

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Гирёв Е.А., Орлов О.А., Шавкунов С.П.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТРАВМАТИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ
УЛУЧШЕНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА
С ПОМОЩЬЮ ИЗУЧЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА ЕЁ ТКАНИ 3
- Чичерина Е.Н., Падыганова А.В.
ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ
И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ 6
- Фесюк Е.Г.
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА
В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ 12
- Семакина Н.В., Багаев В.И., Михайлов В.А.
ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ,
СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ 15
- Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И.
ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МНОГОФАКТОРНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА
2-го ТИПА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ 18
- Королёва С.А., Раскатова Е.Н., Бикметова А.В., Чепурных А.Я., Шамсутдинова Р.А.
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
II СТАДИИ 21
- Аверьянов М.Ю., Слонимский В.В.
ПЕРСПЕКТИВЫ КРИОТЕХНОЛОГИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 25
- Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Сулова Е.В., Галанина А.В., Бебякина Н.С., Васильева Ю.А.,
Гайнанова А.М., Тарбеева О.Н., Воронин М.В.
ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ 28

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

- Спицин А.П., Оборин Л.Ф., Никитин В.Н.
ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ЖЕВАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ 32
- Никитин Н.А., Плехов А.В., Колеватых Е.П., Прокопьев Е.С., Машковцев О.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ
РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ФОРМИРОВАНИЯ КОНЦЕБОВОКОВЫХ
ТОНКОТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ 34

ОБЗОРЫ

- Пойгнер И.Ю., Чичерина Е.Н.
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА
РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ 43
- Леушина Е.А., Чичерина Е.Н.
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНЫЕ
НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДКА 50

Колчанова О.В., Циркин В.И. ЭНДОГЕННЫЙ АКТИВАТОР И ЭНДОГЕННЫЙ ИНГИБИТОР СОКРАТИМОСТИ МИОЦИТОВ	56
---	----

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА**

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.В. Сапожникова, О.Л. Игнатова, В.Н. Шевнин МАТЕРИАЛЫ ПО ЕДИНОМУ ГИГИЕНИЧЕСКОМУ НОРМИРОВАНИЮ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ, КОМПЛЕКСНОМ, СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ	66
---	----

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Сахарова Л.Г., Гвоздецкий О.Е., Слотин В.Е. РАЗВИТИЕ ИДЕИ СОЦИАЛЬНОЙ СПРАВЕДЛИВОСТИ В РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ	71
--	----

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА

«ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»	77
-------------------------------------	----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.33-006.6-089-72:616.36

Е.А. Гирёв, О.А. Орлов, С.П. Шавкунов

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТРАВМАТИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ УЛУЧШЕНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА С ПОМОЩЬЮ ИЗУЧЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЯ КИСЛОРОДА ЕЁ ТКАНИ

Ye.A. Girev, O.A. Orlov, S.P. Shavkunov

COMPARATIVE ASSESSMENT OF LIVER TRAUMA AT DIFFERENT IMPROVEMENT METHODS OF OPERATIVE APPROACH IN CANCER OPERATIVE TREATMENT WITH THE HELP OF OXYGEN TENSION EXAMINATION OF ITS TISSUE

Пермский краевой онкологический диспансер

Проведена сравнительная оценка тяжести операционной травмы печени с помощью изучения напряжения кислорода её ткани у пациентов до и после операции при различных инструментальных методиках улучшения операционного доступа для хирургического лечения рака желудка.

Проводилась сравнительная оценка состояния напряжения кислорода ткани печени у двух групп пациентов ($n = 26$ и $n = 26$) при различных инструментальных методиках создания операционного доступа. Для определения концентрации кислорода, растворенного в ткани печени пациента, использовался 3-электродный потенциометрический датчик. Использовали высокочувствительный потенциостат ЭЛ-02. Платиновый рабочий электрод устанавливался под глиссонову капсулу нижней поверхности квадратной доли в проекции установки дополнительного зеркала ранорасширителя до гастрэктомии. После гастрэктомии электрод устанавливался там же под дополнительным зеркалом ранорасширителя.

