± 6,14	63,03 ± 5,07*
Альбумин, г/л	41,14 ± 5,23	35,36 ± 4,22*
Фибриноген, г/л	3,67 ± 1,21	2,99 ± 0,70
Общий билирубин, моль/л	12,83 ± 4,71	25,23 ± 6,23*
Прямой билирубин, моль/л	3,16 ± 0,92	9,18 ± 3,85*
АЛТ, ЕД/л	24,11 ± 11,04	58,43 ± 16,35 <sup>**</sup>
АСТ, ЕД/л	28,12 ± 15,07	121,93 ± 29,55 <sup>**</sup>

**Примечание.** \* – достоверность различий ( $p$ ) показателей по сравнению с контрольной группой; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

В третьей группе показатели, характеризующие функциональное состояние почек и печени, имели достоверное различие по сравнению с контрольной группой, за исключением показателя фибриногена (табл. 4). Сравнительная оценка соответствующих показателей в основных группах показывает отсутствие достоверных их различий.

При корреляционном анализе выявлено наличие прямой достоверной зависимости между суточными дозами варфарина и показателями МНО как в контрольной группе, так и в основных группах (табл. 5).

Также выявлена прямая корреляция дозы варфарина с концентрацией общего белка и альбумина в сыворотке крови во второй ( $R = 0,43$ ;  $p = 0,02$  и  $R = 0,45$ ;  $p = 0,01$  соответственно) и третьей группах ( $R = 0,49$ ;  $p = 0,01$  и  $R = 0,54$ ;  $p = 0,008$  соответственно). Это свидетельствует о том, что недостаточность синтетической функции печени оказывает существенное влияние на

эффективность терапии варфарином. Анализ влияния синдрома цитолиза и мезенхимального воспаления печени (показатели АСТ, АЛТ) на среднесуточные дозы варфарина такой зависимости не показал.

Кроме того, доза варфарина обратно коррелирует с концентрацией креатинина в сыворотке крови в подгруппах 1а и 1б ( $R = -0,39$ ;  $p = 0,03$  и  $R = -0,44$ ;  $p = 0,03$  соответственно), с величиной СКФ – в подгруппе 1а ( $R = 0,44$ ;  $p = 0,01$ ). В третьей группе достоверной корреляции между дозой варфарина и показателями фильтрационной функции почек не выявлено, однако в этой группе определяющим фактором в тактике терапии варфарином является состояние синтетической функции печени.

Таблица 4

Сравнение показателей третьей группы и группы контроля ( $M \pm SD$ )

Показатели	Контрольная группа ( $n = 50$ )	Третья группа ( $n = 23$ )
Доза варфарина, мг/сут	$5,95 \pm 1,07$	$2,53 \pm 1,15^*$
МНО	$2,24 \pm 0,44$	$2,8 \pm 0,27$
СКФ, мл/мин	$96,34 \pm 8,99$	$49,34 \pm 16,46^*$
Креатинин, мкмоль/л	$87,18 \pm 12,35$	$131 \pm 14,16^*$
Мочевина, ммоль/л	$4,58 \pm 0,98$	$9,13 \pm 3,41^*$
Общий белок, г/л	$73,18 \pm 6,11$	$61,93 \pm 6,64^*$
Альбумин, г/л	$41,12 \pm 5,22$	$34,88 \pm 5,04^*$
Фибриноген, г/л	$3,67 \pm 1,21$	$2,86 \pm 1,01$
Общий билирубин, моль/л	$12,82 \pm 4,71$	$29,63 \pm 9,44^*$
Прямой билирубин, моль/л	$3,11 \pm 0,90$	$11,38 \pm 4,35^*$
АЛТ, ЕД/л	$24,41 \pm 11,12$	$63,13 \pm 26,05^{**}$
АСТ, ЕД/л	$28,23 \pm 15,07$	$140,43 \pm 39,65^{**}$

**Примечание.** \* – достоверность различий ( $p$ ) показателей по сравнению с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таблица 5

Корреляционные связи показателей МНО и среднесуточных доз варфарина

Независимая переменная (доза варфарина)	Зависимая переменная (показатель МНО)		
	$R$	$t$	$P$
Подгруппа 1а	0,55	3,58	0,001
Подгруппа 1б	0,67	4,29	0,0003
Группа 2	0,66	4,44	0,0001
Группа 3	0,42	2,12	0,046
Контрольная группа	0,67	6,26	0,00001

### Обсуждение

Пожизненная профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца делает актуальным вопрос безопасности терапии варфарином как в ближайшие, так и в отдаленные сроки наблюдения.

Проведенное исследование показало существенное влияние функционального состояния почек и печени на выбор оптимальной тактики терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами серд-

ца. Так, в условии сниженной клубочковой фильтрации, обусловленной наличием собственной патологии почек, а также сахарного диабета, артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, варфарин, метаболиты которого выделяются почками, может длительно задерживаться в организме, вызывая кумулятивный эффект, и усиливать терапевтическое воздействие антикоагулянта. Варфарин на 97–99 % связывается с белками крови и полностью выводится почками (период полувыведения в среднем составляет 40 ч) [11]. Об этом свидетельствуют минимальные суточные дозы варфарина особенно у больных с явлением хронической почечной недостаточности (подгруппа 1б) и достоверная обратная корреляция между концентрацией креатинина в сыворотке крови и дозой препарата. При этом необходимо учитывать также возможность острого снижения СКФ в раннем послеоперационном периоде, вызванного некомпенсированной гиповолемией и поражением почек [12].

Данное исследование показало, что состояние синтетической функции печени оказывает существенное влияние на эффективность антикоагулянтной терапии варфарином, так как среднесуточная доза варфарина у пациентов с недостаточностью функции печени оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Это, возможно, объясняется тем, что фармакологический механизм действия варфарина, реализуемый в печени, приводит к депрессии витамин-К-зависимых факторов свертывания крови – факторов VII, X, IX и II. Кроме того, в случае повреждения паренхимы печени происходит вытеснение варфарина из комплекса с белками крови, что увеличивает его доступность гепатоцитам и антикоагулянтный эффект [13].

Также особого внимания заслуживает частое выявление у данной категории больных сахарного диабета 2 типа, относящегося к метаболическим тромбофилиям, при котором исходно снижена концентрация в крови физиологических антикоагулянтов [14]. Известно, что антикоагулянты непрямого действия, в свою очередь, оказывают ингибирующее воздействие на продукцию в организме физиологических антикоагулянтов. Поэтому безопасность терапии варфарином требует мониторинга не только показателя МНО, но и эффективного контроля уровня гипергликемии и определения содержания физиологических антикоагулянтов – протеинов С и S [15].

Таким образом, у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца для проведения эффективной и, особенно, безопасной терапии варфарином необходимо регулярно контролировать функциональные показатели печени и почек. Это позволит предвидеть возможные изменения эффективности терапии варфарином, своевременно корректировать дозу препарата и успешно предупреждать развитие геморрагических осложнений.

### **Выводы**

1. Функциональное состояние печени и почек необходимо учитывать при выборе индивидуально оптимальных доз варфарина, необходимых для поддержания целевого уровня антикоагуляции и исключаящих риск возникновения геморрагических осложнений у пациентов с протезированными механическими клапанами сердца.

2. Выявлена достоверная прямая корреляция рациональной суточной дозы варфарина с концентрацией общего белка и альбумина в сыворотке кро-

ви у больных с недостаточностью функции печени, и обратная корреляция – с концентрацией креатинина в сыворотке крови у больных с хронической почечной недостаточностью.

3. Для обеспечения эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии варфарином на длительный срок, кроме контроля текущего уровня МНО, необходим мониторинг динамики сопутствующих заболеваний, влияющих на функцию печени и почек. При установленной хронической печеночной и печеночно-почечной недостаточности у 60,7 и 65,2 % больных соответственно рациональная доза варфарина составляет ниже 2,5 мг/сут.

#### Список литературы

1. **Hirsh, J.** American heart association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy / J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, J. L. Halperin // *Circulation*. – 2009. – V. 33. – P. 292–311.
2. **Вавилова, Т. В.** Анти тромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля / Т. В. Вавилова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2004. – № 12. – С. 21–32.
3. **Баркаган, З. С.** Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия / З. С. Баркаган, А. П. Момот, И. А. Тараненко, А. В. Беспалова. – Барнаул : Здоровье алтайской семьи. – 2005. – 64 с.
4. **Панченко, Е. П.** Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е. П. Панченко, А. Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура. – 1999. – 464 с.
5. **Veiga, F.** Oral anticoagulation therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: in randomized trial / F. Veiga, A. Eseriba, M. P. Maluenda // *Thrombosis Haemostasis*. – 2000. – V. 84. – P. 559–564.
6. **Stein, P. D.** Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves / P. D. Stein, J. S. Alpert, J. G. Copeland // *Chest*. – 2001. – V. 119. – P. 220–227.
7. **Levine, M. N.** Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with heart valve diseases / M. N. Levine, J. Hirsh, M. Gent // *Thrombosis Haemostasis*. – 2004. – V. 8. – P. 114–118.
8. **Dieri, R.** The thrombogram in rare inherited coagulation disorders; its relation to clinical bleeding / R. Dieri, F. Peyvandi, E. Santagostino [et al.] // *Thrombosis Haemostasis*. – 2002. – V. 88. – P. 576–582.
9. **Орловский, П. И.** Искусственные клапаны сердца / П. И. Орловский, В. В. Гриценко, А. Д. Юхнев, С. В. Евдокимов, В. И. Гавриленков – М. : Олма-Медиа Групп, 2007. – 294 с.
10. **Эмануэль, В. Л.** Лабораторный контроль антикоагулянтной терапии у хирургических больных / В. Л. Эмануэль, В. В. Гриценко. – СПб. : СПбГМУ, 2002. – 29 с.
11. **Чазов, Е. И.** Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е. И. Чазов, Ю.Н. Беленков. – М. : Литтерра. – 2005. – 170 с.
12. **Groves, P.** Surgery of valve disease: late results and late complications / P. Groves // *Heart*. – 2001. – V. 86. – P. 715–721.
13. **Hirsh, J.** Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range / J. Hirsh, J. E. Dalen, D. R Anderson // *Chest*. – 2001. – V. 119. – P. 8–21.
14. **Hirsh, J.** Guide to anticoagulant therapy. A statement for healthcare professionals from the American heart association / Anand D. Hirsh, J. L. Halperin, V. Fuster // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 2994–3013.

15. **Fihn, S. D.** Risk factor for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study / S. D. Fihn, M. McDonnel, D. Martin // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – V. 118. – P. 511–520.
- 

***Искендеров Бахрам Гусейнович***

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра терапии, кардиологии  
и функциональной диагностики,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей

E-mail: iskenderovbg@mail.ru

***Iskenderov Bakhram Guseynovich***

Doctor of medicine, professor,  
sub-department of therapeutics, cardiology  
and functional diagnostics, Penza state  
institute of advanced medical studies

***Васильев Денис Александрович***

ординатор, кафедра клинической  
лабораторной диагностики,  
Пензенский институт  
усовершенствования врачей

E-mail: Silent.pnz@mail.ru

***Vasilyev Denis Alexandrovich***

Attending physician, sub-department  
of clinical laboratory diagnostics, Penza  
state institute of advanced medical studies

---

УДК 616.12.007.2–61–36; 615.224+617.089

**Искендеров, Б. Г.**

**Влияние функционального состояния почек и печени на эффективность терапии варфарином у больных с протезированными механическими клапанами сердца / Б. Г. Искендеров, Д. А. Васильев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 90–98.**

УДК 616.25-002.3-036.11-036.11-089.819]-07

*В. И. Никольский, С. Н. Логинов,  
М. С. Баженов, О. А. Семисаженов*

## **ДИНАМИЧЕСКАЯ ТОРАКОСКОПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТОРАКОПОРТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ**

*Аннотация.* Представлены результаты применения лечебно-диагностических торакоскопий в лечении 166 больных с неспецифической эмпиемой плевры. Описаны методики дренирования эмпиемной полости. Разработаны показания для динамической торакоскопии и метод дренирования при помощи одного дренажа, который выполняет двойную функцию. Получены хорошие клинические результаты.

*Ключевые слова:* эмпиема плевры, торакоскопия.

*Abstract.* In article results of application medical-diagnostic thoracoscopies in treatment of 166 patients with nonspecific empyema are presented. Techniques of drainage empyemic cavity are described. Indications for dynamic thoracoscopy and a drainage method by means of one drain which carries out double function are developed. Good clinical results are received.

*Keywords:* empyema, thoracoscopy.

Лечение больных с эмпиемой плевры (ЭП) в настоящее время остается актуальным и довольно сложным процессом, что подтверждают публикации последних лет [1, 2]. ЭП чаще всего является осложнением гнойных неспецифических заболеваний легких в результате легочной деструкции. Основными патогенетическими факторами, способствующими развитию ЭП, являются функционирующий бронхоплевральный свищ и неадекватно дренируемая эмпиемная полость. Это часто заставляет прибегать к хирургической ликвидации эмпиемной полости [3, 4].

В предыдущие годы разработаны различные методы лечения, дающие неоднозначные результаты. Неадекватная санация плевральной полости приводит к формированию хронической эмпиемы плевры [5]. Частота развития осложнений зависит от объема операции. При плеврэктомии с декортикацией и резекцией легкого осложнения возникают в 13 % случаев, после реконструктивно-пластических операций – в 47 %, плевропневмонэктомии – 40,6 %, торакотомии с санацией полости эмпиемы – 17,64 %. Эффективность хирургического лечения, заканчивающегося полным выздоровлением, не превышает 83 % [6]. Возвращение пациентов к трудовой деятельности не превышает 50 %, причем к прежней – 30,4 % [7]. Это говорит о трудностях социальной реабилитации больных, перенесших операцию по поводу хронической эмпиемы плевры [8].

Летальность при деструктивных процессах в легких, осложненных эмпиемой плевры, остается высокой и колеблется по данным разных авторов от 20,4 до 40,7 % [9].

Торакоскопия как метод лечения эмпиемы плевры известна давно. Но долгое время хирурги ограничивались попытками разрушения спаек и опорожнения осумкованных полостей [10], а также дренированием плевральной

полости и установлением промывной системы для введения антибиотиков [11, 12]. В настоящее время разработаны методы торакоскопического удаления фибрина с поверхности висцеральной и париетальной плевры. Торакоскопия становится приоритетным методом в лечении эмпиемы плевры [1]. Однако особенности использования повторных торакоскопий при эмпиеме плевры недостаточно освещены в доступных литературных источниках.

**Целью** работы явилось улучшение результатов лечения больных с неспецифической эмпиемой плевры путем выполнения динамических санационных торакоскопий с применением торакопорта и дренирование плевральной полости усовершенствованным двухходовым дренажом, который выполняет двойную функцию.

### **1. Материал и методы исследования**

Проведен анализ лечения 292 пациентов с эмпиемой плевры, находившихся в отделении торакальной хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко с 2006 по 2009 г. Отмечено, что количество больных с эмпиемой плевры ежегодно увеличивается.

С ростом заболеваемости соответственно количество выполненных торакоскопий по годам возросло и в общей сложности составило 166.

Соотношение больных по полу: 74 % мужчины, 26 % женщины. У обследованных больных эмпиема плевры чаще наблюдалась справа (58 %).

В лечении 166 больных эмпиемой плевры применена лечебно-диагностическая торакоскопия (ТС), в том числе 46 пациентам выполнена динамическая лечебно-диагностическая торакоскопия (ДТС) с применением торакопорта. Остальным 126 больным проводилось традиционное лечение пункциями и дренированием плевральной полости (табл. 1).

Таблица 1

Количество больных с ЭП и методы их лечения

Виды оперативных вмешательств	2006 г.	2007 г.	2008 г.	Всего	
				Абс.	%
ТС	40	38	42	120	41,1
ДТС	10	17	19	46	15,7
Дренирование плевральной полости и пункционный метод лечения	60	45	21	126	43,2
Итого	110	100	82	292	100

Под динамической торакоскопией будем подразумевать повторную лечебно-диагностическую торакоскопию, выполняемую в отсроченном порядке на основании определенных показаний. С 2008 г. для этих целей используется порт – дренаж, который представляет собой изделие одноразового назначения, позволяющий проводить динамическую торакоскопию, а после извлечения оптической трубки – дренирование плевральной полости (патент на изобретение № 2310407).

Для выполнения динамической торакоскопии с применением торакопорта нами были выработаны следующие показания:

– клиническая картина (отсутствие признаков снижения интоксикации и высокий уровень экссудации из плевральной полости);

- лабораторные показатели (нарастание уровня маркеров воспаления в крови без тенденции к снижению);
- рентгенологическая картина (сохраняющийся гидропневмоторакс, признаки осумкования жидкости в плевральной полости);
- эндоскопическая картина при предыдущей торакоскопии (выраженность воспалительной реакции плевры, прогнозируемый риск внутриплевральных осложнений).

Повторные динамические торакоскопии выполнены 46 больным – две торакоскопии выполнены 24 пациентам (53 %); три динамических торакоскопии выполнены 14 пациентам (30 %); более трех динамических торакоскопий выполнены восьми пациентам (17 %).

Интервалы в выполнении динамической торакоскопии составляли 5–7 суток. При повторных торакокопиях устраняли дислокацию дренажей, оценивали состояние висцеральной и париетальной плевры, осуществляли биопсию плевры для морфологического мониторинга динамики воспалительного процесса, выявляли раннюю стадию формирования внутриплевральных осложнений и их коррекцию.

Техника выполнения динамической торакоскопии: после верификации диагноза и рентгенологического обследования больного (рентгенография органов грудной клетки и компьютерная томография органов грудной клетки), вводили силиконовый порт-дренаж диаметром 10 мм и через него оптическую трубку. Затем под контролем торакоскопа дополнительно устанавливали один либо два манипулятора. Выполняли санацию плевральной полости, разрушали рыхлые спайки, удаляли наложения фибрина. При наличии шварты на легком, которая препятствует полному расправлению, осуществляли частичную декорткацию легкого и частичную плеврэктомию. Заканчивали операцию дренированием плевральной полости под контролем эндоскопа двумя стандартными силиконовыми дренажами с внутренним диаметром 8 мм, устанавливая их через порт-дренаж, который сохраняли для выполнения повторных динамических торакоскопий.

При наличии большой полости (после пневмонэктомии по поводу гнойно-деструктивного процесса в легком) дренирование осуществляли одним дренажом с надувным баллоном на рабочем конце, который выполнял функцию двух дренажей. Это достигалось тем, что вводили дренаж (двухходовой катетер) в плевральную полость по верхнему краю ребра с помощью троакара в четвертом межреберье по средней подмышечной линии. При отсутствии воздуха в воздушном баллоне двухходового катетера конец дренажа с металлическим грузом опускался на дно плевральной полости, и по нему удаляли гнойное содержимое. Затем в плевральную полость вводили раствор антисептика, после чего нагнетали воздух в резиновый баллон через второй канал двухходового катетера, что заставляло «всплыть» дренаж над антисептиком; через первый канал двухходового катетера удаляли воздух из плевральной полости.

В устройстве для фракционного дренирования плевральной полости, содержащем катетер с двумя трубками, в эвакуационной трубке выполнено отверстие. Трубка для введения воздуха оканчивается воздушным баллоном, а на конце катетера установлен металлический груз массой 2,5–2,7 г (масса груза вычислена экспериментальным методом: если вес металлического груза

будет меньше 2,5 г, дренаж не погрузится в гнойное содержимое плевральной полости; если масса груза будет больше 2,7 г, дренаж не поднимется над уровнем гнойного содержимого плевральной полости).

Закрепление на конце эвакуационной трубки металлического груза позволяет утонуть дренажу в гнойном содержимом в плевральной полости и удалить его через отверстие в дренаже с последующим введением в плевральную полость антисептического раствора. При раздувании резинового баллона катетера воздухом дренаж всплывает над раствором, тем самым позволяя эвакуировать воздух и сохранить длительную экспозицию антисептика.

На рис. 1 схематически изображен общий вид устройства для фракционного дренирования плевральной полости в момент удаления жидкости из плевральной полости. Устройство содержит:

- 1 – двухходовой катетер;
- 2 – трубку для накачки воздуха;
- 3 – эвакуационную трубку;
- 4 – воздушный баллон;
- 5 – металлический груз (титан, массой 2,5–2,7 г);
- 6 – отверстие в дренаже, через которое эвакуируется гнойное содержимое и вводится антисептик.