Показатели напряжения кислорода в основной группе выше, чем в группе сравнения примерно на 26%. Результаты достоверны $p = 0,05$ для прямого хода кривой и $p = 0,01$ – для обратного хода. Следует отметить, что к концу проведения операции показатель содержания кислорода в ткани печени пациента всегда снижался на 5–7% от значений, полученных до установки ранорасширителя.

Применение нового ранорасширителя в меньшей степени влияет на кровоснабжение и оксигенацию ткани печени, что свидетельствует об уменьшении ее операционной травмы.

Ключевые слова: ранорасширитель, операционный доступ, напряжение кислорода, печень, рак, желудок.

A comparative evaluation of liver operative trauma severity with the help of oxygen tension examination of its tissue has been carried out at the patients before and after the

operation at various improvement instrumental surgical access methods of stomach cancer treatment.

A comparative evaluation of oxygen tension state in liver's tissue at two groups of patients has been carried out ($p=26$ and $p=26$) at various instrumental surgical access methods. For oxygen concentration (containing in patient's tissue of the liver) detection we used a 3-electrode electrometric sensor. We used an extremely sensitive potentiostat EL-02. A working electrode of platinum was set under the Glisson's capsule of the lowest surface of the quadrate lobe in projection of supplementary retractor mirror to the gastrectomy. After the gastrectomy the electrode is set at the same place under the supplementary mirror of the retractor.

Oxygen tension indexes were higher in the fundamental group than in the comparison group nearly at 26%. The results are true if $p=0,05$ for forward trend of curve and $p=0,01$ for back motion of curve. It should be mentioned that to the end of the operation oxygen index in patient's liver tissue always reduced at 5–7% from the data got before the retractor was set.

New retractor usage has very low influence at liver tissue blood supply and oxygenation. We can state about the reduction of its operation trauma.

Key words: retractor, operative approach, oxygen tension, liver, cancer, stomach.

Введение

Развитие хирургии рака желудка (увеличение объемов и длительности оперативных вмешательств, развитие оперативных методик, техники мобилизации желудка, лимфодиссекции) стимулирует совершенствование инструментальных методик для создания операционного доступа к оперируемым органам, в частности желудку [1, 2, 3, 4, 5]. Принцип аппаратной коррекции, сформулированный М.З. Сигалом, продолжает быть актуальным [3]. Он заключается в том, что фиксация разобщенных отводящих механизмов происходит за пределами операционной раны – к планке операционного стола.

Известен опыт использования дополнительных зеркал и других технических приспособлений к ранорасширителю М.З. Сигала (патент на изобретение № 2147840 от 27.04.2000 г. Авторы: Е.А. Гирёв, В.В. Ферапонтов) [6]. Применение дополнительных зеркал приводит к отведению не только края операционной раны передней брюшной стенки, но и внутренних органов (печени). Длительная эксплуатация дополнительных зеркал в Пермском онкологическом диспансере подтверждает их эффективность. Использование одного дополнительного зеркала помогает отводить только правую долю печени, но при работе в области абдоминального отдела пищевода возникает необходимость отводить и левую долю печени. В связи с этим актуален вопрос об операционной травме ткани печени зеркалами ранорасширителя при производстве длительной хирургической операции. Оценка напряжения кислорода в ткани печени говорит об интенсивности кровоснабжения органа [8].

Материалы и методы исследования

С целью решения этой проблемы Е.А. Гирёвым, В.В. Ферапонтовым (патент на изобретение

№ 2363401 от 10.08.2009 г.) [7] предложено использование нового ранорасширителя, который является дальнейшим техническим развитием широко известного и принятого в хирургической практике ранорасширителя М.З. Сигала. В конструкции нового ранорасширителя обращали особое внимание на идентичность и взаимозаменяемость деталей с предыдущими поколениями ранорасширителей. Такой подход позволяет сохранить техническую преемственность, легко модернизировать существующий ранорасширитель М.З. Сигала с минимальными затратами при максимальном улучшении качества операционного доступа во время хирургической операции.

Предлагаемый ранорасширитель (рис. 1) состоит из кронштейна, закрепленного к боковой планке операционного стола зажимным винтом, который надежно фиксирует стойку 1. Стойка 1 имеет две продольные лыски для предотвращения ее проворачивания вокруг своей оси. Верхний конец стойки имеет форму шестигранника, на который установлены шарнирная опора 3 с пазами. В шарнирную опору 3 установлен винт 4 с крючками 6, 7 и приводным штурвалом 5. На шестигранник стойки установлена дополнительная консоль 2 с шарнирной опорой 8 и фиксатором положения 11. Шарнирная опора 8 выполнена заодно с карданом, через который пропущен винт 9 с размещенным на нем приводным штурвалом 10. На конце винта 9 имеется шаровой цанговый шарнир 12 с фиксатором положения 13 и устройством быстрой замены крючков 14. Для замены крючок 15 имеет открытый паз со стопорным отверстием.

При проведении операции на органах верхнего этажа брюшной полости к планке операционного стола слева и справа от пациента при помощи зажимного винта устанавливают стойку 1. На стойку 1 устанавливают дополнительную консоль 2, которая фиксируется в наиболее удобном положении при помощи шестигранного сечения стойки. Положение шарнирной опоры 8 фиксируется фиксатором положения 11. Через кардан шарнирной опоры 8 пропускается винт 9, на другой конец которого крепится устройство быстрой замены крючков 14 с фиксатором положения 13. Для создания лучшего качества

доступа в глубине операционной раны по ходу оперативного вмешательства меняется угол положения крючка 15 во всех плоскостях при помощи зажимной цанги относительно шарового шарнира 12 и фиксатором положения 13. Регулировка по глубине крючка 15 решается его сменой. Для замены крючка 15 хирург нажатием на устройство замены 14 вынимает крючок 15 и меняет его на крючок необходимой глубины, фиксируя стопорным отверстием в устройстве замены 14. При необходимости стойку 1 устанавливают с противоположной стороны операционного стола и пациента.

Цель исследования: провести сравнительную оценку тяжести операционной травмы ткани печени с помощью исследования напряжения кислорода у пациентов до и после операции при различных инструментальных методиках улучшения операционного доступа в хирургическом лечении рака желудка.

Для сравнительной оценки напряжения кислорода в ткани печени были сформированы группы наблюдения из 26 больных. Проведены 52 исследования, которые делились на два этапа (два исследования) у одного и того же больного. В основную группу (ОГ) вошло 26 исследований больных раком желудка при создании операционного доступа, у которых использовался вышеуказанный ранорасширитель [7]. В группу сравнения (ГС) – 26 исследований, у которых операционный доступ создавался ранорасширителем Е.А. Гирева и В.В. Ферапонтова [6], то есть консоль 2, винт 9 и крючок 15 во время операции были убраны (рис. 1). При первом этапе измерений напряжения кислорода ткани печени платиновый рабочий электрод устанавливался под глиссоновую капсулу нижней поверхности квадратной доли в проекции установки дополнительного зеркала 6 (рис. 1). Всем пациентам проводилась операция в объеме гастрэктомии. При втором этапе измерений электрод устанавливался там же под дополнительным зеркалом 6.

Для определения концентрации кислорода, растворенного в ткани печени пациента, использовался 3-электродный потенциометрический датчик. Для увеличения достоверности получаемых данных метод измерения тока восстановления кислорода при контролируемом потенциале усовершенствовали за счет использования высокочувствительного потенциостата ЭЛ-02 (рис. 2.) С помощью данного при-

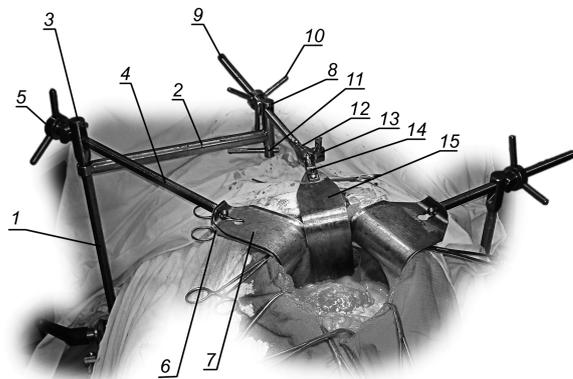


Рисунок 1. Вид сформированного «окна» операционного доступа при гастрэктомии



Рисунок 2. Потенциостат ЭЛ-02.06

бора можно проводить измерения тока не только при фиксированном потенциале, но и в катодной области потенциалов путем снятия вольт-амперной зависимости на платиновом рабочем электроде. Полученные данные представляли в координатах ток–время и рассчитывали общее количество электричества, идущего на катодные реакции.