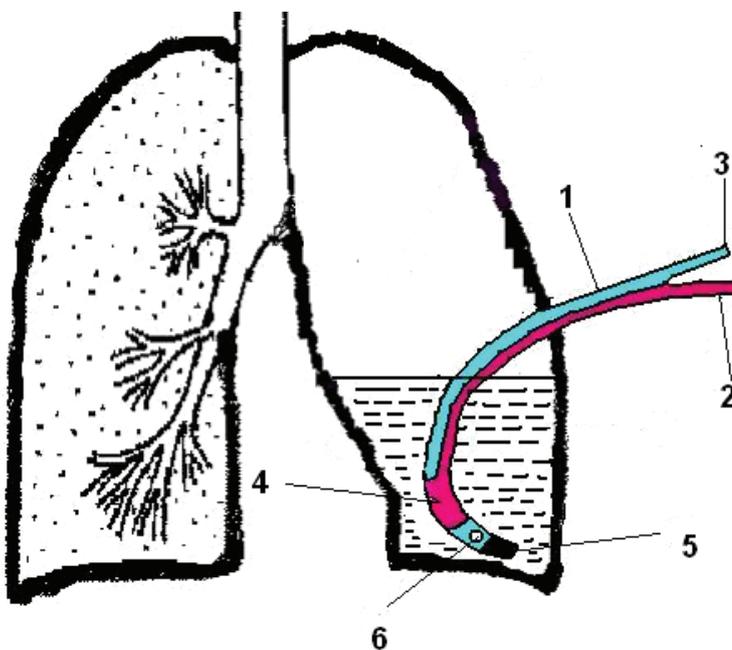


Рис. 1

Способ фракционного дренирования плевральной полости осуществляют следующим образом. Для удаления гнойного содержимого из плевральной полости при отсутствии воздуха в воздушном баллоне 4 двухходового катетера 1, под весом металлического груза 5 катетер 1 опускается на дно плевральной полости, после чего удаляется гнойное содержимое через отверстие в дренаже 6 по первому каналу эвакуационной трубки 3, затем через этот же первый канал эвакуационной трубки 3 вводится антисептик.

На рис. 2 схематически изображен общий вид устройства для фракционного дренирования плевральной полости в момент удаления воздуха из плевральной полости.

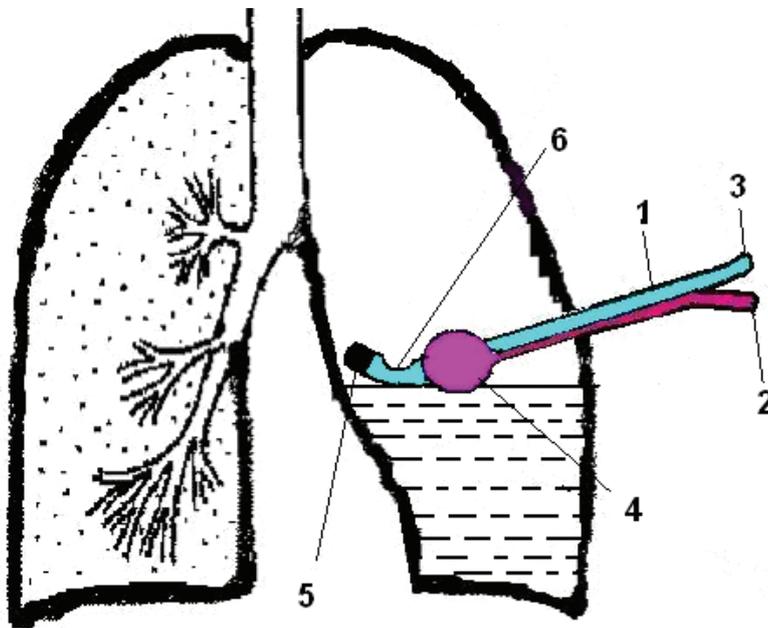


Рис. 2

Для удаления остаточного воздуха из плевральной полости по второму каналу эвакуационной трубки 3 вводится воздух в воздушный баллон 4 двухходового катетера 1 (объемом 15 см<sup>3</sup>), и катетер поднимается над уровнем антисептика в плевральной полости. После этого удаляется остаточный воздух плевральной полости через первый канал эвакуационной трубки 3 двухходового катетера 1.

Динамическая торакокопия с применением торакопорта позволила: адекватно устанавливать дренажи в плевральной полости; выявлять и предотвращать осумкования жидкости; выполнять в динамике визуальный и морфологический контроль за воспалительным процессом в плевральной полости; осуществлять своевременную диагностику внутриплевральных осложнений (кровотечение, формирование свищей, продолженная деструкция легочной ткани).

## 2. Результаты и обсуждение

Осложнения в виде внутриплевральных кровотечений возникло у пяти больных, что потребовало выполнения повторных эндоскопических вмешательств с коагуляцией источника кровотечения. Следует отметить, что при выполнении динамической торакокопии кровотечение возникло только в одном случае. Флегмона грудной стенки развилась у пяти пациентов, в двух случаях – после динамической торакокопии. Флегмоны грудной стенки вскрывали, санировали, в последующем накладывали вторичные швы. Все пациенты выписаны с выздоровлением (табл. 2).

Таблица 2

Осложнения, возникшие при выполнении торакоскопии

Виды лечения	Количество операций	Осложнения					
		Кровотечения		Флегмона грудной клетки		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ТС	120	4	3,3	3	2,5	7	5,8
ДТС	46	1	2,1	2	4,3	3	6,5
Итого	166	5	3,0	5	3,0	10	6,0

Общая летальность при эмпиеме плевры составила 7,2 %, из них 4,1 % больных, которым выполнена обычная торакоскопия, 0,7 % больных с применением динамических торакоскопий. Умерло семь больных (2,4 %), которым проводилось дренирование плевральной полости или пункционный метод лечения эмпиемы плевры (табл. 3).

Таблица 3

Летальность при эмпиеме плевры

Виды лечения	Всего больных	Умерло	
		Абс.	%
ТС	120	12	4,1
ДТС	46	2	0,7
Пункции и дренирование плевральной полости	126	7	2,4
Итого	292	21	7,2

**Выводы**

1. Накопленный нами опыт свидетельствует о перспективности использования повторных лечебно-диагностических торакоскопий в лечении неспецифической эмпиемы плевры с применением силиконовых порт-дренажей, позволяющих свести к минимуму травматичность оперативных эндоскопических вмешательств.

2. Методика дренирования плевральной полости одним двухходовым дренажом дает возможность более длительной экспозиции антисептика в плевральной полости, что способствует эффективному купированию явления интоксикации.

3. Динамическая торакоскопия с применением торакопорта при осложненном течении эмпиемы плевры у наиболее тяжелых больных позволяет снизить летальность с 4,1 до 0,7 %.

**Список литературы**

1. **Баландина, И. А.** Использование торакоскопии в лечении ограниченных острых эмпием плевры / И. А. Баландина, Д. Г. Амарантов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 2. – С. 38–41.
2. **Лукомский, Г. И.** Аспирационно-промывная система (АПС) с программным устройством в лечении эмпием плевры / Г. И. Лукомский, О. О. Ясногородский, З. Л. Симкин // Грудная хирургия. – 1987. – № 5. – С. 69–71.
3. **Ясногородский, О. О.** Видеоторакоскопия в комплексном лечении неспецифической эмпиемы плевры / О. О. Ясногородский, А. М. Шулушко, Н. А. Саакян // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 6. – С. 46–48.

4. **Цеймах, Е. А.** Лечение эмпием плевры. Часть III. Оперативные методы лечения / Е. А. Цеймах, Левин А. В., Зимонин П. Е. и др. // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 5 (178). – С. 110–116.
5. **Долецкий, С. Я.** Торакоскопия при пиопневмотораксе у детей / С. Я. Долецкий, А. А. Овчинников, В. Г. Гельдт // Грудная хирургия. – 1973. – № 3. – С. 33.
6. **Седов, В. И.** Применение криоплазменно-антиферментного комплекса в лечении посттравматической эмпиемы плевры / В. И. Седов, С. С. Носов, Е. А. Цеймах [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2004. – № 1. – С. 44–46.
7. **Левашов, Ю. Н.** Отдаленные результаты хирургического лечения острых и хронических неспецифических заболеваний легких / Левашов Ю. Н. // Сборник науч. трудов. – Ленинград, 1986. – 148 с.
8. **Богущ, Л. К.** Хирургическое лечение туберкулеза легких / Л. К. Богущ. – М.: Медицина, 1979. – С. 296.
9. **Лукомский, Г. И.** Выбор раствора для промывания полости неспецифической эмпиемы / Г. И. Лукомский, В. Д. Герасимова // Грудная хирургия. – 1984. – № 4. – С. 69–71.
10. **Литман, И.** Оперативная хирургия / И. Литман. – Будапешт, 1982. – С. 103.
11. **Перельман, М. И.** Хирургия хронических эмпием плевры / М. И. Перельман, Т. В. Эпштейн, Г. П. Амбатьелло [и др.] // Грудная хирургия. – 1987. – № 3. – С. 27–31.
12. **Наумов, В. Н.** Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с хронической эмпиемой плевры / В. Н. Наумов, И. В. Огай, А. Е. Сиваков, Б. В. Дадабаев // Проблемы туберкулеза. – 1990. – № 4. – С. 44–49.

**Никольский Валерий Исаакович**

доктор медицинских наук, профессор,  
кафедра хирургии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет

E-mail: pmisyrg@gmail.ru

**Nikolsky Valery Isaakovich**

Doctor of medicine, professor,  
sub-department of surgery, medical  
institute, Penza state university

**Логинов Сергей Николаевич**

аспирант, Медицинский институт,  
Пензенский государственный  
университет

E-mail: loginovsn37@mail.ru

**Loginov Sergey Nikolaevich**

Postgraduate student, medical institute,  
Penza state university

**Баженов Максим Сергеевич**

кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра хирургии, Медицинский  
институт, Пензенский государственный  
университет

E-mail: macsim-bazhenov@yandex.ru

**Bazhenov Maxim Sergeevich**

Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of surgery, medical  
institute, Penza state university

**Семисаженов Олег Анатольевич**

хирург, отделение торакальной  
хирургии, Пензенская областная  
клиническая больница  
им. Н. Н. Бурденко

E-mail: semisazhgonov@rambler.ru

**Semisazhenov Oleg Anatolyevich**

Surgeon, chest surgery unit,  
Penza regional clinical hospital  
named after N. N. Burdenko

УДК 616.25-002.3-036.11-036.11-089.819]-07

**Никольский, В. И.**

**Динамическая торакоскопия с применением торакопорта в лечении больных с неспецифической эмпиемой плевры / В. И. Никольский, С. Н. Логинов, М. С. Баженов, О. А. Семисаженков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 99–106.**

## ПРИМЕНЕНИЕ РАДОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

*Аннотация.* Обследовано 232 больных (140 женщин и 92 мужчины, возраст –  $54,7 \pm 14,1$  года) коксартрозом и гонартрозом. Больные были разделены на две группы, одна из которых ( $n = 114$ ) получала лечение радоновыми ваннами, другая ( $n = 118$ ) – посещала искусственный радоновый эманаторий. Анализ эффективности лечения проводился по следующим критериям: оценка боли в покое и движении по шкале «ВАШ», индексам Лекена и WOMAC. Эффективность лечения была существенно выше в группе больных, посещавших радоновый эманаторий, что дает основание шире использовать его в комплексной терапии больных коксартрозом и гонартрозом.

*Ключевые слова:* остеоартроз, радоновые ванны, радоновый эманаторий.

*Abstract.* 232 patients (140 females and 92 males, mean age –  $54,7 \pm 14,1$  years) with coxarthrosis and gonarthrosis were studied. Patients were divided into two groups: first group ( $n = 114$ ) was treated radon baths, second group received radon emanatorium. Criteria of estimate were «VAS» score, Lecen index and WOMAC index. Treatment with radon emanatorium was more effective than treatment with radon baths.

*Keywords:* osteoarthritis, radon baths, radon emanatorium.

Остеоартроз – распространенное заболевание суставов, клинически определяющееся более чем у 10 % населения земного шара. По данным ревматологов на долю этого заболевания приходится до 70 % в структуре ревматических болезней [1], при этом крайне актуальна проблема недостаточной эффективности терапии.

Радонотерапия – один из часто применяемых для лечения больных остеоартрозом методов физиотерапии и курортологии. При этом в России в связи с отсутствием природных радоновых эманаториев применяются радоновые ванны. Ранее нами разработан и запатентован искусственный радоновый эманаторий [2]. Целью настоящей работы явилось изучение эффективности двух видов радонотерапии – водных радоновых ванн и радонового эманатория в лечении больных коксартрозом и гонартрозом.

### Материал и методы исследования

Исследование проведено у 232 больных коксартрозом и гонартрозом. Среди пациентов было 140 (60,3 %) женщин и 92 (39,7 %) мужчины, средний возраст пациентов составил  $54,7 \pm 14,1$  года. Длительность клинических проявлений заболевания составила  $9,3 \pm 6,5$  лет.

В исследование включались пациенты с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов, удовлетворяющие диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов [3], имеющие I–III стадии заболевания по классификации Kellgren-Lawrence [4] и нуждающиеся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Критериями исключения являлись наличие противопоказаний для радонотерапии [5] и применение для лечения хондропротекторов.

Анализ эффективности лечения проводился по следующим критериям: оценка боли в покое и движении по шкале «ВАШ», индексам Лекена и WOMAC.

В зависимости от вида проводимой терапии больные случайным образом были распределены на две группы:

I группа – 114 больных остеоартрозом, которые получали лечение НПВП и водные радоновые ванны (активность радона в воде 3000 Бк/л, температура воды 35–37 °С, продолжительность процедуры 15 мин, 10–12 процедур на курс ежедневно или через день).

II группа – 118 больных остеоартрозом, которые получали лечение НПВП и посещение радонового эманатория; активность радона в воздухе 150 Бк/л, температура воздуха 35–39 °С, время пребывания 60 мин, от 10 до 12 посещений на курс 2–3 раза в неделю).

Из НПВП больные принимали диклофенак в дозе 100 мг/сут или найз – 200 мг/сут, длительность терапии до начала радонотерапии не менее 14 дней. В дальнейшем на фоне радонотерапии НПВП использовались по мере необходимости – в зависимости от выраженности болевого синдрома в разных дозах и с различной длительностью.

Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, основным клинико-лабораторным показателям и рентгенологическим данным, характеризующим тяжесть заболевания.

Клиническая характеристика больных до начала лечения представлена в табл. 1.

Таблица 1  
Клиническая характеристика больных до начала радонотерапии

Признак	I группа (n = 114)	II группа (n = 118)
Женщины (n, %)	70 (61,4)	70 (59,3)
Мужчины (n, %)	44 (38,6)	48 (40,7)
Возраст, лет	55,2	54,3
Длительность ОА, лет	9,1	9,4
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,3	32,4
Гонартроз (n, %)	87 (76,3)	88 (74,6)
Коксартроз (n, %)	27 (23,7)	30 (25,4)
Рентгенологическая стадия гонартроза по Келлгрену – Лоуренс,	87	88
I стадия (n, %)	12 (13,8)	14 (15,9)
II стадия (n, %)	53 (60,9)	52 (59,1)
III стадия (n, %)	22 (25,3)	22 (25,0)
Рентгенологическая стадия коксартроза по Келлгрену – Лоуренс, n	27	30
I стадия (n, %)	7 (26,0)	9 (30,0)
II стадия (n, %)	10 (37,0)	11 (36,7)
III стадия (n, %)	10 (37,0)	10 (33,3)
Боль в покое по «ВАШ», мм	55,7 ± 18,6	54,5 ± 16,4
Боль в движении по «ВАШ», мм	81,4 ± 21,3	82,3 ± 17,1
Индекс WOMAC, баллы	188,52 ± 38,1	187,68 ± 34,8
Индекс Лекена, баллы	18,9 ± 3,4	19,5 ± 3,7

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows 6.0. Достоверность различий между параметрами определяли при нормальном распределении параметров по  $t$  критерию Стьюдента для несвязанных переменных или Mann-Whitney U test, если распределение отличалось от нормального. Для сравнения двух групп по качественному признаку использовали  $\chi^2$  Пирсона. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительная эффективность двух методов радонотерапии у больных остеоартрозом по сравнению с исходным состоянием по субъективной оценке больных представлена на рис. 1.

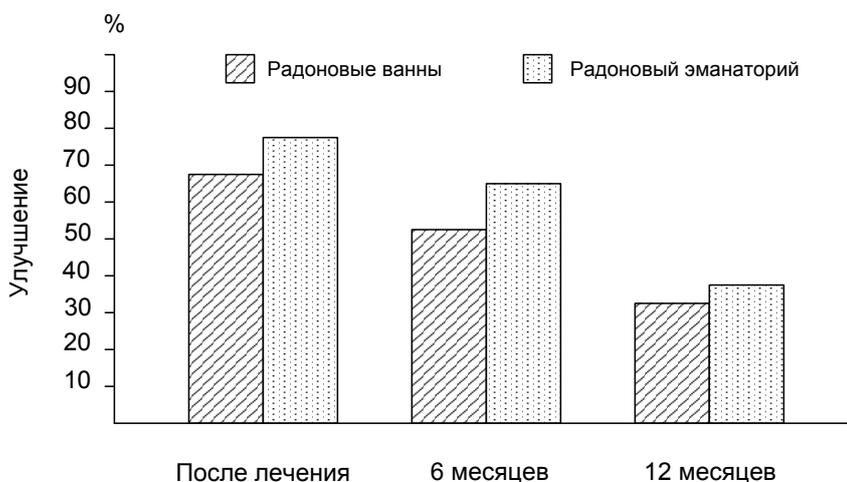


Рис. 1. Сравнительная эффективность радоновых ванн и радонового эманатория (субъективная оценка пациентов)

**Примечание.** Различия между группами статистически недостоверно ( $p > 0,05$ ).

Непосредственно после радонотерапии 66,7 % пациентов, принимавших водные радоновые ванны, отметили улучшение состояния. Среди пациентов, посещавших радоновый эманаторий, 78,0 % считали, что их состояние улучшилось.

Через шесть месяцев после лечения число пациентов I группы, отмечавших улучшение, снизилось до 51,8 %; среди пациентов, посещавших эманаторий, – до 64,4 %.

Через 12 месяцев 30,7 % больных, принимавших водные радоновые ванны, отметили улучшение состояния, среди посещавших эманаторий улучшение отметили 37,3 % больных.

Динамика клинических показателей представлена на рис. 2.

Снижение болевого синдрома более значительным было у пациентов, посещавших эманаторий, о чем свидетельствуют показатели «ВАШ» боли в покое и при движении. Разница в снижении индексов Лекена и WOMAC среди пациентов I и II групп была не столь значительной, однако и эти пока-

затели были достоверно лучше непосредственно сразу после лечения у пациентов, посещавших радоновый эманаторий. Разница в эффективности терапии между двумя группами больных сохранялась на протяжении шести и 12 месяцев наблюдения по шкале боли («ВАШ»).

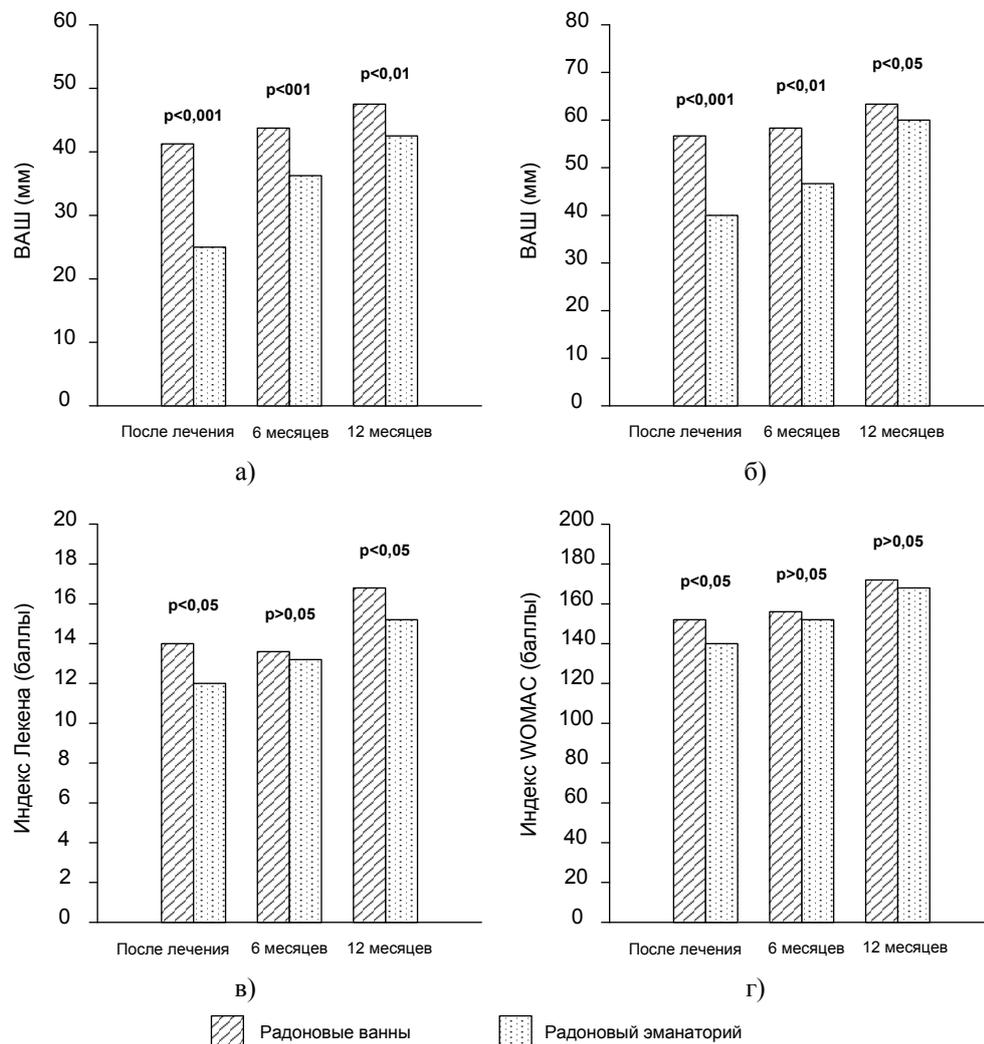


Рис. 2. Динамика боли в покое («ВАШ, мм) (а); динамика боли в движении («ВАШ», мм) (б); динамика индекса Лекена (баллы) (в); динамика индекса WOMAC (баллы) (г)

### Заключение

Таким образом, применение радонового эманатория в комплексном лечении больных коксартрозом и гонартрозом более эффективно, чем применение водных радоновых ванн, что проявляется в более выраженном снижении болевого синдрома и улучшении функции пораженных суставов.

### Список литературы

1. **Насонова, В. А.** Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994–1998 гг.) / В. А. На-

- сонова, О. М. Фоломеева, В. Н. Амирджанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2000. – V. 2. – P. 4-12.
2. **Панов, С. В.** О создании управляемого радонового эманатория / С. В. Панов, И. И. Гусаров, А. Н. Разумов [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 2006. – № 5. – С. 35–38.
  3. **Altman, R. D.** Criteria for classification of clinical osteoarthritis / R. D. Altman // Rheum. – 1991. – V. 18. P. 10–12.
  4. **Kellgren, J. H.** Radiological assessment of osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. – 1957. – V. 16. – P. 494–501.
  5. **Гусаров, И. И.** Радонотерапия / И. И. Гусаров. – М. : Медицина, 2000. – 200 с.

---

**Панов Сергей Валерьевич**

директор пансионата «Радон»,  
соискатель, кафедра терапии  
и профессиональных болезней,  
Ульяновский государственный  
университет

E-mail: spanov@list.ru

**Panov Sergey Valeryevich**

Director of “Radon” boarding house,  
applicant, sub-department of therapeutics  
and occupational diseases, Ulyanovsk  
state university

**Шутов Александр Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой терапии  
и профессиональных болезней,  
Медицинский факультет, Ульяновский  
государственный университет

E-mail: amshu@mail.ru

**Shutov Alexander Mikhaylovich**

Doctor of medicine, professor,  
head of sub-department of therapeutics  
and occupational diseases, medical  
department, Ulyanovsk state university

---

УДК 616.72

**Панов, С. В.**

**Применение радонотерапии в комплексном лечении больных остеоартрозом** / С. В. Панов, А. В. Шутов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 107–111.

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*Аннотация.* Микоплазменная инфекция у женщин репродуктивного возраста в 30 % случаев проявляется воспалительной болезнью шейки матки, ведет к изменениям иммунной защиты и создает фон для развития эпителиальных дисплазий. Для микоплазменного поражения шейки матки характерны дистрофические изменения клеток эпителия: цитоллиз, кариолизис, кариорексис, кариопикноз, увеличение размера ядер и нарушение структуры хроматина. Иммунные нарушения при микоплазмозе проявляются гипергаммаглобулинемией, увеличением циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, увеличением во влагалищной жидкости трансферрина и IgM, при уменьшении C3 – комплемента и преальбумина.

*Ключевые слова:* патология шейки матки, иммунитет, микоплазмоз.

*Abstract.* Mycoplasmosis infection at women of reproductive age is shown by inflammatory illness of a neck of a uterus in 30 % of cases. It conducts to changes of immune protection and creates a background for development of epithelial dysplasias. Mycoplasmosis defeat of a neck of a uterus is characterised by such dystrophic changes of epithelium cages as cytolysis, cariolysis, cariorexis, cariopycnosis, increase in the size of kernels and chromatin's structure damage. Immune infringements at a mycoplasmosis are shown by  $\gamma$ -globulini increase in blood, Circulating immune complexes increase in blood whey, transferritin and IgM increase in a vaginal liquid, at reduction C3 – increase of complement and prealbumini.

*Keywords:* the Pathology of a neck of a uterus, immunity, a mycoplasmosis.

### **Введение**

Известно, что инфекции, передаваемые половым путем, оказывают негативное влияние на состояние эпителия шейки матки, создавая неблагоприятный фон для развития предрака эктоцервикса [1–3]. При этом вопросы влияния генитального микоплазмоза на шейку матки широко дискутируются в литературе [4, 5]. Вместе с тем единого мнения по поводу степени влияния микоплазм на систему местного иммунитета и развитие предраковых изменений шейки матки до настоящего времени нет. Поскольку микоплазменная инфекция является широко распространенным заболеванием, исследования, направленные на определение механизмов и этапов развития диспластических состояний шейки матки у женщин с микоплазмозом, приобретают особую актуальность [6].

**Цель исследования:** выявить особенности клинико-морфологических и иммунологических проявлений микоплазменной инфекции у женщин с патологией шейки матки.

### **Материал и методы исследования**

Было проведено обследование 196 женщин репродуктивного возраста, из которых 114 страдали генитальным микоплазмозом (основная группа)

у 82 пациенток не было выявлено урогенитальной инфекции (группа сравнения). Эти женщины обследовались и получали лечение в Городской поликлинике № 225 УЗЮВАО, г. Москва. Выделенные группы женщин были сопоставимы по возрасту и медико-социальным параметрам, различаясь только по наличию микоплазменной инфекции.

Исследовались жалобы, определен характер вагинальной жидкости и оценен ее микробиоциноз, проведено кольпоскопическое исследование, оценена цитоморфологическая характеристика шейки матки и по показаниям проведено гистологическое исследование биоптатов шейки матки. Изучено состояние местного, гуморального и клеточного иммунитета.

Осмотр влагалищной части шейки матки проводился на бинокулярном кольпоскопе фирмы «OLYMPUS-OSC-2» (Япония).

Микроскопические методы исследования включали световую и люминесцентную микроскопию полученного материала. Для обнаружения микоплазм и уреаплазм препараты обрабатывали моноклональными иммунофлюоресцентными диагностикумами УреаМоноСкрин (СП Ниармедик, Москва) и «УреаСкрин» (АОЗТ ЛАБдиагностика, Россия).

Отбор, доставку и изучение клинического материала для бактериологического исследования проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Зуева Л. П. и соавт., 1995, Кочеровец В. И. и соавт., 1996).

ПЦР-анализ клинического образца состоял из трех основных этапов: пробоподготовка, амплификация специфического фрагмента ДНК *M. urealítica* при помощи циклической элонгации специфичных для ДНК *M. urealítica* праймеров термостабильной ДНК-полимеразой и регистрация результатов.

Иммунологические исследования включали в себя:

1) идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций в крови с помощью моноклональных антител с их поверхностными дифференцированными антигенами (CD3, CD4, CD8, CD16);

2) определение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов крови по их способности поглощать частицы полистерольного латекса;

3) оценку содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, G, М методом радиальной иммунодиффузии;

4) определение уровня циркулирующих иммунных комплексов при осаждении полиэтиленгликолем; для оценки местного иммунитета влагалища в вагинальной жидкости определяли содержание IgA, M, G, SIgA.

Статистическая обработка представленных данных произведена на персональном компьютере IBM PC/AT – Pentium IV в среде Windows XP с применением пакета компьютерных программ и электронных таблиц (Excel, Open Access) с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ клинических проявлений заболевания свидетельствовал о том, что бессимптомное течение генитального микоплазмоза (жалобы отсутствуют) было у 45,6 % женщин основной группы. У остальных пациенток микоплазмоз сопровождался неспецифическими жалобами, характерными для проявлений воспалительного процесса гениталий. Большинство пациенток указывали на такие проявления, как обильные гнойные или серозно-гнойные (бели) выделения, дискомфортные ощущения, зуд и жжение во вла-

галище и дизурические расстройства (ложные позывы к мочеиспусканию, учащенное, болезненное мочеиспускание, боли в области мочевого пузыря).

Часть женщин отмечала расстройства менструального цикла, которое в основном проявлялось дисменореей 4,2 %. У 10,5 % пациенток основной группы было выявлено первичное (25 %) и вторичное (75 %) бесплодие.

Проведенная кольпоскопия свидетельствовала о том, что нормальные кольпоскопические картины (оригинальный сквамозный эпителий, цилиндрический эпителий, нормальная зона трансформации) выявлялись у 21,1 % женщин в основной группе и высоко достоверно чаще у 63,4 % пациенток в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Аномальные кольпоскопические картины в зоне трансформации и за пределами зоны трансформации (ацетобелый эпителий, плоский, микропапиллярный, пунктация нежная и грубая, мозаика нежная и грубая, лейкоплакия тонкая и толстая, йоднегативная зона, атипические сосуды), были характерны для 39,4 % обследованных основной группы и достоверно реже у 15,8 % группы сравнения соответственно ( $p < 0,001$ ).

Кольпоскопическая картина с подозрением на инвазивную карциному выявлена у трех (5,7 %) обследованных основной и только у одной (1,2 %) женщины в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Проведенные цитологические исследования показали, что у 57,06 % женщин с микоплазменной инфекцией и у 78,0 % пациенток группы сравнения мазки были полноценными ( $p < 0,001$ ). У 28,1 % женщин в основной против 15,8 % в группе сравнения цитологическая оценка была возможна, но ограничена ( $p < 0,05$ ). У 14,9 и 6,1 % женщин полученный для исследования материал был неполноценным, что требовало проведения повторного цитологического исследования ( $p < 0,05$ ).

Цитологическая картина в пределах нормы выявлена у 55,2 % пациенток с урогенитальным микоплазмозом и у 76,8 % пациенток без урогенитальной инфекции ( $p < 0,001$ ). Умеренные изменения клеток эпителия были характерны для 24,5 % женщин основной и 13,4 % пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Значительные изменения клеток эпителия были выявлены у 20,1 % пациенток основной и 7,3 % женщин группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

Достоверное увеличение заключений «Значительные изменения клеток эпителия» и «Умеренные изменения клеток эпителия» в основной группе по сравнению с группой сравнения, по-видимому, объясняется большим количеством кольпитов и хронических эндоцервицитов, вызывающих выраженные изменения эпителиальных клеток шейки матки, что затрудняет цитологическую диагностику.

Распределение женщин, страдающих урогенитальным микоплазмозом по типу цитологических картин по Папаниколау, показало, что цитограммы I типа по Папаниколау – «Цитограмма без особенностей» (наличие клеток многослойного сквамозного и железистого эпителия, морфологические особенности которого соответствуют возрасту обследуемой здоровой женщины) выявлены у 18,4 % пациенток в основной и больше половины (75,6 %) у группы сравнения ( $p < 0,001$ ).

При воспалительном типе мазка морфологически наблюдались дегенеративные, экссудативные и репаративные изменения.

Дегенеративные изменения проявлялись повреждением и дистрофическими изменениями клеток эпителия: цитолизом, кариолизисом, кариорекси-

сом, кариопикнозом, увеличением размера ядер, нарушением структуры хроматина.

Экссудативные изменения характеризовались появлением клеточных элементов воспаления, таких как нейтрофильные гранулоциты, эозинофильные гранулоциты, гистиоциты, макрофаги, лимфоидные клетки, плазматические клетки.

Репаративные изменения характеризовались увеличением ядер эпителиальных клеток, укрупнением ядрышек. Как правило, клетки лежали в скоплениях, но без наслоения друг на друга. Иногда встречались единичные фибробласты, эндотелиоциты в скоплениях при образовании капилляров в грануляциях.

III тип цитологических мазков (наличие в цитограмме изменений эпителия, соответствующих предопухоловому состоянию шейки матки) был выявлен у 14,9 % женщин в основной и у 3,6 % в группе сравнения соответственно ( $p < 0,01$ ). Из них цитологическая картина, соответствующая умеренному предопухоловому состоянию, выявлена у 7,8 % женщин с урогенитальным микоплазмозом и у 2,4 % обследованных без микоплазменной инфекции ( $p > 0,05$ ). Тяжелая дисплазия IIIb степени цитологически определена у 7,0 % женщин основной и у одной 1,2 % пациенток в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

При выявлении выраженности диспластических изменений эпителия шейки матки учитывалась совокупность следующих признаков: способность эпителиальных клеток к дифференцировке, выраженность клеточной атипии, ослабление межклеточных связей.

У 7,0 % в основной группе и у 1,2 % в цитологической картине выявлялись изменения, дающие основание заподозрить рак («Подозрение на рак»), что при дальнейшем гистологическом исследовании не подтвердилось. V тип цитологической картины (рак шейки матки) выявлен у 1,7 % обследованных основной группы, в группе сравнения таких пациенток выявлено не было. VI тип – цитограммы, не укладывающиеся в рамки вышеуказанных цитологических типов («Неполноценность мазка»), – определен у 14,9 % в основной и у 6,1 % женщин в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

У всех женщин с выявленными кольпоскопическими и цитологическими изменениями эпителия шейки матки было проведено гистологическое изучение биоптатов шейки матки.

Проведенные гистологические исследования эпителия шейки матки показали, что плоскоклеточная метаплазия выявлена у 4,3 % пациенток основной группы и у 1,2 % в группе сравнения; полипы шейки матки – у 5,2 и 2,4 % женщин соответственно. Железистая гиперплазия была характерна для 13,1 % обследованных, страдающих генитальным микоплазмозом, и для 6,1 % группы сравнения. Обращает на себя внимание достоверно большее число слабо выраженной дисплазии шейки матки у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, – 7,8 %, в группе сравнения выявлено 2,4 % случаев.

В гистологических препаратах при дисплазиях наблюдалось утолщение плоского эпителия за счет пролиферации и укрупнения клеток базального и шиповатого слоев. На поверхности обычно располагался слой клеток, сохранивших нормальное строение, в котором почти не встречались фигуры деления. Относительная дифференцировка клеток шиповатого и поверхностного слоев создавала видимость комплексности, т.е. правильного чередования слоев эпителиального пласта.

Также отмечалась умеренная пролиферация клеток базального и парабазального слоев эпителиального пласта. Клетки вышележащих слоев сохранили нормальное строение и полярность расположения. Фигуры митозов сохранили нормальный вид и находились лишь в нижней половине эпителиального пласта. Ядерно-цитоплазматическое соотношение сохранилось в объеме, характерном для данного слоя эпителия. Эпителиальные клетки верхнего отдела имели вид зрелых и дифференцированных.

В 2,6 % биоптатов пациенток основной группы были выявлены пролиферирующие клетки с нарушением дифференцировки, которые занимали нижнюю половину эпителиального слоя – умеренная дисплазия.

Умеренная дисплазия отличалась нарастанием митотических делений клеток, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения. Верхние слои эпителиального пласта сохраняют стратификацию. При использовании ШИК-реакции гликоген определяется в небольшом количестве, только в верхних слоях многослойного плоского эпителия.

При резко выраженной дисплазии (CIN III) в 1,7 % препаратов у пациенток, страдающих генитальной микоплазменной инфекцией, наблюдалась дисконфлексация глубоких слоев эпителия.

Непосредственно на базальной мембране располагались крупные светлые полиморфные клетки с крупными светлыми тесно расположенными ядрами и относительно узким ободком цитоплазмы. Контуров ядер были не ровные, в них определялось много фигур деления и многочисленные ядрышки. Местами между ними на базальной мембране определялись клетки базального типа с вытянутыми гиперхромными ядрами.

При всех степенях дисплазии отмечено разобщение аргирофильных волокон, составляющих базальную мембрану, и ее разволокнение. Эти изменения были наиболее выражены при наличии акантоза и склонности акантотических тяжей к погружению в подэпителиальную ткань.

В подлежащей ткани обнаружено неравномерное набухание коллагеновых волокон, их фрагментация и беспорядочное расположение, увеличение межклеточного вещества. В строме вблизи мембраны увеличивалось количество капилляров с расширенными просветами. Под базальной мембраной выявлялись лаброциты (тучные клетки) – 3–5 в поле зрения.

В основной группе был также выявлен один (0,8 %) случай карциномы *in situ*.

Полученные кольпоскопические, цитологические и гистологические заключения позволили распределить выявленные изменения эпителия шейки матки по нозологическим формам согласно клинко-морфологической классификации состояний шейки матки (ВОЗ X, 1995).

Анализируя структуру патологии шейки матки в общеклиническом плане, мы определили, что достоверных различий в изучаемых группах по таким нозологиям, как эрозия и эктропион шейки матки, лейкоплакия, старый разрыв, эндометриоз шейки матки и полипы, выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, высоко достоверно чаще выявлялась воспалительная болезнь шейки матки: цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них в сравнении с обследованными группам сравнения 27,1 и 7,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Необходимо указать, что у женщин с микоплазменной инфекцией достоверно чаще выявлялись дисплазии шейки матки (12,2 %) в сопоставле-

нии с пациентками группы сравнения 3,6 % ( $p < 0,05$ ). Также у одной пациентки основной группы выявлена карцинома *in situ* шейки матки.

Следовательно, проведенные морфологические исследования эпителия шейки матки у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, показали высокую частоту воспалительной болезни шейки матки (цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них), что создает фон для развития эпителиальных дисплазий и в последующем рака шейки матки.

Нами было проведено исследование состояния клеточного, гуморального и местного иммунитета. При оценке клеточного звена иммунитета у женщин сравниваемых групп нами из общего комплекса методов оценки иммунного статуса были выбраны параметры: лейкоциты и общий пул лимфоцитов крови, относительное и абсолютное содержание зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперы/индукторы ( $CD4^+$ ), Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$  клетки), иммунорегуляторный индекс.

Было определено, что у женщин основной группы выявляется достоверное увеличение относительного содержания зрелых Т-лимфоцитов ( $CD3^+$  клеток) до 69,3 %. Анализ изменений содержания лейкоцитов и общего пула лимфоцитов не выявил различий в сравниваемых группах. Увеличение уровня содержания Т-лимфоцитов у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, сопровождалось достоверным увеличением относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов ( $CD4^+$  клетки) по сравнению с таковыми у женщин группы сравнения. Выявленные в основной группе изменения содержания  $CD4^+$  к  $CD8^+$  лимфоцитов привело к высоко достоверному ( $p < 0,001$ ) увеличению до 1,43 иммунорегуляторного индекса по сравнению с группой сравнения – 0,86, что свидетельствует о выраженной нагрузке клеточного звена иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией.

Так как необходимым условием выработки антител против большинства антигенов в организме является клеточная кооперация между Т- и В-лимфоцитами, через функционирование последних реализуется гуморальный иммунитет. Для оценки данного звена иммунной системы у женщины с генитальным микоплазмозом определялось относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ( $CD19^+$  клетки), уровень Ig A, Ig G и Ig M, а также циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Анализ состояния гуморального звена иммунитета у женщин, страдающих генитальным микоплазмозом, выявил увеличение концентрации Ig A до 2,49 г/л, что было в 1,8 раза выше, чем у женщин группы сравнения – 1,34 г/л ( $p < 0,001$ ). У этих же обследованных отмечено снижение увеличения уровня Ig G до 11,7 г/л в основной против 6,5 г/л в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). При этом относительное и абсолютное содержание В-лимфоцитов ( $CD19^+$  клетки) у изучаемых женщин достоверно не отличалось. Отмечена тенденция увеличения уровня циркулирующих иммунных комплексов (98,3 %) в основной группе.