Режим снятия циклических потенциодинамических вольт-амперных кривых выбрали следующий: электрохимическая ячейка – 3-электродная (рабочий электрод – платиновая проволока, впаянная в стеклянную трубочку, поверхность $S = 0,030 \text{ см}^2$, вспомогательный электрод – платиновая пластина, площадь $S = 6 \text{ см}^2$, электрод сравнения – хлоридсеребряный в виде серебряной пластины $S = 8 \text{ см}^2$, на которую электрохимическим способом нанесен труднорастворимый осадок хлорида серебра), скорость развертки потенциала составляла 6 мВ/сек. , интервал потенциалов от $-0,2$ до $-0,8 \text{ В}$. Все поляризационные зависимости в работе представлены относительно этого электрода сравнения. После проведения опыта данные записаны в файл и численная информация подвергалась математической обработке.

Вид поляризационной кривой в прямом направлении развертки потенциала (от равновесного значения потенциала в катодную область) имеет сложный вид кривой. Это объясняется определенными методическими особенностями работы потенциостата. Замер аналоговых параметров происходит в реальном времени с интервалом $0,05 \text{ с.}$, преобразование аналогового сигнала в цифровой код проводится 24-разрядной аналогово-цифровой микросхемой с небольшой погрешностью $1\text{--}2\%$, так как токи процесса составляют величину порядка 10^{-6} А , а количество измерений в прямом направлении изменения потенциала составляет 2000. В области начальных потенциалов от $-0,20 \text{ В}$ до $-0,22 \text{ В}$ бросок тока связан с зарядением двойного электрического слоя рабочего электрода и наблюдается восстановление адсорбированных на поверхности рабочего электрода соединений. Ток этого процесса резко уменьшается из-за очень малой скорости адсорбции этих соединений. При обратном ходе потенциала от $-0,80$ до $-0,2 \text{ В}$ такого броска тока восстановления адсорбированных молекул не наблюдается. В дальнейшем наблюдаем ток восстановления сначала кислорода (от $-0,30$ до $-0,60 \text{ В}$) и далее подключается реакция восстановления водорода.

Для обработки такой кривой проводили процедуру удаления белого шума и сглаживания отфильтрованных данных. После операции сглаживания по 200 точкам проводили процедуру численного интегрирования данных в координатах ток–время для определения количества электричества, которое идет на восстановление кислорода. Эта методика применялась для обработки всех потенциодинамических кривых, полученных в разных условиях проведения операционного вмешательства, причем прямой и обратный ход этих вольт-амперных кривых обрабатывался отдельно для каждого эксперимента.

Результаты и их обсуждение

После проведенных исследований напряжения кислорода в ткани печени у каждого пациента основной и группы сравнения получали потенциодинамическую кривую (рис. 3). Анализ данных поляризационных измерений показал, что перед установкой ранорасширителя и выполнения гастрэктомии у пациентов двух групп наблюдается большее значение токов восстановления кислорода, чем после выполнения гастрэктомии перед снятием ранорасширителя с операционной раны. У пациентов основной группы концентрация кислорода в ткани печени имеет большее значение, чем у пациентов группы сравнения. После обработки всех потенциодинамических кривых при исследовании напряжения кислорода в ткани печени при разных условиях проведения операционного вмешательства в наблюдаемых группах данные подвергли математическому анализу. Представленные данные о количестве электричества исследуемых групп пациентов подвергли статистической обработке, оценивая среднее значение параметра и его доверительный интервал.