Суммируя данные о влиянии микоплазменной инфекции на состояние гуморального иммунитета, можно отметить значительную нагрузку на гуморальное звено иммунитета, проявляющуюся гипергаммаглобулинемией и увеличением ЦИК в сыворотке крови по сравнению с женщинами, у которых не выявлялась генитальная инфекция.

Изменения в системе местного иммунитета у женщин основной группы по сравнению с пациентками группы сравнения характеризовались достоверно высокими концентрациями иммуноглобулинов класса А – 0,059 и 0,042 г/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Отмечено некоторое увеличение концентрации Ig G 0,021 и 0,018 г/л ( $p > 0,05$ ). При этом у пациенток, страдающих микоплазменной инфекцией, отмечено достоверное увеличение Ig M во влагалищной жидкости – 0,028 и 0,012 г/л ( $p < 0,01$ ).

Изменения в системе местного иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, также характеризовались увеличением во влагалищной жидкости трансферетина 0,329 г/л при уменьшении С3-комплемента 0,084 г/л и преальбумина – 0,024.

Таким образом, проведенные исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. Основным клинико-морфологическим проявлением микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста является воспалительная болезнь шейки матки (цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит с эрозией или эктропионом или без них), которая определяется у каждой третьей женщины с выявленным микоплазмозом и создает фон для развития эпителиальных дисплазий и в последующем рака шейки матки.

2. Частота диспластических процессов в шейке матки у пациенток с микоплазменной инфекцией в 3,4 раза выше, чем у женщин, не имеющих указанной инфекции, что подтверждается цитогистологическими, кольпоскопическими и микробиологическими исследованиями.

3. Клиническая манифестация микоплазменной инфекции обусловлена изменениями иммунной защиты. При этом гуморальное звено иммунитета у женщин, страдающих микоплазменной инфекцией, характеризуется гипергаммаглобулинемией и увеличением ЦИК, увеличением уровня содержания Т-лимфоцитов, имеется достоверное увеличение относительного и абсолютного содержания Т-хелперов/индукторов ( $CD4^+$  клетки). Изменения местного иммунитета проявляются достоверно высокими концентрациями Ig A, увеличением концентрации Ig G, Ig M и трансферритина во влагалищной жидкости.

#### **Список литературы**

1. **Дорохова, Е. В.** Прогностическое значение экспрессии p16INK4a, Ki67, p53, VEGF в цервикальных интраэпителиальных неоплазиях / Е. В. Дорохова, Е. В. Шпонька, В. А. Потапов // Патология шейки матки и генитальные инфекции – от теории к практике : материалы Российской научно-практической конференции. – М., 2007. – С. 25.
2. **Богдасаров, А. Ю.** Дисплазия шейки матки у женщин, проживающих в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды / А. Ю. Богдасаров // Гинекология. – 2005. – № 3. – С. 174–177.
3. **Nam Eun Ji.** The expressions of the Rb pathway in cervical intraepithelial neoplasia; predictive and prognostic significance / Nam Eun Ji, Kim Jae Wook, Kim Sang Wun, Kim Young Tae, Kim Jae Hoon, Yoon Bo Sung, Cho Nam Hoon, Kim Sunghoon // Gynecologic Oncology. – 2007. – V. 104. – № 1. – P. 207–211.
4. **Астарян, А. А.** Микоплазмы и микоплазмозы / А. А. Астарян, О. В. Козлова // Сборник научных трудов НИИ ЭМ им. Гамалеи АМН СССР. – М., 1985. – С. 31–35.
5. **Прилепская, В. Н.** Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы : клинические лекции / В. Н. Прилепская. – М. : МЕДпресс, 1999. – 432 с.

6. **Andersson, S.** A Comparison of the Human Papillomavirus Test and Papanicolaou Smear as a Second Screening Method for Women with Minor Cytological Abnormalities / Sonia Andersson, Lena Dillner, Kristina Elfgren, Miriam Mints, Maria Persson, Eva Rylander // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2006 – V. 61. – № 2. – P. 99–100.

---

**Хан Юлия Владимировна**

аспирант, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: azat-01@mail.ru

**Khan Yuliya Vladimirovna**

Postgraduate student, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

**Качурина Елена Владимировна**

аспирант, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: theone007@yandex.ru

**Kachurina Elena Vladimirovna**

Postgraduate student, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

**Богдасаров Азат Юрьевич**

доктор медицинских наук, профессор, кафедра последиplomного образования и семейной медицины, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: azat-01@mail.ru

**Bogdasarov Azat Yurievich**

Doctor of medicine, professor, sub-department of postgraduate education and family medicine, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

**Давидян Лиана Юрьевна**

доктор медицинских наук, профессор, кафедра последиplomного образования и семейной медицины, Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновский государственный университет

E-mail: a.bogdasarov@mail.ru

**Davidyan Liana Yurievna**

Doctor of medicine, professor, sub-department of postgraduate education and family medicine, Institute of medicine, ecology and physical training, Ulyanovsk state university

---

УДК 618.1

**Хан, Ю. В.**

**Клинико-морфологические особенности патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста с микоплазменной инфекцией / Ю. В. Хан, Е. В. Качурина, А. Ю. Богдасаров, Л. Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 112–119.**

## **ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНЫХ РИТМОВ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ**

*Аннотация.* Проведена комплексная оценка суточных ритмов артериального давления и структурно-функциональных параметров левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью (ГБ) с сопутствующим ожирением и с нормальной массой тела. Обследовано 250 больных ГБ с разным индексом массы тела. По данным СМАД при ожирении лишь у 1/3 больных был зарегистрирован нормальный уровень ночного снижения артериального давления, патологические типы СПАД наблюдались у 64,8 % пациентов, при этом в 6,2 раза чаще встречался тип «найтпикер» и в 1,6 раза чаще – «нондиппер». Диастолическая дисфункция левого желудочка имела место в 67,4 % случаев. Таким образом, ожирение утяжеляет течение ГБ, чаще сопровождается нарушением суточного ритма артериального давления, структурно-геометрических и функциональных показателей левого желудочка сердца.

*Ключевые слова:* суточный профиль артериального давления, ремоделирование левого желудочка, гипертоническая болезнь, ожирение.

*Abstract.* The aim of our study was the comparative analysis of the parameters of cardiac remodeling and arterial blood pressure circadian rhythms in hypertensive patients with overweight and normal body mass. 250 hypertensive patients with different body mass index were included in the study. Only 1/3 of obese patients had normal arterial blood pressure day/night decrease – type “dipper”. 64.8 % of obese patients had pathological circadian types, “nightpeaker” type was 6.2 times more frequent and “nondipper” – 1.6 times than in patients with normal body mass. Left ventricle diastolic dysfunction took place in 67.4 % of patients with overweight. Conclusion: obesity exacerbates the run of arterial hypertension. Circadian rhythms disturbances and left ventricle remodeling are more frequent in hypertensive patients with overweight.

*Keywords:* arterial pressure circadian rhythm, left ventricle remodeling, essential hypertension, obesity.

### **Введение**

Проблема гипертонической болезни (ГБ) в сочетании с ожирением находится в центре внимания современной медицины в связи с ранней инвалидизацией, повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной смертностью в сравнении с общей популяцией. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 30 % жителей планеты (из них 16,8 % женщин и 14,9 % мужчин) страдают избыточной массой тела [1]. Ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а также возможным пусковым механизмом развития других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ). Вероятность развития ГБ у лиц среднего возраста с избыточной массой тела на 50 % выше, чем у лиц с нормальной массой тела [2, 3]. Фрамингемское исследование показало, что систолическое и диастолическое артериальное дав-

ление (САД и ДАД) возрастает с повышением индекса массы тела (ИМТ). На каждые лишние 4,5 кг САД повышается на 4,4 мм рт.ст. у мужчин и на 4,2 – у женщин [3, 4]. Сочетание ожирения с АГ увеличивает риск ишемической болезни сердца в 2–3 раза, а мозговых инсультов – в 7 раз [5].

**Цель исследования** – комплексная оценка суточных ритмов АД и структурно-функциональных параметров левого желудочка (ЛЖ) сердца у больных ГБ с сопутствующим ожирением и с нормальной массой тела.

### Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено клинико-лабораторное и инструментальное исследование больных ГБ на базе МУ ЦГБ № 7 г. Екатеринбурга. Основную группу составили 250 больных ГБ I и II стадий по ВОЗ (поровну мужчин и женщин), средний возраст  $52,9 \pm 12,3$  года. Возраст женщин и мужчин достоверно не различался ( $54,4 \pm 11,9$  и  $51,4 \pm 12,5$  года соответственно,  $p > 0,05$ ). Больных молодого возраста (20–44 года) было 73 человека (29,2 %), среднего возраста (45–59 лет) – 75 (30 %), пожилых (60–74 года) – 102 (40,8 %). Давность артериальной гипертензии по данным анамнеза колебалась от 3 до 40 лет и в среднем составляла  $12,4 \pm 9,0$  года, у женщин –  $13,3 \pm 9,3$  года, у мужчин –  $11,5 \pm 8,6$  года,  $p > 0,05$ . Артериальная гипертензия I степени тяжести имела у 77 больных (30,8 %), преобладали пациенты со II степенью тяжести гипертонии (133 человек – 53,2 %), III степень АГ диагностирована у 40 пациентов (16,0 %).

Стратификация риска развития сердечно-сосудистых осложнений: низкий риск установлен у 19 человек (7,6 %), умеренный – у 104 (41,6 %), высокий – у 87 (34,8 %), очень высокий – у 40 (16 %). Из исследования исключались пациенты с симптоматическими гипертониями, сахарным диабетом и нарушением толерантности к глюкозе, ИБС, серьезными нарушениями ритма и проводимости, тяжелой сердечной недостаточностью.

В изучаемой группе больных гипертонической болезнью средний ИМТ составил  $28,8 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>. Нормальные показатели ИМТ (18,5–25 кг/м<sup>2</sup>) имели только 44 человека (17,6 %), причем мужчин было в два раза больше, чем женщин. 206 больных (82,4 %) имели разную степень превышения массы тела: у 115 пациентов (46 %) была избыточная масса тела (ИМТ в пределах 25–30 кг/м<sup>2</sup>), а у 91 (36,4 %) – ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>), причем у пяти – резко выраженное (ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>). Среди больных с нормальной и избыточной массой тела преобладали мужчины, а среди пациентов с ожирением – женщины.

У пациентов с нормальной массой тела уровень глюкозы сыворотки крови составил  $4,6 \pm 0,6$  ммоль/л, общего холестерина –  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л. У больных АГ с избыточной массой тела уровень глюкозы оказался достоверно выше –  $4,8 \pm 0,7$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , а уровень общего холестерина достоверно не различался ( $4,3 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). У пациентов, страдающих ожирением, уровень сывороточной глюкозы ( $5,1 \pm 0,6$  ммоль/л), хотя и не превышал допустимых пределов нормы, оказался достоверно выше, чем у больных с избытком массы тела ( $p < 0,001$ ) и, тем более, с нормальным ИМТ ( $p < 0,001$ ). Уровень общего холестерина также оказался достоверно выше при ожирении –  $4,8 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата АВРМ-02/М (фирма «Meditech», Венгрия) на безлекар-

ственном фоне (пациенты не принимали антигипертензивные препараты в течение 10–14 дней до исследования). Проводился расчет всех основных параметров СМАД: средних по времени показателей, индексов нагрузки давлением, вариабельности АД с определением суточного ритма АД. Выделяют следующие типы суточных кривых АД: 1) *dipper* – пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых систолический индекс составляет 10–20 %; 2) *non-dipper* – пациенты с недостаточным уровнем ночного снижения АД, у которых СИ менее 10 %; 3) *night-peaker* – пациенты с парадоксальной ночной гипертонией, у которых ночные значения АД превышают дневные, и суточный индекс имеет отрицательные значения; 4) *over-dipper* – пациенты с чрезмерным снижением АД в ночное время, у которых суточный индекс превышает 20 %.

Ультразвуковое исследование сердца проводили на ультразвуковом диагностическом аппарате Sim 5000+ (Россия – Италия) датчиком 3,75 МГц в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Структурно-морфометрические показатели оценивались по методу Teicsholz: диаметр левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ) в диастолу. Далее рассчитывали структурно-геометрические показатели ЛЖ: массу миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) – по отношению массы миокарда левого желудочка к величине площади поверхности тела больного, г/м<sup>2</sup>. Нормальными считались величины менее 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и менее 110 г/м<sup>2</sup> для женщин. За повышение относительной толщины стенок (ОТС) принимались значения 0,45 и более. На основании данного критерия проводилось распределение на концентрический и эксцентрический типы геометрии ЛЖ по рекомендации A. Ganau. Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток. Оценка трансмитрального потока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной 4-камерной позиции.

Фаза активной релаксации оценивалась по пиковой скорости раннедиастолического наполнения левого желудочка (*E*) и времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИР). Фаза позднего наполнения желудочков оценивалась при помощи пиковой скорости позднедиастолического наполнения (*A*), отношения пиковой скорости раннедиастолического наполнения к пиковой скорости позднедиастолического наполнения (*E/A*), времени замедления раннего диастолического наполнения (ДТЕ).

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО), фракция выброса (ФВ) (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson, степень укорочения переднезаднего размера ЛЖ в систолу (%S), ударный объем сердца (УО), минутный объем сердца (МО), сердечный индекс (СИнд) как отношение МО к поверхности тела, л/мин/м<sup>2</sup>, а также общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Статистический анализ результатов проводился с помощью прикладной программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA) для Windows. Рассчитывали зна-

чения средних арифметических величин и их стандартных отклонений ( $M \pm \sigma$ ), медиану и интерквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля –  $Me$  ( $P_{25}$ ;  $P_{75}$ ). Для более углубленного анализа малых выборок использовались непараметрические методы статистики – критерий согласия  $\chi^2$  с поправкой Йетса, парный критерий Вилкоксона для сравнения двух связанных выборок и  $U$ -тест Манна-Уитни для сравнения двух несвязанных выборок. Для сравнения средних величин двух групп с нормальным распределением применяли расчет  $t$  критерия Стьюдента. Проводили корреляционный анализ с определением коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Минимальный уровень значимости  $p$  используемого статистического критерия принимал значение менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

В исследуемой группе больных ГБ (табл. 1) различия показателей СМАД у больных с нормальной и избыточной массой тела были недостоверны.

Таблица 1  
Характеристика больных ГБ с разным ИМТ и показатели СМАД ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	ИМТ больных ( $n = 250$ )		
	18,5–25 ( $n = 44$ )	25,1–30 ( $n = 114$ )	>30 ( $n = 92$ )
Мужчины/женщины, абс.	30 / 14	68 / 47	27 / 64
Средний возраст, годы	50,1 ± 14,2	52,3 ± 12,4	54,9 ± 11,2
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	145,9 ± 17,8*	147,7 ± 15,2	152,6 ± 18,2**
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	86,6 ± 12,7	86,5 ± 12,2	86,2 ± 12,9
СрАД, мм рт.ст.	106,1 ± 13,9	106,5 ± 12,6	107,9 ± 13,8
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	150,4 ± 18,7	151,9 ± 15,2	156,1 ± 18,6
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	90,6 ± 12,9	90,6 ± 12,5	89,5 ± 13,3
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	136,1 ± 17,8*	138,4 ± 17,8	144,7 ± 20,4**
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	78,0 ± 12,7	78,0 ± 13,0	79,0 ± 13,4
SDCAД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	14,4 ± 4,7	14,8 ± 3,9	15,3 ± 3,8
SDДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	10,6 ± 2,8	10,6 ± 2,5	10,9 ± 2,5
SDCAД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	12,9 ± 3,7	13,4 ± 4,2	13,6 ± 4,7
SDДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	9,1 ± 2,3*	9,6 ± 3,1	10,1 ± 3,3
СИ <sub>ср</sub> , %	11,6 ± 5,3*	11,0 ± 7,4	9,1 ± 9,0
СИ САД, %	9,1 ± 5,1*	8,5 ± 7,0	6,8 ± 8,4
СИ ДАД, %	13,7 ± 6,2	13,1 ± 8,1	11,1 ± 9,9
ИБ САД, %	67,5 ± 23,3*	71,9 ± 23,7	78,5 ± 21,3**
ИБ ДАД, %	43,8 ± 30,1	45,7 ± 31,8	44,9 ± 33,0
ПАД <sub>ср</sub> , мм рт.ст.	58,7 ± 12,3*	61,8 ± 11,3	67,5 ± 14,1**
Скорость УП САД, мм рт.ст./ч	31,9 ± 37,9	26,9 ± 29,7	37,7 ± 50,1
Скорость УП ДАД, мм рт.ст./ч	17,1 ± 12,9	20,9 ± 17,2	24,4 ± 29,5
Время УП САД, ч	2,5 ± 1,4	2,9 ± 1,4	2,6 ± 1,5
Время УП ДАД, ч	2,7 ± 1,5*	2,5 ± 1,4	2,4 ± 1,4

**Примечание.** \* – достоверность различий между больными с нормальной массой тела и ожирением; \*\* – достоверность различий между больными с избытком массы тела и ожирением. УП – утренний подъем.

Однако оказалось, что у пациентов с ожирением достоверно выше был уровень среднесуточного САД за счет дневной и ночной составляющих, соответственно выше был временной гипертонический индекс САД и уровень пульсового АД (ПАД). В то же время достоверно ниже оказался СИ по среднему гемодинамическому давлению.

Несмотря на отсутствие достоверных различий большинства средних показателей variability АД, при индивидуальном анализе оказалось, что среди больных ГБ с нормальной массой тела повышенную variability имели 20 больных (45,5%), при избыточной массе тела – 65 больных (56,5%), а при наличии ожирения – 61 (67,0%), т.е. при ожирении достоверно выше variability АД в сравнении с больными с нормальной массой тела ( $\chi^2 = 5,75, p < 0,05$ ).

Анализ типов СПАД в группе показал (рис. 1), что наименьшая частота встречаемости патологических типов суточной кривой наблюдалась у больных с нормальной массой тела – у 31,8%, преимущественно за счет типа *нондиппер*. У 2/3 пациентов регистрировался нормальный уровень ночного снижения АД. У больных с избыточной массой тела доля патологических СПАД возросла до 53%, а количество пациентов с типом *диппер* достоверно уменьшилось ( $\chi^2 = 5,75, p < 0,05$ ).

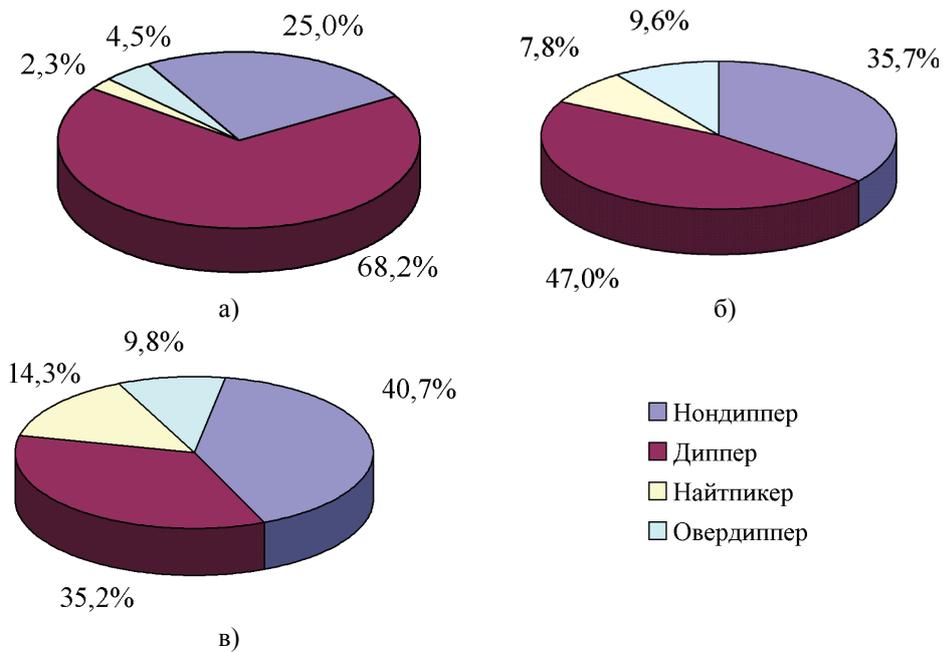


Рис. 1. Распределение типов СПАД в группе больных ГБ в зависимости от ИМТ ( $n = 250$ ): а – больные с нормальной массой тела ( $n = 44$ ); б – больные с избыточной массой тела ( $n = 114$ ); в – больные с ожирением ( $n = 92$ )

При ожирении лишь у 1/3 больных был зарегистрирован нормальный уровень ночного снижения АД, реже, чем при нормальной массе тела ( $\chi^2 = 13,0, p < 0,001$ ). Патологические типы СПАД наблюдались у 64,8% пациентов, при этом в 6,2 раза чаще имела место ночная гипертензия ( $\chi^2 = 5,99, p < 0,05$ ) и в 1,6 раза чаще – отсутствие ночного снижения АД ( $\chi^2 = 3,17,$

$p > 0,05$ ). Чрезмерное ночное снижение АД наблюдалось примерно одинаково часто во всех подгруппах и не зависело от ИМТ.

Нами была рассчитана корреляционная матрица с оценкой взаимосвязей показателей СМАД, а также некоторых демографических и биохимических параметров. Были выявлены слабые и средней силы достоверные связи между показателями. Так, возраст больных прямо коррелирует с уровнем среднесуточного ПАД ( $r = 0,47$ ), вариабельностью дневного САД ( $r = 0,38$ ), а также с содержанием сывороточной глюкозы ( $r = 0,47$ ). Также обнаружены связи между ИМТ и уровнем ПАД ( $r = 0,36$ ), а также концентрацией глюкозы в крови ( $r = 0,38$ ). Давность ГБ достаточно тесно коррелирует со степенью тяжести артериальной гипертензии ( $r = 0,43$ ), средним гемодинамическим АД ( $r = 0,37$ ), среднесуточным САД ( $r = 0,39$ ) и его гипертоническим индексом времени ( $r = 0,38$ ).

Таким образом, ожирение является одним из факторов, утяжеляющих течение ГБ, оно в большей степени характерно для женщин и сопровождается достоверно более частым нарушением суточного профиля АД. Ожирение также является важным фактором в утяжелении течения ГБ и в более частом нарушении суточного профиля АД.

Нами был проведен анализ структурно-функциональных показателей ЛЖ и типов его ремоделирования в зависимости от величины ИМТ в группе больных ГБ. Как видно из табл. 2, у больных с ожирением был достоверно увеличен размер левого предсердия ( $p < 0,05$ ), ТМЖП в диастолу и ММЛЖ, а скорость раннего диастолического наполнения снижена в сравнении с пациентами с нормальной массой тела. Подгруппа больных с избыточной массой тела занимала промежуточное положение по большинству показателей между подгруппами пациентов с ожирением и нормальным ИМТ.

Индивидуальный анализ показал, что у больных ГБ с ожирением в основной группе систолическая дисфункция наблюдалась у 22 человек (23,9%), диастолическая дисфункция – у 62 (67,4%), из них у 12 человек был псевдонормальный тип, а у остальных – аномальная релаксация ЛЖ. У больных ГБ с избыточной массой тела нарушения контрактильной способности левого желудочка имели 23 больных (20,2%), а диастолическую дисфункцию – 71 человек (62,3%), из них у 12 – псевдонормального типа, т.е. данные параметры не различались у больных с ожирением или избыточной массой тела. У пациентов с нормальным ИМТ систолические нарушения имели место только у семи человек (15,9%), а диастолические – 22 (50%), из них псевдонормальный тип был только у одного, т.е. достоверно меньше, чем при ожирении.

На рис. 2 представлено распределение типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от ИМТ у больных ГБ. По мере возрастания ИМТ у больных ГБ наблюдается тенденция к возрастанию доли патологических вариантов ремоделирования ЛЖ. У больных ГБ с ожирением достоверно реже встречается нормальная геометрия ЛЖ ( $\chi^2 = 11,54$ ,  $p < 0,0001$  в сравнении с нормальной массой тела;  $\chi^2 = 5,46$ ,  $p < 0,05$  в сравнении с избыточной массой тела). У 80,4% этих больных имеют место патологические варианты ремоделирования, особенно концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ. Почти у половины больных с нормальной массой тела наблюдается нормальная геометрия ЛЖ, а при избыточной массе тела – относительно равномерное распределение всех видов строения ЛЖ.

Структурно-функциональные показатели ЛЖ у больных с ГБ с разным ИМТ ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	ИМТ больных в начале наблюдения ( $n = 250$ )		
	18,5-25 ( $n = 44$ )	25,1-30 ( $n = 114$ )	>30 ( $n = 92$ )
ЛП, см	3,20 ± 0,46*	3,39 ± 0,48**	3,57 ± 0,45
КСР, см	3,15 ± 0,47	3,30 ± 0,43	3,31 ± 0,45
КДР, см	4,80 ± 0,44	4,91 ± 0,46	4,94 ± 0,43
ТМЖП, см	1,03 ± 0,19*	1,10 ± 0,22	1,13 ± 0,20
ТЗС ЛЖ, см	1,04 ± 0,17	1,06 ± 0,17	1,10 ± 0,18
ММ ЛЖ, г	214,2 ± 66,5*	235,5 ± 68,8	249,2 ± 62,4
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,7 ± 34,6	123,8 ± 37,6	126,1 ± 31,7
КСО, мл	41,1 ± 14,0	45,4 ± 14,4	45,9 ± 14,4
КДО, мл	109,3 ± 23,8	115,0 ± 25,0	116,1 ± 23,7
ФВ, %	62,6 ± 8,2	60,9 ± 6,7	60,9 ± 7,7
%S	35,0 ± 4,5	33,8 ± 3,7	35,1 ± 5,4
УО, мл	68,1 ± 15,6	69,6 ± 15,1	70,2 ± 14,6
МО, л/мин	4,95 ± 1,28	5,04 ± 1,17	5,15 ± 1,43
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,73 ± 0,70	2,64 ± 0,64	2,60 ± 0,73
ОПСС, дин/с/см <sup>-5</sup>	1824,5 ± 499,6	1772,9 ± 421,5	1791,2 ± 504,6
Е, м/с	0,75 ± 0,08*	0,74 ± 0,09**	0,72 ± 0,08
А, м/с	0,73 ± 0,07	0,72 ± 0,08	0,71 ± 0,06
Е/А	1,02 ± 0,08	1,02 ± 0,10	1,01 ± 0,10
ВИР, мс	99,8 ± 7,5	101,2 ± 7,7	102,1 ± 9,0
ДТЕ, мс	174,1 ± 20,8	174,8 ± 20,5	178,9 ± 23,8

**Примечание.** \* – достоверность различий между больными с нормальной массой тела и ожирением; \*\* – достоверность различий между больными с избытком массы тела и ожирением.

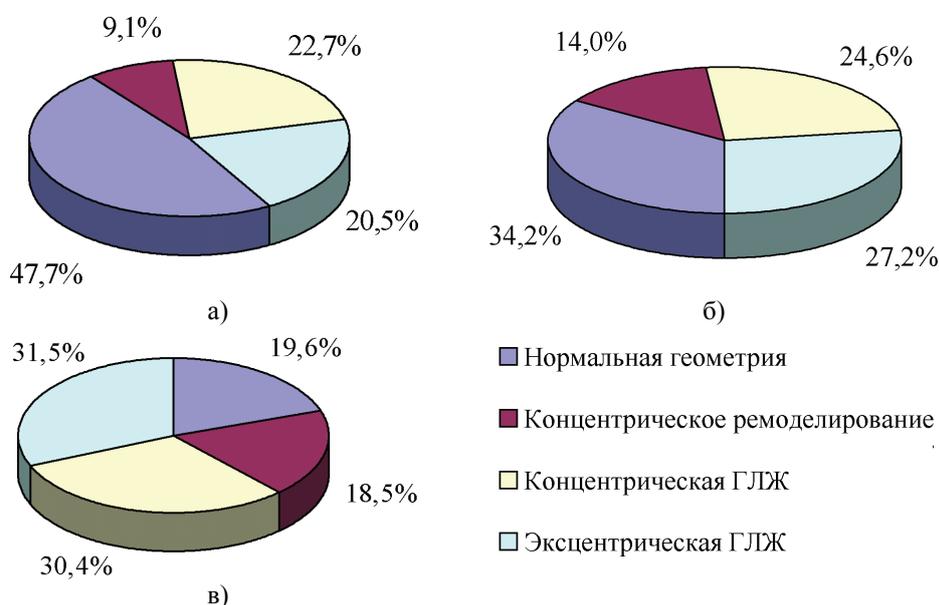


Рис. 2. Типы ремоделирования ЛЖ в зависимости от массы тела в группе больных ГБ: а – больные с нормальной массой тела ( $n = 44$ ); б – больные с избыточной массой тела ( $n = 114$ ); в – больные с ожирением ( $n = 92$ )

Таким образом, ведущим типом изменения геометрии ЛЖ у пациентов с ГБ является ремоделирование с формированием ГЛЖ преимущественно с развитием ее концентрического варианта с повышенным ОПСС. Это, в свою очередь, ведет к нарастанию систолической дисфункции и переходу адаптивного ремоделирования ЛЖ в дезадаптивное. Снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда и повышение его жесткости влечет за собой повышение миокардиального напряжения стенки в диастолу, что может приводить к гипоперфузии миокарда ЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ сопровождается наименьшими нарушениями его диастолической функции, в то время как геометрическая перестройка ЛЖ неизбежно ассоциируется с более выраженной дисфункцией. Сопутствующее ГБ ожирение способствует развитию патологических вариантов ремоделирования ЛЖ и большей частоте возникновения диастолической дисфункции ЛЖ.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [5–7], свидетельствующими о взаимосвязи ожирения у гипертоников с нарушением суточного ритма АД и патологическими типами ремоделирования ЛЖ. В то же время А. Каган и соавт. (2007), отмечая сходные с нашими данные СМАД у больных ГБ с высоким ИМТ, обнаружили более тяжелые нарушения суточных параметров АД у мужчин [8], что подразумевает возможные разные патогенетические механизмы развития гипертензии у женщин и мужчин и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения взаимосвязей между суточными ритмами АД и состоянием ЛЖ при ожирении.

### Выводы

1. Ожирение является одним из факторов, утяжеляющих течение ГБ, характеризуется более высоким систолическим АД как днем, так и ночью, высокой суточной вариабельностью АД и уровнем пульсового АД, а также сопровождается достоверно большей частотой нарушений суточного профиля АД с преобладанием вариантов *нондиппер* с отсутствием ночного снижения АД и *найтпикер* с инверсией профиля и ночной гипертензией.

2. У пациентов с ГБ быстро развивается ремоделирование ЛЖ с формированием его гипертрофии, преимущественно концентрической, с повышенным ОПСС. Геометрическая перестройка ЛЖ ассоциируется с более частой его дисфункцией как систолической, так и диастолической.

### Список литературы

1. National Task Force on Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Archive of Internal Medicine*. – 2000. – V. 160. – P. 898–904.
2. **Мычка, В. Б.** Артериальная гипертензия и ожирение / В. Б. Мычка // *Consilium provisorum*. – 2002. – № 5. – С. 18–21.
3. **Лупанов, В. П.** Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В. П. Лупанов // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – Т. 11. – № 6. – С. 331–337.
4. **Аметов, А. С.** Ожирение – эпидемия XXI века / А. С. Аметов // *Терапевтический архив*. – 2002. – № 10. – С. 5–7.
5. **Rao, S. V.** Obesity as a risk factor in coronary artery disease / S. V. Rao, M. Donahue, F. X. Pi-Sunyer, V. Fuster // *American Heart Journal*. – 2001. – V. 142. – P. 1002–1007.
6. **Tedesco, M. A.** Left atrial size in 164 hypertensive patients: an echocardiographic and ambulatory blood pressure study / M. A. Tedesco, G. Di Salvo, G. Ratti, F. Natale, D. Iarussi, A. Iacono // *Clinical Cardiology*. – 2001. – V. 24. – № 9. – P. 603–607.

7. **Иевлева, Г. И.** Показатели суточного артериального давления у больных с метаболическим синдромом / Г. И. Иевлева, Е. Ф. Тесля, Д. М. Биктимирова, А. В. Киклевич, Т. К. Ердакова // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 15–18.
8. **Kagan, A.** Gender differences in ambulatory blood pressure monitoring profile in obese, overweight and normal subjects / A. Kagan, H. Faibel, G. Ben-Arie, Z. Granevitze, J. Rapoport // Journal of Human Hypertension. – 2007. – V. 21. – № 2. – P. 128–134.

---

***Хромцова Оксана Михайловна***

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой внутренних  
болезней № 4, Уральская  
государственная медицинская академия

E-mail: oksanamed7@yandex.ru

***Khromtsova Oksana Mikhaylovna***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, head of sub-department  
of internal diseases № 4,  
Ural state medical academy

---

УДК 616.12-008.331.1:611.127+616.05.2

**Хромцова, О. М.**

**Особенности суточных ритмов артериального давления и ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением / О. М. Хромцова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 120–128.**

УДК 616.12–008.331.1

В. Д. Кревчик, В. Э. Олейников,  
И. Б. Матросова, Л. И. Гусаковская, Н. В. Сергацкая

## КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЯМОЙ И ОТРАЖЕННОЙ ПУЛЬСОВЫХ ВОЛН

*Аннотация.* Исследовано частное решение в виде бегущей волны линеаризованной системы уравнений движения крови в кровеносном сосуде. Рассмотрена зависимость скорости прямой, отраженной от бифуркации и результирующей пульсовых волн от времени в достаточно широком диапазоне параметров, определяющих переменность физико-механических свойств кровеносного сосуда с учетом различного рода патологий. Показано, что пульсовая волна, отраженная от бифуркации ригидных сосудов, возвращается раньше – не в диастолу, а в систолу, при этом амплитуда ее скорости существенно возрастает. Установлено, что аналогичная ситуация имеет место и с ростом объема депонированной после отражения пульсовой волны крови. Выявлены особенности результирующей пульсовой волны в виде колебаний скорости в период систолы, связанные с ригидностью сосудов и ростом объема депонированной крови.

*Ключевые слова:* прямая и отраженная пульсовая волны, линеаризованная система уравнений Навье – Стокса, решение типа бегущей волны, скорость и фаза отраженной пульсовой волны, аортальная жесткость, ригидность сосудов после бифуркации, объем депонированной крови после отражения пульсовой волны.

*Abstract.* The particular resolving in the form of a traveling wave of linearized equations of blood motion in a blood vessel was studied. The dependence of the direct, reflected from the bifurcation, and the resulting pulse waves from the time over the wide range of parameters that determine the variability of blood vessel's physical and mechanical properties, taking into account various kinds of pathologies was evaluated. It was shown, that pulse wave, reflected from the bifurcation of rigid vessels, returns earlier – not in diastole, but in systole, while the amplitude of its velocity increases significantly. It was established, that the analogical situation take place also in case of volume increasing of the blood deposited after pulse wave reflection. The features of the resulting pulse wave in form of velocity oscillations during systole associated with vessel's rigidity and increasing the blood deposited volume, were identified.

*Keywords:* direct and reflected pulse wave, the Navier – Stokes linearized equations, the resolving kind of traveling wave, velocity and phase of the reflected pulse wave, aortic stiffness, rigidity of blood vessels after bifurcation, the amount of deposited blood after pulse wave reflection.

### Введение

В настоящее время известны два механизма влияния эластических свойств артериальной системы на артериальное давление (АД) [1]. Первый обеспечивается сердечным выбросом из левого желудочка (ЛЖ) в аорту. В неизменной эластичной аорте часть крови «задерживается», ударный объем при этом несколько уменьшается. При увеличении аортальной жесткости снижение количества задерживаемой крови ведет к повышению систолического АД (САД). Диастолическая отдача при этом уменьшается, приводя к снижению диастолического АД (ДАД).

Второй механизм представляет собой взаимодействие прямой и отраженной пульсовых волн (ПВ). В систему из ЛЖ в аорту выбрасывается волна давления, которая распространяется по всей артериальной системе. В местах сужений и разветвлений артерий эта волна отражается и в случае эластичных сосудов возвращается в восходящую аорту в период диастолы, обеспечивая тем самым ДАД и усиливая коронарную перфузию. В ригидных артериях скорость ПВ увеличивается, и отраженная волна возвращается раньше – не в диастолу, а в систолу. Это приводит к повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что вызывает увеличение постнагрузки на ЛЖ и усиление потребления миокардом кислорода. Смещение «возвращения» отраженной ПВ способствует дальнейшему снижению ДАД. Необходимо отметить, что гемодинамике сосудов посвящается немало работ (см. например [2–6]). Однако в большинстве из них при анализе эксперимента обычно используются численные методы, обладающие хорошо известными недостатками, наиболее существенный из которых – отсутствие возможности исследования свойств прямой и отраженной ПВ в широком диапазоне актуальных параметров.

В настоящей работе в рамках использованных приближений предпринята попытка аналитического подхода к изучению взаимодействия прямой и отраженной ПВ, а также к исследованию влияния аортальной жесткости, ригидности сосудистого русла вблизи бифуркации аорты, объема депонированной после отражения ПВ крови на параметры результирующей ПВ.

### **1. Постановка краевых задач для прямой и отраженной ПВ**

Для описания ПВ будем использовать классические методы гидродинамики применительно к сердечно-сосудистой системе человека. С позиций классической гидродинамики движение любой реальной среды описывается уравнением Навье – Стокса, которое в совокупности с уравнениями неразрывности, состояния и баланса тепла образуют замкнутую систему [7–9]. Решение такой системы в общем виде сопряжено с принципиальными математическими трудностями. Однако, как будет показано ниже, в ряде конкретных случаев удается получить аналитическое решение.

В работе [2] сформулированы условия, при которых возможна линеаризация уравнений указанной выше системы. В результате при условии термостатирования и справедливости гипотезы квазистационарности имеем линеаризованный вариант уравнений Навье – Стокса [2]:

$$\begin{cases} -\frac{\partial P}{\partial x} = \rho_0 \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\lambda \cdot \rho_0}{4r_0} v^2, \\ -\frac{\partial v}{\partial x} = \frac{1}{E_{\text{пр}}} \cdot \frac{\partial P}{\partial t}, \end{cases} \quad (1)$$

где  $v = Q/(\pi r_0^2)$  – средняя скорость в сечении  $r_0$  при заданном расходе среды  $Q$ ;  $E_{\text{пр}} = E/(1 + 2r_0/(\delta \cdot E' \beta_0))$ ;  $E' = E/(1 - \nu)$  – модуль упругости материала стенки;  $\nu$  – коэффициент Пуассона;  $\beta_0$  – сжимаемость среды в трубке;  $\delta$  – толщина стенки;  $P$  – осредненное давление по сечению сосуда;  $\lambda$  – коэффи-

циент гидравлического сопротивления в формуле Дарси – Вейсбаха, который можно определить по двум главным параметрам шероховатости стенки трубки и числу Рейнольдса  $Re$  [10];  $\rho_0$  – плотность крови.

Необходимо отметить, что  $E_{np} = f(\delta, \beta_0, E', r_0)$  определяет изменение физико-механических свойств сосуда с учетом различного рода патологий [2]. При этом линеаризованная система уравнений (1) может быть использована для анализа режима кровотока в сосудах любого типа и позволяет моделировать различные возможные патологии.

Обратимся к решению системы уравнений (1). Продифференцируем обе части второго уравнения системы (1) по  $x$ :

$$-\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{1}{E_{np}} \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial P}{\partial t} \right), \text{ или}$$

$$-\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{1}{E_{np}} \frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial P}{\partial x} \right). \quad (2)$$

Дифференцируя обе части первого уравнения системы (1) по  $t$ , получим

$$-\frac{\partial}{\partial t} \left( \frac{\partial P}{\partial x} \right) = \rho_0 \frac{\partial^2 v}{\partial t^2} + \frac{\lambda \rho_0}{4r_0} \cdot 2v \frac{\partial v}{\partial t}. \quad (3)$$

Используя (2) и (3), получим нелинейное уравнение, определяющее зависимость  $v(x, t)$ :

$$b \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} = \frac{\partial^2 v}{\partial t^2} + av \frac{\partial v}{\partial t}, \quad (4)$$

где  $b = E_{np} / \rho_0$ ;  $a = \lambda / (2r_0)$ .