Как правило, прямой ход потенциодинамической кривой в катодную область потенциалов от равновесного потенциала имеет более высокое значение токов, так как к процессу восстановления кислорода добавляется реакция восстановления адсорбированных молекул поверхностно активных веществ на поверхности платинового электрода. При обратном ходе потенциодинамической кривой доля адсорбционных реакций незначительна, поэтому расчетные данные по обратному ходу потенциодинамической кривой более отвечают реальному содержанию кислорода в крови пациента. Показатели в основной группе выше, чем в группе сравнения примерно на 26% . Результаты достоверны (см. таблицу 1): $p = 0,05$ для прямого хода кривой и $p = 0,01$ – для обратного хода. Следует отметить, что к концу проведения операции показатель содержания кислорода в ткани печени пациента всегда снижался на $5\text{--}7\%$ от значений, полученных до установки ранорасширителя.

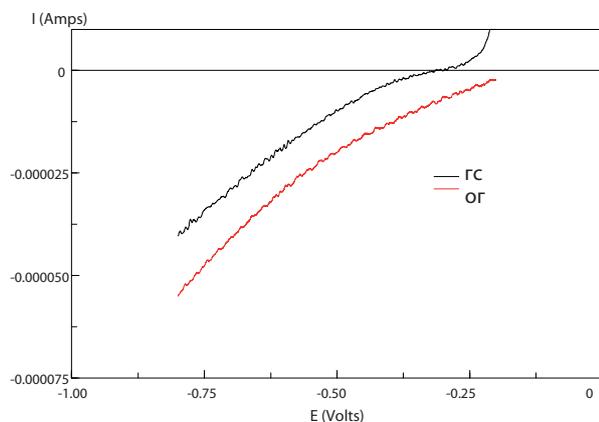


Рисунок 3. Сравнительные характеристики токов катодного восстановления кислорода (обратный ход потенциодинамической кривой) для пациентов наблюдаемых групп после процедуры численного сглаживания данных по 25 точкам. ОГ – основная группа, ГС – группа сравнения

Средние значения количества электричества (Q) в мКл по прямому и обратному ходу потенциодинамической кривой в исследуемых группах

Группы наблюдения	Основная группа	Группа сравнения
По прямому ходу потенциодинамической кривой	2,38±0,15 мКл	1,85±0,18 мКл p = 0,05
По обратному ходу потенциодинамической кривой	2,31±0,12 мКл	1,70±0,17 мКл p = 0,01

Заключение

Таким образом, применение нового ранорасширителя меньше влияет на кровоснабжение и оксигенацию ткани печени, что свидетельствует об уменьшении операционной травмы.

Список литературы

1. Сигал М.З., Лисин А.И. Пат. 302111 СССР. МПК А 61В 17/02. Расширитель-подъемник реберных дуг. № 1414043/31 – 16. Заявл. 12.03.1970. Оpubл. 28.04.1971. Бюл. 1971. 2 с.
2. Гирёв Е.А., Ферапонтов В.В., Черняев М.Л. и др. Технические приспособления к ранорасширителю Сигала при операциях на органах брюшной полости. Хирургия. 2002. 4. 26–28 с.
3. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Н. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. Казань: Татарское книжное издательство. 1991. 360 с.
4. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д. Идеология расширенных операций по поводу рака желудка. Вестник Московского онкологического общества. 2003. 1 (494). 2–3 с.
5. Хвастунов Р.А., Широков О.В., Шерешков А.Ю., Бегретов Т.Б. Расширенные D-3-хирургические вмешательства при раке желудка. Современная онкология. 2004. 1 (6). 24–29 с.
6. Гирёв Е.А., Ферапонтов В.В. Пат. 2147840. Российская Федерация. МПК7 А 61 В 17/02. Ранорасширитель. Заявитель и патентообладатель Гирёв Е.А. Заявл. 16.06.97. Оpubл. 20.08.02. Бюл. 2000. 12. 4 с.
7. Гирёв Е.А., Ферапонтов В.В., Орлов О.А. Пат. 2363401 Российская Федерация. МПКА61В 17/02. Ранорасширитель; Заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава, № 2008104256. Заявл. 4.02.2008. Оpubл. 10.08.2009. Бюл. 22. 6 с.
8. Орлов О.А. Лапараскопия в дифференциальной диагностике заболеваний печени и дооперационном стадировании опухолей желудочно-кишечного тракта. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. Пермь. 1986. 190 с.