Введем новые переменные  $\tau = at$  и  $z = a \cdot b^{-1/2} \cdot x$ , тогда уравнение (4) примет следующий вид:

$$\frac{\partial^2 v}{\partial z^2} = \frac{\partial^2 v}{\partial \tau^2} + v \frac{\partial v}{\partial \tau}. \quad (5)$$

Путем непосредственной подстановки нетрудно убедиться, что одним из частных решений уравнения (5) является решение типа бегущей волны:

$$v(x, t) = 2C_1 \operatorname{th} \left[ C_1 \frac{\lambda(a \cdot b^{-1/2} \cdot x - \lambda \cdot at)}{1 - \lambda^2} + C_2 \right], \quad (6)$$

где  $C_1$  и  $C_2$  – произвольные постоянные.

Соотношение (6) описывает прямую ПВ. Для исследования зависимости скорости ПВ от времени необходимо определить  $C_1$  и  $C_2$ , т.е. задать соответствующие краевые условия, которые мы выбираем в виде

$$\begin{cases} v(0, t) = v_0 f_1(t), \\ v(x, 0) = f_2(x), \end{cases} \quad (7)$$

где

$$f_1(t) = \begin{cases} \sin \omega t, & \text{если } \sin \omega t > 0, \\ 0, & \text{если } \sin \omega t < 0, \end{cases} \quad (8)$$

здесь  $\omega = 2\pi/(t_s + t_d)$ ;  $t_s$  и  $t_d$  – время систолы и диастолы соответственно;  $f_2(x) = \beta_1(x - x_0)^2$ ;  $\beta_1 = 9,2 \text{ м}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ;  $x_0 = 0,07 \text{ м}$ .

На рис. 1 схематично представлены графики функции  $v_0 \cdot f_1(t)$  (рис. 1,а) и  $f_2(x)$  (рис. 1,б).

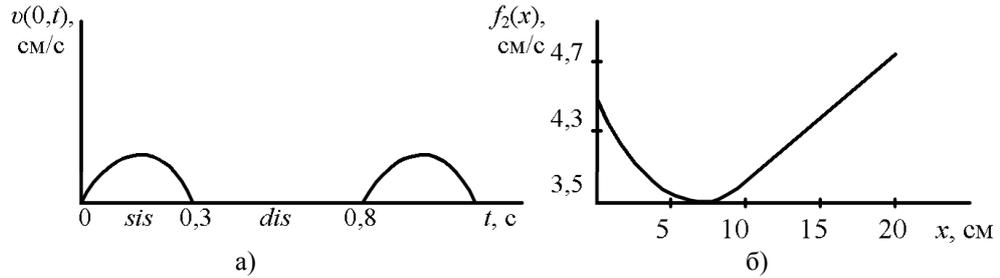


Рис. 1. Краевые условия для функции  $v(x,t)$ :  
а – граничное условие; б – начальное условие (взято из работы [6])

Таким образом, для определения  $C_1$  и  $C_2$  мы имеем систему двух трансцендентных уравнений (7), которая может быть решена только численно. В случае отраженной ПВ формула (6) переписывается в виде

$$v_R(x,t) = -2C_3 \text{th} \left[ C_3 \lambda \frac{(a \cdot b^{-1/2} \cdot x - \lambda \cdot at)}{1 - \lambda^2} + C_4 \right]. \quad (9)$$

Соответствующие краевые условия запишутся как

$$\begin{cases} v_R(l,t) = v_1 \cdot f_3(t), \\ v_R(x,0) = f_2(x), \end{cases} \quad (10)$$

где  $l$  – длина сосуда,

$$f_3(t) = \begin{cases} \sin(\omega t + \varphi), & \text{если } \sin(\omega t + \varphi) < 0, \\ 0, & \text{если } \sin(\omega t + \varphi) > 0. \end{cases} \quad (11)$$

Для определения скорости  $v_1$  и фазы  $\varphi$  отраженной ПВ рассмотрим простейшую модель неупругого отражения ПВ от бифуркации сосуда. Используя второй закон Ньютона и формулу для работы силы давления, получим

$$v_1 = v_0 \sqrt{\frac{1 - \beta \cdot n \cdot \gamma^2 + 2P \cdot S_1 \cdot \Delta r \cdot n / (m_0 v_0^2)}{1 - n \cdot \beta}}; \quad (12)$$

$$\varphi = \omega \cdot \Delta t = \frac{\omega v_0}{P \cdot S_1} \left[ 1 - (1 - n\beta) \frac{v_1}{v_0} + \beta \cdot n \cdot \gamma \right], \quad (13)$$

где  $\beta = \Delta t / m_0$ ;  $m_0 - \Delta t$  – масса депонированной крови после отражения ПВ;  $m_0$  – масса крови до отражения ПВ;  $\gamma = \Delta v / v_0$ ;  $\Delta v$  – скорость потока крови после бифуркации;  $n$  – число разветвлений вблизи бифуркации;  $S_1 = \pi r_0^2$  – площадь поперечного сечения сосуда, по которому распространяется ПВ;  $\Delta r$  – радиус сосуда в разветвлении;  $P$  – давление.

Как и в случае (7), система уравнений (10) является системой трансцендентных уравнений и может быть решена относительно  $C_3$  и  $C_4$  только численно.

## 2. Анализ взаимодействия прямой и отраженной ПВ

Рассмотрим влияние аортальной жесткости на скорость ПВ. На рис. 2,а представлена зависимость скорости прямой (верхняя часть рис. 2,а) и отраженной (нижняя часть рис. 2,а)

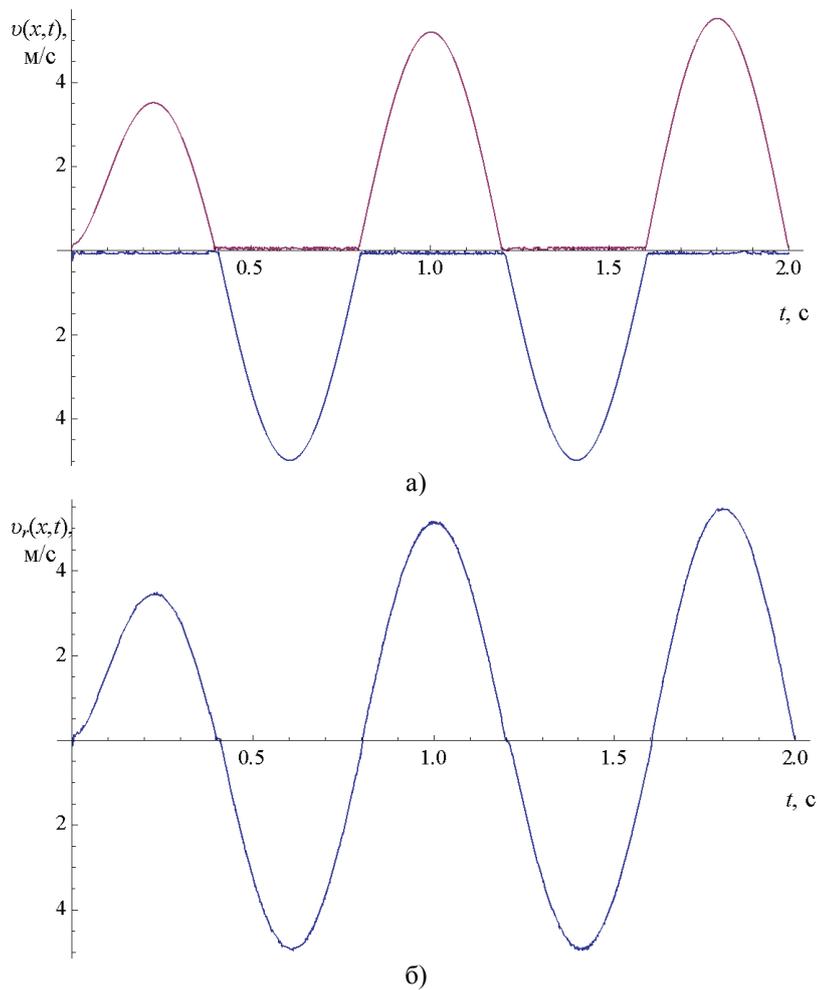


Рис. 2. Зависимость скорости ПВ от времени для  $\beta = 0,3$ ,  $\gamma = 1,1$ ,  $v_0 = 6$  м/с,  $l = 0,2$  м,  $E_{\text{пр}}^* = 10^6$  Н/м<sup>2</sup>,  $P = 2 \cdot 10^4$  Па,  $S_1 = 2 \cdot 10^{-4}$  м<sup>2</sup>,  $m_0 = 0,04$  кг,  $\Delta r = 10^{-4}$  м,  $r_0 = 10$  м :  
а – в верхней части рисунка – прямая ПВ, в нижней части – отраженная ПВ;  
б – результирующая ПВ

Пульсовая волна от времени в условиях депонированной после отражения ПВ крови составляет 70 % при примерно одинаковой ригидности сосуда, по которому распространяется ПВ, и сосудов после бифуркации. В этом случае имеет место идеальная ситуация: отраженная ПВ приходит в диастолу (см. рис. 2,а), как в норме. На рис. 3,а изображена такая же зависимость, только для случая более высокой ригидности.

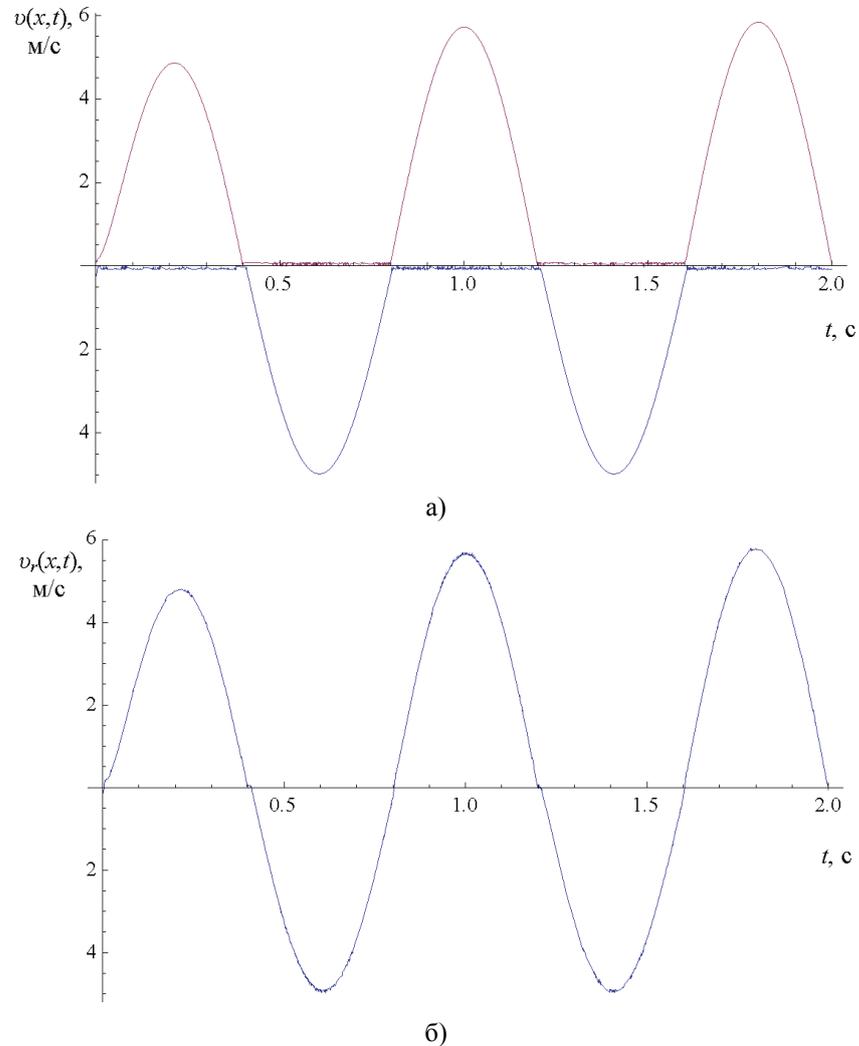


Рис. 3. Зависимость скорости прямой (верхняя часть рис. 3), отраженной (нижняя часть рис. 3,а) и результирующей ПВ (рис. 3,б) от времени для случая более высокой аортальной ригидности  $E_{пр} = 10^7 \text{ Н/м}^2$

Из сравнения рис. 2,а и рис. 3,а видно, что, как и следовало ожидать, с ростом ригидности сосуда амплитуда скорости ПВ возрастает, чем обеспечивается первый механизм влияния эластических свойств артериальной системы на АД, рассмотренный во введении данной статьи. На рис. 4,а изображена та же зависимость, что и на рис. 2,а, только для случая, когда скорость ПВ оказывается в два раза больше (высокая ригидность сосуда).

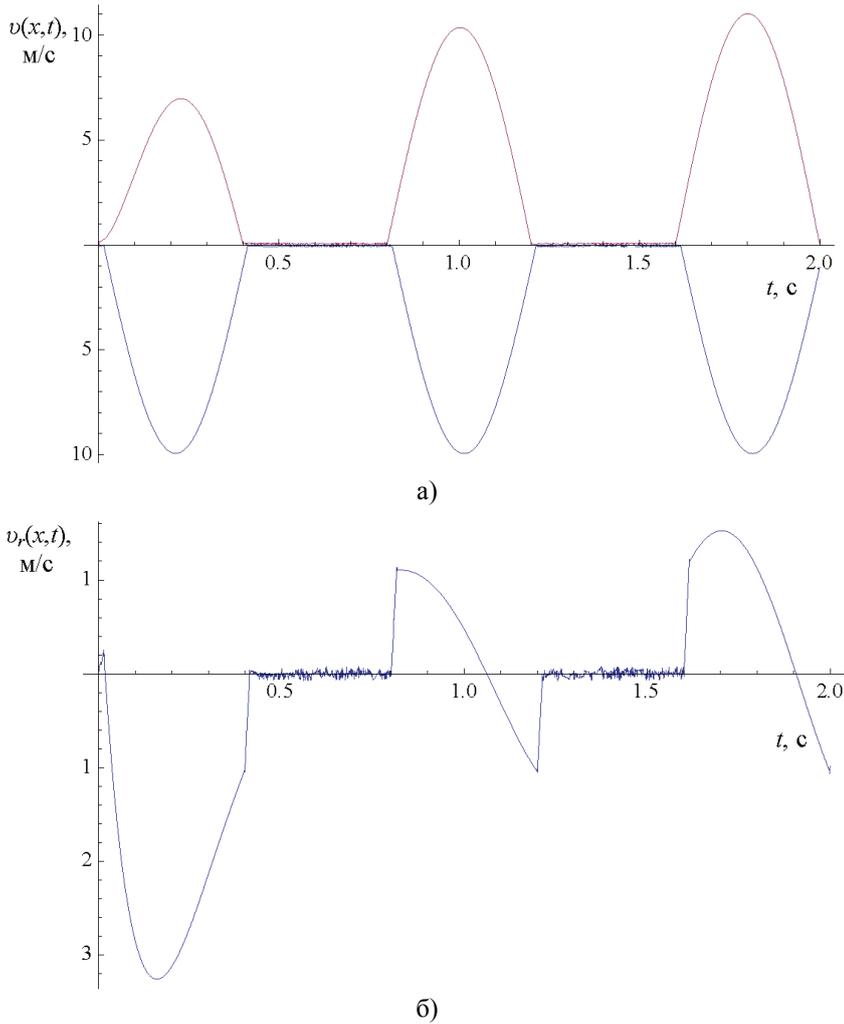


Рис. 4. Зависимость скорости прямой (верхняя часть рис. 4,а), отраженной (нижняя часть рис. 4,а) и результирующей ПВ (рис. 4,б) от времени для случая, когда скорость прямой ПВ увеличилась в 2 раза  $v_0 = 12$  м/с

Можно видеть (см. рис. 4,а), что в этом случае отраженная ПВ приходит в систолу, что обеспечивает второй механизм влияния эластических свойств артериальной системы на АД, рассмотренный во введении. Следует отметить существенное влияние на скорость отраженной ПВ ригидности сосудов после бифуркации, определяемую параметром  $\gamma = \Delta v/v_0$ . На рис. 2 мы имеем практически идеальную ситуацию (результатирующая волна, представленная на рис. 2,б, является «идеальной синусоидой» при  $\gamma = 1,1$ ). С ростом параметра  $\gamma$  ситуация, как видно из рис. 5, кардинально меняется: отраженная ПВ приходит в систолу, а не в диастолу, как в норме. И, наконец, выясним роль параметра  $\beta = \Delta m/m_0$ , который определяет объем депонированной крови после отражения ПВ. Как видно из сравнения рис. 5 и 6, параметр  $\beta$  также оказывает влияние на «смещение» ПВ и ее амплитуду скорости после отражения.

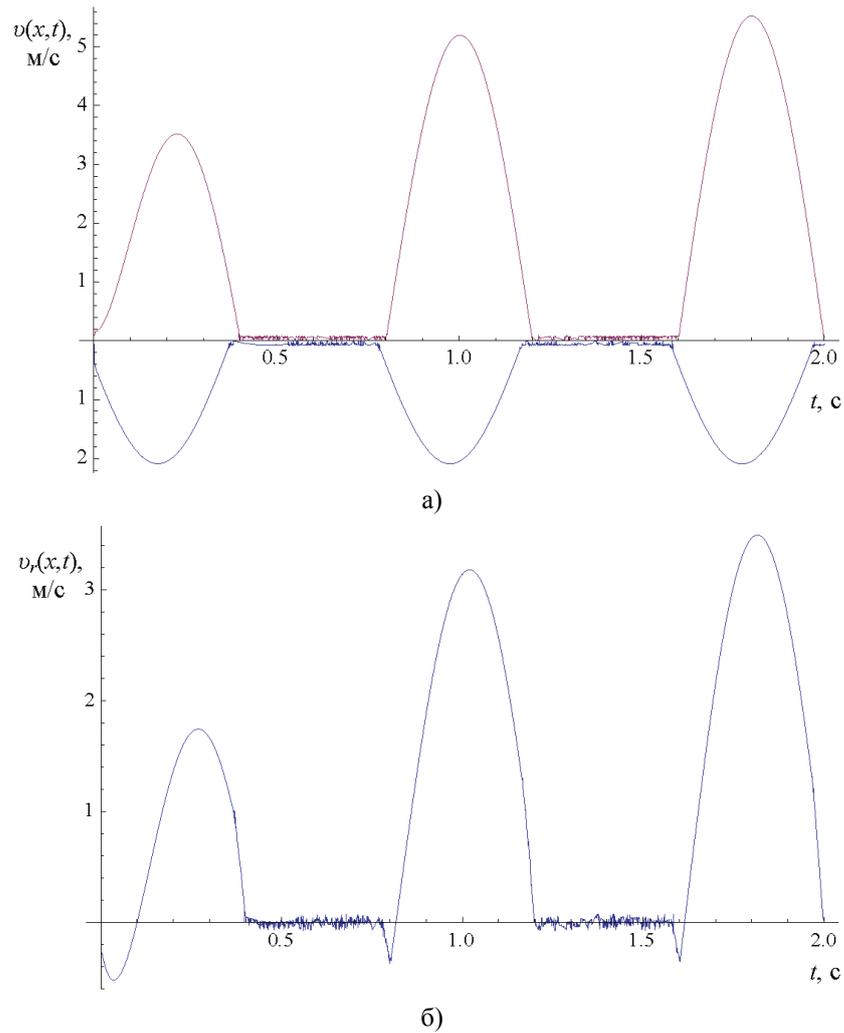


Рис. 5. Влияние параметра  $\gamma$  на зависимость скорости прямой (верхняя часть рис. 5,а), отраженной (нижняя часть рис. 5,а) и результирующей ПВ (рис. 5,б) от времени  $\beta = 0,3, \gamma = 1,26, l = 0,2, E_{пр} = 10^6 \text{ Н/м}^2$

Таким образом, второй механизм влияния эластических свойств артериальной системы на АД может быть дополнен с учетом влияния параметров  $\gamma$  и  $\beta$ : ПВ, отраженная от бифуркации ригидных сосудов, возвращается раньше – не в диастолу, а в систолу, при этом амплитуда ее скорости существенно возрастает. С ростом объема депонированной после отражения ПВ крови происходит смещение отраженной ПВ в систолу и рост амплитуды ее скорости.

Из рис. 4,б–6,б видно, что смещение ПВ существенно влияет на параметры результирующей ПВ. Рост ригидности сосуда, как видно из рис. 4,б, может приводить к изменению направления скорости результирующей ПВ в период систолы за счет роста амплитуды скорости отраженной ПВ (рис. 4,а). В меньшей степени подобные колебания скорости результирующей ПВ имеют место в случае ригидности сосудов после бифуркации, которая определяется величиной параметра  $\gamma$  (см. рис. 5,б).