Сведения об авторах

Гирёв Евгений Альбертович – к.м.н., заведующий операционным блоком Пермского краевого онкологического диспансера. 614066, г. Пермь, ул. Советской Армии, 12; рабочий тел.: 8(342)229-99-24; e-mail: girev@bk.ru.

Орлов Олег Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, рентгенологии и медицинской радиологии Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 66; рабочий тел.: 8(342)221-74-59.

Шавкунов Сергей Павлович – к.х.н., доцент кафедры физической химии Пермского государственного научно-исследовательского университета. 614089, г. Пермь, ул. Шоссе Космонавтов, 100; рабочий тел.: 8(342)239-65-76.

УДК 616.12-008.331.1-072.7:618.3(470.342)

Е.Н. Чичерина, А.В. Падыганова

ФАКТОРЫ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Е.Н. Chicherina, A.V. Padyganova

THE CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS AT PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION IN KIROV REGION AND CLINICAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF THE TARGETS ORGANS

*Кировская государственная
медицинская академия*

Целью исследования явилось изучение факторов кардиометаболического риска у беременных с хронической артериальной гипертензией Кировской области и клинико-функционального состояния органов-мишеней. Обследовано 100 беременных с хронической артериальной гипертензией и 30 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Проведена комплексная оценка состояния кардиоренальной системы, факторов кардиометаболического риска. Полученные результаты показали, что у беременных с ХАГ имеется наследственная отягощенность по гипертонической болезни, чаще курение и прием комбинированных оральных контрацептивов в анамнезе, атерогенная дислипидемия, присутствует снижение скорости клубочковой фильтрации и патологическое ремоделирование миокарда.

Ключевые слова: беременность, хроническая артериальная гипертензия, кардиоренальная система, факторы кардиометаболического риска.

The article presents the study of cardiometabolic risk factors at pregnant women with chronic arterial hypertension in Kirov region and clinical and functional condition of the targets organs. 100 pregnant women with chronic arterial hypertension and 30 patients with physiologically proceeding pregnancy were surveyed. The received results showed that pregnant women with chronic arterial hypertension have a heredity of arterial hypertension, smoking and reception of the combined oral contraceptives in the anamnesis are more often, the atherogenous dyslipidemia, low glomerular filtration rate and a pathological changes of a myocardium of left ventricular.

Key words: pregnancy, chronic arterial hypertension, cardiorenal system, cardiometabolic risk factors.

Актуальность

В структуре сердечно-сосудистой патологии у беременных лидирующие позиции принадлежат артериальной гипертензии (АГ) [3, 9]. Гипертензивные состояния в период беременности могут служить причиной развития таких грозных осложнений, как задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, массивные кровотечения, преэклампсия, эклампсия, что, следовательно, ухудшает не только перинатальные, но и материнские исходы [3, 11].

Известно, что АГ во время беременности может индуцировать длительные метаболические и сосудистые нарушения, которые способны повысить общий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на следующих этапах жизни женщины [2, 15].

АГ значительно увеличивает вероятность развития заболеваний почек, а также является независимым фактором риска кардиоваскулярных расстройств [4, 7, 13]. При наличии у беременной хронической артериальной гипертензии (ХАГ) нарушение почечной функции наблюдается на любой стадии заболевания [2, 17]. АГ приводит к возникновению нарушений системной гемодинамики, возрастанию общего периферического сопротивления, также могут возникать нарушения мозгового и внутрипочечного кровотока [10, 16].

Таким образом, представляется актуальным изучение состояния органов-мишеней и факторов кардиометаболического риска у беременных с хронической артериальной гипертензией с целью назначения адекватной антигипертензивной терапии и, соответственно, улучшения материнских и перинатальных исходов.