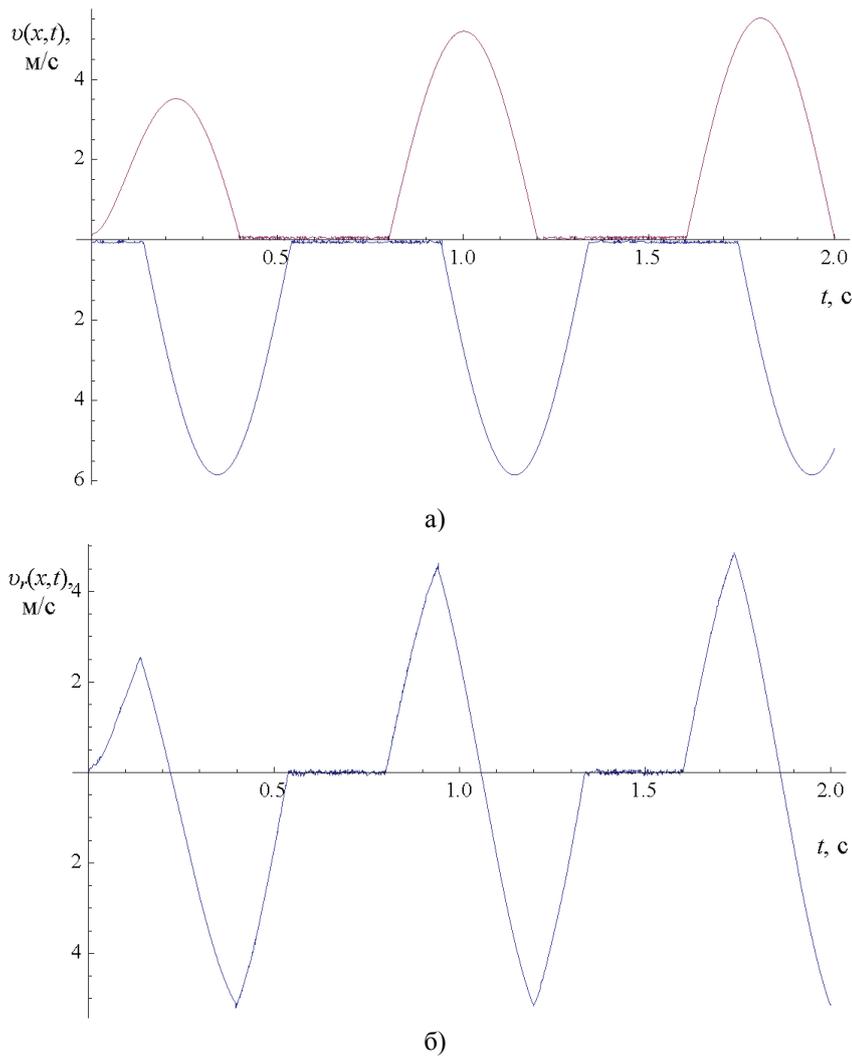


Рис. 6. Влияние параметра  $\beta$  на смещение ПВ: а – в верхней части рисунка – прямая ПВ, в нижней части – отраженная ПВ; б – результирующая ПВ;  $\beta = 0,1, \gamma = 1,1, l = 0,2, E_{пр} = 10^6 \text{ Н/м}^2$

С ростом объема депонированной после отражения ПВ крови амплитуда колебаний скорости результирующей ПВ в систоле значительно возрастает (см. рис. 6,б). В заключение отметим, что рассмотренные выше патологии стенок сосуда заметно сказываются на параметрах отраженной и результирующей ПВ. В этой связи необходима разработка методов измерения данных параметров, которые в сочетании с теоретическими результатами позволят проводить эффективные оценки состояния сосудов.

#### Список литературы

1. **Олейников, В. Э.** Сосудистое ремоделирование при артериальной гипертензии у лиц старше 60 лет. Возможности медикаментозной коррекции / В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, Н. В. Борисочева // Человек и лекарство : труды XVI российского национального конгресса. – М., 2010. – Т. 2. – С. 200–217.

2. **Шлык, Ю. К.** Использование методов решения задач гидродинамики применительно к сердечно-сосудистой системе человека / Ю. К. Шлык, Н. П. Медведева // Вестник кибернетики. – 2007. – № 6. – С. 110–115.
3. **Мишук, В. А.** Реализация математической модели элементарного сосудистого участка в среде LabVIEW, ориентированной на кардиохирургическую клинику / В. А. Мишук // Клиническая физиология кровообращения. – 2006. – № 4. – С. 67–81.
4. **Борекня, Л. А.** Проблемы исследования ритмов в кардиологии / Л. А. Борекня, В. И. Кузьмин, И. В. Ключников // Клиническая физиология кровообращения. – 2006. – № 4. – С. 5–11.
5. **Мосткова, Е. В.** Математическая модель сердца / Е. В. Мосткова // Клиническая физиология кровообращения. – 2006. – № 4. – С. 26–33.
6. **Пирумов, У. Г.** Аналитическое и численное исследование гемодинамики крупных сосудов / У. Г. Пирумов // Математическое моделирование. – 2001. – Т. 13. – № 6. – С. 47–61.
7. **Лойцянский, Л. Г.** Механика жидкости и газа / Л. Г. Лойцянский. – М. : Наука, 1970. – 904 с.
8. **Джеймсон, Э.** Численные методы в динамике жидкости / Э. Джеймсон, Т. Мюллер [и др.]. – М. : Мир, 1981. – 408 с.
9. Гидродинамика кровообращения : сборник переводов / под ред. С. А. Регигера. – М. : Мир, 1971. – 270 с.
10. **Бегун, П. И.** Моделирование в биомеханике / П. И. Бегун, П. Н. Афонин. – М. : Высшая школа, 2004. – 390 с.

---

***Кревчик Владимир Дмитриевич***

доктор физико-математических наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
физики, Пензенский государственный  
университет

E-mail: physics@pnzgu.ru

***Krevchik Vladimir Dmitrievich***

Doctor of physical and mathematical  
sciences, professor, head of sub-department  
of physics, Penza state university

***Олейников Валентин Эливич***

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой терапии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

***Oleynikov Valentin Elivich***

Doctor of medicine, professor,  
head of sub-department of therapeutics,  
Medical institute, Penza state university

***Матросова Ирина Борисовна***

кандидат медицинских наук, доцент,  
кафедра терапии, Медицинский  
институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

***Matrosova Irina Borisovna***

Candidate of medical sciences, associate  
professor, sub-department of therapeutics,  
Medical institute, Penza state university

***Гусаковская Людмила Ивановна***

ассистент, кафедра терапии,  
Медицинский институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

***Gusakovskaya Lyudmila Ivanovna***

Assistant, sub-department of therapeutics,  
Medical institute, Penza state university

**Сергацкая Надежда Валерьевна**

аспирант, Медицинский  
институт, Пензенский  
государственный университет

E-mail: terapia-pgu@rambler.ru

**Sergatskaya Nadezhda Valeryevna**

Postgraduate student, Medical institute,  
Penza state university

---

УДК 616.12–008.331.1

**Кревчик, В. Д.**

**Клинико-гемодинамические последствия взаимодействия прямой и отраженной пульсовых волн / В. Д. Кревчик, В. Э. Олейников, И. Б. Матросова, Л. И. Гусаковская, Н. В. Сергацкая // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 129–139.**

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

---

---

УДК 616–002.5–036.22:312.6

*В. А. Подгаева, Д. Н. Голубев, И. А. Черняев, П. Л. Шулев*

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В УРАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ

*Аннотация.* Профилактика туберкулеза занимает приоритетное место в системе реализации противотуберкулезных мероприятий. Авторами проанализированы итоги деятельности и влияние организации, эффективности профилактики туберкулезной инфекции на эпидемиологические показатели по туберкулезу. Приведены показатели, характеризующие организацию и эффективность в формировании коэффициентов, определяющих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионах. Результаты исследования используются руководителями противотуберкулезных учреждений при разработке мероприятий, направленных на предупреждение туберкулеза среди населения.

*Ключевые слова:* туберкулез, организация, эффективность профилактики, эпидемиологическая ситуация.

*Abstract.* A prophylactics of tuberculosis is one of the priorities in the system of anti-tuberculosis activities. Authors analyzed the results and impact of organization activities, efficiency of prophylactics on epidemiological indicators of tuberculosis. The role of indicators, characterizing organization and efficiency in formation of coefficients, determine epidemiological situation in regions was described. The results of the study implemented in practice of chief doctors of anti-tuberculosis facilities for developing measures targeted to prevention of tuberculosis among the population.

*Keywords:* tuberculosis, organization, prophylactics, epidemiological situation.

### Введение

Профилактика туберкулеза занимает приоритетное место в системе реализации противотуберкулезных мероприятий как учреждениями, оказывающими первичную медико-санитарную помощь, так центрами гигиены и эпидемиологии системы Роспотребнадзора и медицинскими организациями противотуберкулезной службы [1–4].

Необходимость оценки итогов работы медицинских организаций по предупреждению туберкулезной инфекции среди населения в определенной степени обусловлена ролью первых в формировании показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу.

Учитывая вышесказанное, **целью** настоящего исследования явилась характеристика результативности деятельности учреждений общей лечебной

сети и противотуберкулезной службы по профилактике среди населения туберкулезной инфекции и определение вклада последнего в формирование коэффициентов, характеризующих эпидемиологическую ситуацию в субъектах Уральского региона по туберкулезу.

### 1. Материалы и методы исследования

Для анализа итогов работы учреждений по профилактике туберкулеза среди населения в 11 территориях курации Федерального государственного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ «УНИИФ Росмедтехнологий») (Курганская, Кировская, Оренбургская, Свердловская, Тюменская и Челябинская области, Пермский край, Республика Башкортостан и Удмуртская Республика, Ханты-Мансийский – Югра и Ямало-Ненецкий автономные округа) за 2003–2008 гг. нами использовались показатели, рассчитанные на основе данных утвержденных форм государственной статистической отчетности: ф. № 30 «Сведения о лечебно-профилактическом учреждении», № 33 «Сведения о больных туберкулезом».

При изучении взаимосвязи между коэффициентами, характеризующими организацию и эффективность профилактики туберкулеза, и коэффициентами, определяющими эпидемиологическую ситуацию по туберкулезной инфекции, использовался метод квадратов Пирсона оценки сравниваемых статистических распределений с помощью коэффициента корреляции.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерной программы SPSS 10.1.

### 2. Результаты и обсуждение

При анализе коэффициентов, характеризующих организацию и эффективность предупреждения туберкулеза среди населения, в территориях Уральского региона за 2003–2008 гг. установлено, что динамика показателя охвата новорожденных вакцинацией БЦЖ отличалась разновекторностью тенденций (рис. 1, табл. 1).

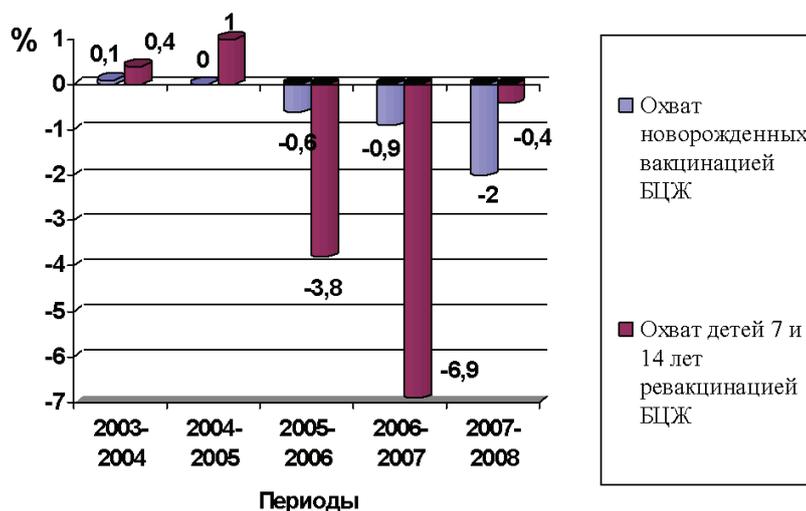


Рис. 1. Темп прироста (снижения) показателей охвата новорожденных вакцинацией и ревакцинацией детей семи и 14 лет БЦЖ в территориях Урала в 2003–2008 гг. (%)

Так, в 2003–2004 гг. наблюдался незначительный рост анализируемого коэффициента, темп прироста которого соответствовал 0,1 %. В 2004–2005 гг. уровень данного показателя был неизменен в сравнении с предшествующим временным периодом, тогда как в 2006–2008 гг. отмечалось снижение величины показателя на фоне увеличения темпа убыли последнего в течение последних трех лет с минус 0,6 до минус 2,0 %. Охват новорожденных вакцинацией БЦЖ в 2008 г., составив 93,5 %, был ниже такового 2003 г. на 3,4 % (96,8 %).

Таблица 1  
Динамика показателей, характеризующих организацию и эффективность профилактики туберкулеза среди населения на Урале (2003–2008)

Наименование показателя	Годы					
	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Охват новорожденных вакцинацией БЦЖ, %	96,8	96,9	96,9	96,3	95,4	93,5
Охват детей 7 и 14 лет ревакцинацией БЦЖ, %	83,3	83,6	84,4	81,2	75,6	75,9
Заболеваемость туберкулезом взрослых из очагов контактов с бактериовыделителями на 100 тыс. контактирующих взрослых	963,1	1081,4	1305,7	1196,7	1088,8	1102,1
Заболеваемость туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями на 100 тыс. контактирующих детей в возрасте 15–17 лет	1144,8	1415,7	1267,1	643,5	1232,1	1096,9
Заболеваемость туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями на 100 тыс. контактирующих детей в возрасте 0–14 лет	343,5	450,4	437,3	460,9	526,1	233,3
Заболеваемость туберкулезом работников противотуберкулезной службы на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения	318,8	340,3	557,2	373,4	301,9	365,7

Охват новорожденных вакцинацией БЦЖ в территориях Урала в 2003–2008 гг. был неоднозначным и колебался от 87,2 % в Свердловской области (2008) до 99,2 % в Удмуртской Республике (2005). Различие максимальной и минимальной величин показателя составило 1,1 раза.

В 2008 г. диапазон значений показателя в разрезе субъектов был следующим: наименьший его уровень отмечался в Свердловской области (87,2 %), соответственно наибольший – в Оренбургской области (98,5 %). Различие вышеуказанных величин показателя было равно 1,1 раза.

Показатель охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией БЦЖ в течение 2003–2008 гг. в Уральском регионе имел позитивную динамику в 2003–2004 и 2004–2005 гг., темп прироста коэффициента соответствовал в вышеуказанные периоды времени 0,4 и 1,0 % (табл. 1, рис. 1). В 2005–2007 гг. наблюдалось снижение величины анализируемого показателя до 75,7 % в 2007 г., темп убыли коэффициента составил соответственно в 2005–2006 гг. минус 3,8 %, в 2006–2007 гг. – минус 6,9 %. В 2008 г. зарегистрирован рост показателя охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией БЦЖ в отличие от 2007 г., прирост величины первого был равен 0,4 %. Несмотря на увеличение в 2008 г. уровня анализируемого показателя, последний, составив 75,9 %, не достиг значения такого в 2003 г. и был ниже последнего на 8,9 %.

Показатель охвата ревакцинацией БЦЖ детей семи и 14 лет в субъектах Уральского региона в 2003–2008 гг. отличался дисперсией величины первого и варьировал от 12,5 % в Тюменской области (2007) до 107,2 % в Челябинской области (2008). Различие максимальной и минимальной величин показателя составило 8,6 раза.

В 2008 г. диапазон значений показателя в разрезе территорий был следующий: наименьший его уровень отмечался в Тюменской области (24,5 %), соответственно наибольший – в Челябинской области (107,2 %). Различие вышеуказанных величин показателя составило 4,4 раза.

Наряду с вакцинацией новорожденных и ревакцинацией детей семи и 14 лет БЦЖ комплекс профилактических противотуберкулезных мероприятий включает работу в очагах туберкулезной инфекции (изоляция больных с бактериовыделением, наблюдение за контактными и проведение превентивного химиотерапевтического лечения последних).

Динамика заболеваемости взрослого населения туберкулезом из очагов контактов с бактериовыделителями в 2003–2008 гг. на Урале свидетельствует о росте показателя в 2003–2004, 2004–2005 и 2007–2008 гг. (табл. 1, рис. 2). Темп прироста в вышеуказанные периоды времени составил соответственно 12,3; 20,7 и 1,2 %. В 2005–2007 гг., в отличие от предшествующего временного периода, наблюдалось снижение уровня анализируемого показателя, темп убыли которого в 2005–2006 и 2006–2007 гг. соответствовал минус 8,3 и минус 9,0 %. В 2008 г. показатель заболеваемости взрослого населения туберкулезом из очагов контактов с бактериовыделителями, составив 1102,1 на 100 тыс. контактирующих взрослых, превысил таковой в 2003 г. на 14,4 %.

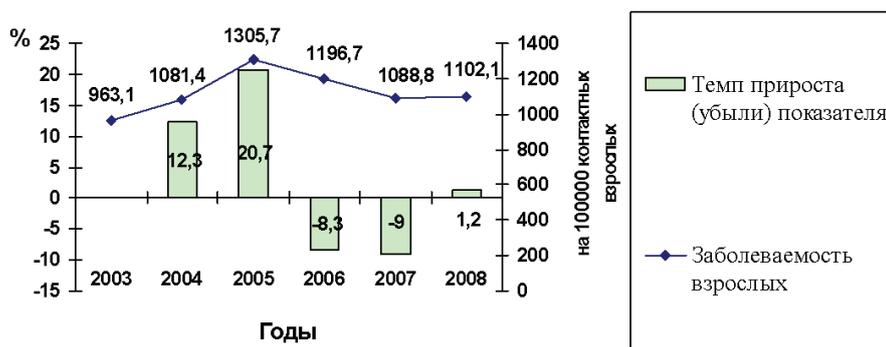


Рис. 2. Динамика заболеваемости взрослого населения туберкулезом из очагов контактов с бактериовыделителями на Урале в 2003–2008 гг. (на 100 тыс. контактирующих взрослых и % соответственно)

При оценке заболеваемости взрослого населения туберкулезом из очагов контактов с бактериовыделителями в разрезе территорий Урала в 2003–2008 гг. установлено, что величина показателя на протяжении анализируемого периода времени была неоднозначной и находилась в следующем диапазоне: наименьший уровень показателя отмечался в 2008 г. в Республике Башкортостан (342,4 на 100 тыс. контактирующих взрослых), соответственно наибольший – в 2004 г. в Ямало-Ненецком автономном округе (2370,0 на 100 тыс. контактирующих взрослых). Различие максимальной и минимальной величин показателя составило 6,9 раза.

В 2008 г. уровень заболеваемости взрослого населения туберкулезом из очагов контактов с бактериовыделителями варьировал от 342,4 на 100 тыс. контактирующих взрослых в Республике Башкортостан до 2262,1 на 100 тыс. контактирующих взрослых в Челябинской области. Различие вышеуказанных величин показателя было равно 6,6 раза.

Динамика заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в 2003–2008 гг. носила разновекторный характер. В 2003–2004 и 2006–2007 гг. отмечался рост величины данного показателя, тогда как в 2005–2006 и 2007–2008 гг. – снижение (табл. 1, рис. 3).

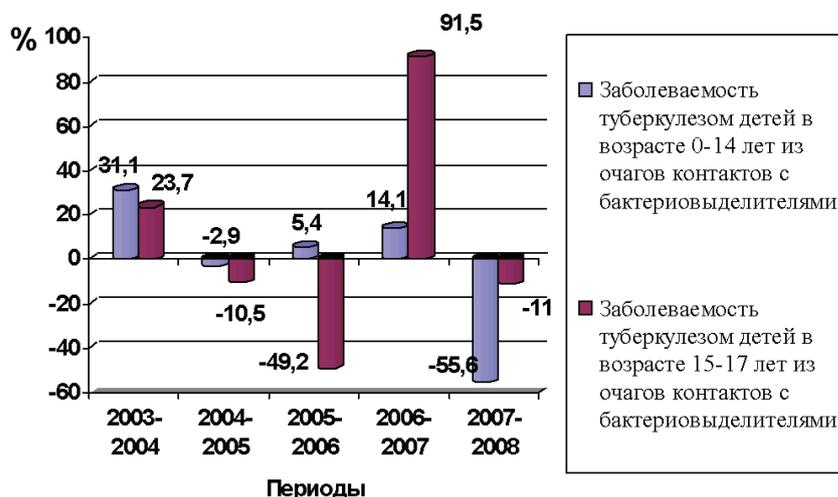


Рис. 3. Темп прироста (снижения) показателей заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в территориях Урала в 2003–2008 гг. (%)

В 2008 г. уровень заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями, составив 1096,9 на 100 тыс. контактирующих детей в возрасте 15–17 лет, был ниже такового в 2003 г. на 4,2 %.

Показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в субъектах Уральского региона в 2003–2008 гг. отличался дисперсией величины первого и варьировал от 0,0 на 100 тыс. населения в Кировской области (2005–2006), Удмуртской Республике (2003), Ямало-Ненецком автономном округе (2003–2004) до 5128,2 на 100 тыс. населения в Курганской области (2003–2004).

В 2008 г. диапазон значений показателя в разрезе территорий был следующий: наименьший его уровень отмечался в Свердловской области (489,4 на 100 тыс. населения), соответственно наибольший – в Тюменской области (2891,6 на 100 тыс. населения). Различие вышеуказанных величин показателя составило 6,0 раза.

Динамика заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в 2003–2008 гг. на Урале свидетельствует о росте показателя в 2003–2004 гг. на 31,1 %, а также в 2005–2006 и 2006–2007 гг. соответственно на 5,4 и 14,1 % (табл. 1, рис. 3). В 2004–2005 и 2007–2008 гг. наблюдалось снижение уровня анализируемого показателя, прирост убыли последнего в вышеуказанные периоды времени соответствовал минус 2,9 и 55,6 %. В 2008 г. уровень заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями, составив 233,3 на 100 тыс. контактирующих детей в возрасте 0–14 лет, был ниже аналогичного в 2003 г. на 32,1 %.

При оценке заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в разрезе территорий Урала в 2003–2008 гг. установлено, что величина показателя на протяжении анализируемого периода времени была неоднозначной и находилась в следующем диапазоне: наименьший уровень показателя наблюдался в 2003 г. в Челябинской области, в 2008 г. – в Республике Башкортостан и Ханты-Мансийском автономном округе (0,0 на 100 тыс. контактных детей в возрасте 0–14 лет), соответственно наибольший – в 2006 г. в Оренбургской области (1299,8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет).

В 2008 г. показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями в субъектах, курируемых ФГУ «УНИИФ Росмедтехнологий», отличался дисперсией его значений и колебался от 0,0 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет в Республике Башкортостан и Ханты-Мансийском автономном округе – Югре до 1010,9 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет в Курганской области.

Заболеваемость туберкулезом работников противотуберкулезной службы в 2003–2008 гг. в Уральском регионе характеризовалась разнонаправленной динамикой показателя. Так, в 2003–2005 и 2007–2008 гг. отмечался рост величины последнего, тогда как в 2005–2006 и 2006–2007 гг. – снижение (табл. 1, рис. 4).

Показатель прироста анализируемого коэффициента в 2003–2004, 2004–2005 и 2007–2008 гг. соответствовал 6,7; 63,7 и 21,1 %, тогда как показатель убыли в 2005–2006 и 2006–2007 гг. был равен минус 33,0 и минус 19,1 % соответственно (рис. 4). Следует отметить, что в 2008 г. уровень заболеваемости туберкулезом работников противотуберкулезной службы в Уральском регионе, составив 365,7 на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, был выше подобного в 2003 г. на 14,7 %.

Показатель заболеваемости туберкулезом работников противотуберкулезной службы в субъектах Уральского региона в 2003–2008 гг. отличался разбросом первого и колебался от 0,0 на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, в Ямало-Ненецком автономном округе (2004), Республике Башкортостан

(2006), Курганской области (2007) до 1348,3 на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, в Ямало-Ненецком автономном округе (2005).

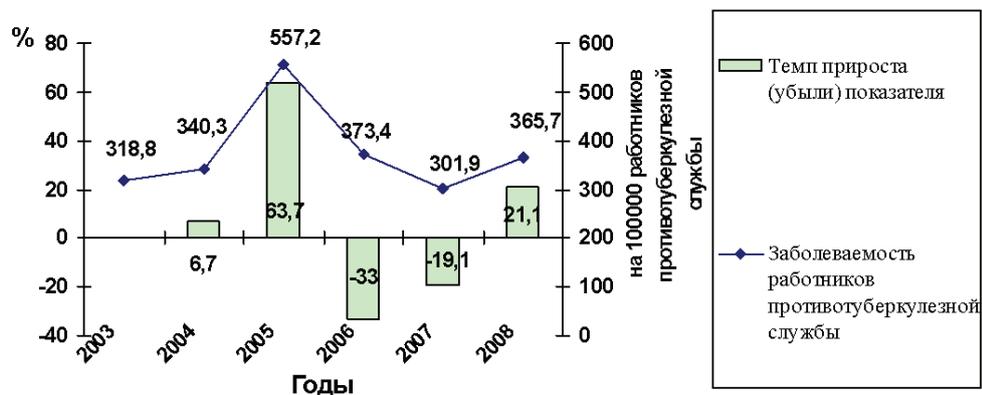


Рис. 4. Динамика заболеваемости туберкулезом работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, на Урале в 2003–2008 гг. (на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, % соответственно)

В 2008 г. уровень заболеваемости туберкулезом работников противотуберкулезной службы был также неоднозначным и варьировал от 41,3 на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, в Республике Башкортостан до 974,2 на 100 тыс. работников противотуберкулезной службы, состоящих на учете в IV группе диспансерного наблюдения, в Оренбургской области. Вышеуказанные значения показателя различались в 23,6 раза.

Установлены взаимосвязи между показателями, характеризующими организацию и эффективность профилактики туберкулезной инфекции, и эпидемиологическими показателями по туберкулезу.

Так, заболеваемость населения туберкулезом коррелирует с коэффициентом охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией БЦЖ ( $r_{xy} = -0,311, p < 0,01$ ). Выявлено, что вклад в формирование общей заболеваемости населения туберкулезом вносит заболеваемость активным туберкулезом детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями ( $r_{xy} = 0,306, p < 0,01$  и  $r_{xy} = 0,362, p < 0,01$  соответственно).

Прямая корреляционная связь средней силы установлена между заболеваемостью населения туберкулезом с бактериовыделением и таковой активным туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из числа лиц, проживающих в очагах активного туберкулеза ( $r_{xy} = 0,357, p < 0,01$ ).

Показатель заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания в фазе распада проявляет прямую корреляционную связь средней силы с заболеваемостью активным туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями ( $r_{xy} = 0,508, p < 0,01$ ).

Заболеваемость населения фиброзно-кавернозным туберкулезом легких коррелирует с показателем охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией БЦЖ ( $r_{xy} = -0,619, p < 0,01$ ).

Прямая корреляционная связь средней силы выявлена между заболеваемостью туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет и заболеваемостью активным туберкулезом детей в возрасте 0–14 и 15–17 лет из очагов контактов с бактериовыделителями ( $r_{xy} = 0,306$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{xy} = 0,508$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Аналогичная взаимосвязь установлена между последними и заболеваемостью туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет ( $r_{xy} = 0,567$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{xy} = 0,330$ ,  $p < 0,01$  соответственно). О наличии взаимосвязи между заболеваемостью туберкулезом детского населения (15–17 лет) и показателем охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией БЦЖ свидетельствует коэффициент корреляции, равный минус 0,299.

Анализ взаимосвязи между показателями распространенности туберкулеза среди населения и коэффициентами, характеризующими уровень организации и эффективности профилактики данного заболевания, указывает на установленную корреляционную связь между показателем охвата детей семи и 14 лет ревакцинацией и распространенностью туберкулеза среди населения ( $r_{xy} = -0,487$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью деструктивного туберкулеза органов дыхания ( $r_{xy} = -0,580$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью туберкулеза легких с бактериовыделением ( $r_{xy} = -0,407$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ( $r_{xy} = -0,472$ ,  $p < 0,01$ ) и распространенностью туберкулеза среди детей 15–17 лет ( $r_{xy} = -0,365$ ,  $p < 0,01$ ).

Прямая средней силы корреляционная связь выявлена между заболеваемостью активным туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из числа проживающих лиц в очагах активного туберкулеза и распространенностью фиброзно-кавернозного туберкулеза легких ( $r_{xy} = 0,337$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью туберкулеза среди детей в возрасте 0–14 лет и 15–17 лет ( $r_{xy} = 0,389$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{xy} = 0,340$ ,  $p < 0,01$ ).

Показатель заболеваемости активным туберкулезом детей 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями проявляет взаимосвязь с коэффициентами распространенности туберкулеза органов дыхания в фазе распада ( $r_{xy} = 0,304$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью туберкулеза легких с бактериовыделением ( $r_{xy} = 0,314$ ,  $p < 0,01$ ), распространенностью туберкулеза среди детей 0–14 лет и 15–17 лет ( $r_{xy} = 0,419$ ,  $p < 0,01$  и  $r_{xy} = 0,336$ ,  $p < 0,01$  соответственно).

Между заболеваемостью туберкулезом работников противотуберкулезных учреждений и распространенностью туберкулеза органов дыхания в фазе распада установлена прямая средней силы корреляционная связь ( $r_{xy} = 0,299$ ,  $p < 0,01$ ).

При анализе взаимосвязи между показателями, характеризующими организацию и эффективность профилактики туберкулеза, и таковыми смертности населения установлено, что удельный вес умерших от туберкулеза больных активными формами заболевания, состоящих на учете в учреждениях системы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, в туберкулезных стационарах коррелирует с коэффициентом заболеваемости активным туберкулезом взрослых из числа лиц, проживающих в очагах активного туберкулеза ( $r_{xy} = -0,311$ ,  $p < 0,01$ ), что, вероятно, связано с отсутствием или незначительной долей тяжелых форм вышеуказанного заболевания у взрослого населения, проживающего в очагах контактов с бактериовыделителями по причине проведения данной категории населения профилактического химиотерапевтического лечения.

Других достоверных корреляционных связей между показателями заболеваемости, распространенности, смертности населения от туберкулеза и коэффициентами, характеризующими уровень организации и эффективности профилактики данного заболевания, не установлено.

### **Выводы**

1. В Уральском регионе при оценке деятельности противотуберкулезной службы установлена дифференциация территорий по коэффициентам, характеризующим организацию и эффективность предупреждения туберкулеза среди населения. Различия коэффициентов в 2008 г. составляли: по охвату новорожденных вакцинацией и детей в возрасте 7–14 лет ревакцинацией БЦЖ – 1,1 и 4,4 раза соответственно; по заболеваемости туберкулезом взрослых, детей в возрасте 15–17 и 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями – 6,6; 6,0 и 10,9 раза соответственно; по заболеваемости туберкулезом работников противотуберкулезной службы – 23,6 раза.

2. Доказана роль показателей, характеризующих организацию и эффективность профилактики среди населения туберкулезной инфекции, в формировании эпидемиологических показателей по туберкулезу. Установлены достоверные обратные корреляционные связи между коэффициентом охвата детей 7–14 лет ревакцинацией БЦЖ и заболеваемостью населения туберкулезом, заболеваемостью и распространенностью фиброзно-кавернозного туберкулеза среди населения, заболеваемостью и распространенностью туберкулеза среди детей в возрасте 15–17 лет, распространенностью туберкулеза среди населения, распространенностью туберкулеза органов дыхания в фазе распада, распространенностью туберкулеза легких с бактериовыделением. Заболеваемость активным туберкулезом взрослых из очагов контактов с бактериовыделителями коррелирует с коэффициентом доли умерших от туберкулезной инфекции в условиях стационара. Заболеваемость активным туберкулезом детей в возрасте 15–17 лет из очагов активного туберкулеза взаимосвязана с коэффициентами заболеваемости населения туберкулезом, заболеваемости и распространенности туберкулеза среди детского населения (0–14 и 15–17 лет), распространенности фиброзно-кавернозного туберкулеза легких среди населения. Заболеваемость активным туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет из очагов контактов с бактериовыделителями коррелирует с заболеваемостью населения туберкулезом, заболеваемостью и распространенностью туберкулеза с бактериовыделением, заболеваемостью и распространенностью туберкулеза органов дыхания в фазе распада, заболеваемостью и распространенностью туберкулезной инфекцией среди детского (0–14 лет) и подросткового (15–17 лет) населения. Заболеваемость туберкулезом работников противотуберкулезных учреждений взаимосвязана с коэффициентом распространенности деструктивного туберкулеза органов дыхания среди населения.

3. Полученные результаты исследования могут быть использованы руководителями учреждений противотуберкулезной службы для разработки территориальных программ, приказов и инструкций, направленных на улучшение организации и повышение эффективности профилактики туберкулеза среди населения.

**Список литературы**

1. **Терехина, Т. В.** Эффективность профилактических прививок против туберкулеза в Ставропольском крае / Т. В. Терехина, В. С. Одинец // Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях. – Екатеринбург : Полиграфист, 2008. – С. 61–62.
2. **Третьяков, Г. В.** Профилактика туберкулеза / Г. В. Третьяков, Т. Г. Равдугина // Приоритетные направления в обеспечении результативности системы противотуберкулезных мероприятий в современных эпидемиологических условиях. – Екатеринбург : Полиграфист, 2008. – С. 70–73.
3. **Шилова, М. Б.** Туберкулез в России в 2006 году / М. Б. Шилова. – Воронеж : ВГПУ, 2007. – 150 с.
4. **Шилова, М. Б.** Туберкулез в России в 2007 году / М. Б. Шилова. – М., 2008. – 152 с.

---

**Подгаева Валентина Александровна**  
кандидат медицинских наук, заместитель  
директора по организационно-  
методической работе, Федеральное  
государственное учреждение «Уральский  
научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии Федерального  
агентства по высокотехнологичной  
медицинской помощи» (г. Екатеринбург)

E-mail: Podgayeva@mail.ru

**Голубев Дмитрий Николаевич**  
профессор, доктор медицинских наук,  
директор, Федеральное  
государственное учреждение «Уральский  
научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии Федерального  
агентства по высокотехнологичной  
медицинской помощи» (г. Екатеринбург)

E-mail: Golubev-d50@mail.ru

**Черняев Игорь Анатольевич**  
заведующий организационно-  
методическим отделом, Федеральное  
государственное учреждение «Уральский  
научно-исследовательский институт  
фтизиопульмонологии Федерального  
агентства по высокотехнологичной  
медицинской помощи» (г. Екатеринбург)

E-mail: smse@mail.ru

**Podgaeva Valentina Alexandrovna**  
Candidate of medical sciences, deputy  
director for organization and methodical  
support, Ural Federal research institute  
of phthisiology and pulmonology under  
the Federal agency of high-tech medical  
care (Ekaterinburg)

**Golubev Dmitry Nikolaevich**  
Professor, doctor of medicine,  
director of Ural Federal research  
institute of phthisiology and pulmonology  
under the Federal agency of high-tech  
medical care (Ekaterinburg)

**Chernyaev Igor Anatolyevich**  
Head of organization and methodical  
support department, Ural Federal  
research institute of phthisiology  
and pulmonology under the Federal  
agency of high-tech medical care  
(Ekaterinburg)

**Шулев Павел Леонидович**

кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра эпидемиологии,  
Уральская государственная  
медицинская академия Федерального  
агентства по здравоохранению  
и социальному развитию  
(г. Екатеринбург)

E-mail: pav@holding-unona.ru

**Shulev Pavel Leonidovich**

Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of epidemiology,  
Ural State medical academy  
under the Federal agency of healthcare  
and social development (Ekaterinburg)

---

УДК 616–002.5–036.22:312.6

**Подгаева, В. А.**

**Основные результаты и влияние организации и эффективности профилактики туберкулезной инфекции в Уральском регионе на эпидемиологические показатели по туберкулезу / В. А. Подгаева, Д. Н. Голубев, И. А. Черняев, П. Л. Шулев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 4 (16). – С. 140–150.**

### ***Внимание авторов!***

Редакция журнала «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» приглашает специалистов опубликовать на его страницах оригинальные статьи, содержащие новые научные результаты в области теоретической и экспериментальной медицины, клинической медицины, общих вопросов здравоохранения, организации здравоохранения, а также обзорные статьи по тематике журнала.

Статьи, ранее опубликованные, а также принятые к опубликованию в других журналах, редколлегией не рассматриваются.

Редакция принимает к рассмотрению статьи, подготовленные с использованием текстового редактора Microsoft Word for Windows версий не выше 2003.

Необходимо представить статью в электронном виде (VolgaVuz@mail.ru, дискета 3,5", CD-диск) и дополнительно на бумажном носителе в двух экземплярах.

Оптимальный объем рукописи 10–14 страниц формата А4. Основной шрифт статьи – Times New Roman, 14 pt через полуторный интервал. Тип файла в электронном виде – RTF.

Статья **обязательно** должна сопровождаться индексом УДК, краткой аннотацией и ключевыми словами **на русском и английском языках**.

Рисунки и таблицы должны быть размещены в тексте статьи и представлены в виде отдельных файлов (растровые рисунки в формате TIFF, BMP с разрешением 300 dpi, векторные рисунки в формате Corel Draw с минимальной толщиной линии 0,75 pt). Рисунки должны сопровождаться подрисовочными подписями.

Формулы в тексте статьи выполняются в редакторе формул Microsoft Word Equation, версия 3.0 и ниже. Символы греческого и русского алфавита должны быть набраны прямо, нежирно; латинского – курсивом, нежирно; обозначения векторов и матриц прямо, жирно; цифры – прямо, нежирно. Наименования химических элементов набираются прямо, нежирно. Эти же требования **необходимо** соблюдать и в рисунках. Допускается вставка в текст специальных символов (с использованием шрифтов Symbol).

В списке литературы **нумерация источников** должна соответствовать **очередности ссылок** на них в тексте ([1], [2], ...). Номер источника указывается в квадратных скобках. В списке указывается:

- для книг – фамилия и инициалы автора, название, город, издательство, год издания, том, количество страниц;
- для журнальных статей, сборников трудов – фамилия и инициалы автора, название статьи, полное название журнала или сборника, серия, год, том, номер, выпуск, страницы;
- для материалов конференций – фамилия и инициалы автора, название статьи, название конференции, время и место проведения конференции, город, издательство, год, страницы.

В конце статьи допускается указание наименования программы, в рамках которой выполнена работа, или наименование фонда поддержки.

К материалам статьи **должна** прилагаться информация для заполнения учетного листа автора: фамилия, имя, отчество, место работы и должность, ученая степень, ученое звание, адрес, контактные телефоны (желательно сотовые), e-mail.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Рукопись, полученная редакцией, не возвращается.

Редакция оставляет за собой право проводить редакторскую и допечатную правку текстов статей, не изменяющую их основного смысла, без согласования с автором.

**Статьи, оформленные без соблюдения приведенных выше требований, к рассмотрению не принимаются.**

### **Уважаемые читатели!**

Для гарантированного и своевременного получения журнала «**Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки**» рекомендуем вам оформить подписку.

Журнал выходит 4 раза в год по тематике:

- *теоретическая и экспериментальная медицина*
- *клиническая медицина*
- *общие вопросы здравоохранения*
- *организация здравоохранения*

Стоимость одного номера журнала – 250 руб. 00 коп.

Для оформления подписки через редакцию необходимо заполнить и отправить заявку в редакцию журнала: факс (841-2) 56-34-96, тел.: 36-82-06, 56-47-33; E-mail: VolgaVuz@mail.ru

Подписку на первое полугодие 2011 г. можно также оформить по каталогу агентства «РОСПЕЧАТЬ» «Газеты. Журналы» тематический раздел «Известия высших учебных заведений». Подписной индекс – 36949.

---

### **ЗАЯВКА**

Прошу оформить подписку на журнал «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки» на 2011 г.

№ 1 – \_\_\_\_\_ шт., № 2 – \_\_\_\_\_ шт., № 3 – \_\_\_\_\_ шт., № 4 – \_\_\_\_\_ шт.

Наименование организации (полное) \_\_\_\_\_

ИНН \_\_\_\_\_ КПП \_\_\_\_\_

Почтовый индекс \_\_\_\_\_

Республика, край, область \_\_\_\_\_

Город (населенный пункт) \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_

Корпус \_\_\_\_\_ Офис \_\_\_\_\_

ФИО ответственного \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Тел. \_\_\_\_\_ Факс \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Руководитель предприятия \_\_\_\_\_

(подпись)

(ФИО)

Дата «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.