Материалы и методы

Проспективное исследование по изучению состояния кардиоренальной системы, метаболического статуса у беременных с ХАГ ($n=100$) и 30 беременных без АГ с нормально протекающей беременностью во 2-м триместре гестации проводилось на базе Кировского областного клинического перинатального центра г. Кирова в 2010–2011 гг. ХАГ была представлена гипертонической болезнью (ГБ).

Перед началом исследования было получено разрешение Локального Этического комитета (протокол № 09-08 от 16.12.2009 г.) на проведение данной работы. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинской декларации прав пациента.

Всем участницам исследования был проведен сбор анамнеза, оценка антропометрических показателей, уровня клинического артериального давления (АД), лабораторное и инструментальное обследование: определение глюкозы крови, липидного спектра, уровня креатинина, микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по данным

пробы Реберга-Тареева, ультразвуковое исследование почек, эхокардиоскопия.

Липидный спектр сыворотки крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Mira» фирмы «Hoffman-La Roche» (Швейцария) с помощью наборов фирмы «Human» (Германия). Для определения уровня микроальбуминурии (МАУ) использовали количественное определение суточной экскреции альбумина с мочой (колориметрический метод, «Spectrum», США). Для оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики применялся метод ЭХО КС с доплерографией на ультразвуковых системах «LOGIQ-5» (США, 2005) с использованием фазированного датчика частотой 2,5 МГц. Кроме того, всем женщинам проводилось комплексное аппаратное программное неинвазивное исследование гемодинамики методом компрессионной осциллометрии КАП ЦГ ОСМ – «Глобус» (Россия).

Критериями исключения служили отказ пациентки от участия в исследовании, симптоматическая АГ, наличие сопутствующей патологии (онкологическое заболевание, выраженные нарушения функции печени и почек, психические расстройства, пороки развития внутренних органов, в том числе врожденные и приобретенные пороки сердца, заболевания эндокринной системы: сахарный диабет и ожирение III–IV степени, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), лекарственная или иная зависимость.

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Доверительные интервалы (CI), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности, равной 95%. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M(s)$ (указанный вид представления данных рекомендован в современных пособиях по медицинской статистике [5]), где M – средняя величина, а s – стандартное отклонение; при отличии выборочного распределения от нормального – в виде медианы и интерквартильного (процентильного) интервала ($Me (Q1; Q3)$, где Me – медиана; $Q1$ – 1 (25%) квартиль; $Q3$ – 3 (75%) квартиль). Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Для анализа вероятности равенства дисперсий использовали F -тест. Оценку различий между выборками с учетом нормальности распределения проводили с использованием t -критерия Стьюдента, однофакторного дисперсионного анализа, критерия Манна-Уитни, Крускала-Уоллиса. Корреляционные отношения оценивались с помощью коэффициента Спирмена (r).

Для обработки данных был использован пакет прикладных статистических программ BioStat 2009 и STATISTICA 6,0 (США).

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика всех пациенток представлена в таблице 1.

Клиническая характеристика основной группы беременных с ХАГ и группы сравнения беременных без АГ

Показатель	Беременные без АГ (n=30)	Беременные с ХАГ (n=100)	Р
Средний возраст, лет Me (Q1; Q3)	31 (28; 33)	32 (26,5; 34)	0,229*
Длительность гипертонической болезни, лет Me (Q1; Q3)	–	5 (2,5; 7)	–
ИМТ, кг/м ² M(s)	26,2 (5,16)	28,2 (5,15)	0,07*

Примечание: р – достоверность различий (* – критерий Стьюдента; * – U-критерий Манна-Уитни).

Беременные обеих групп были сопоставимы по основным характеристикам.

Анализ анамнестических данных у беременных с ХАГ позволил установить значимую наследственную отягощенность по гипертонической болезни ($p < 0,05$) (табл. 2), что свидетельствует о наличии в 70% случаев генетической предрасположенности к формированию АГ.

При оценке фактора курения установлено, что до настоящей беременности достоверно чаще курили женщины из числа беременных с ХАГ – 29% (29/100), тогда как в группе сравнения этот показатель составил 6,7% (2/30) ($p = 0,023$) (табл. 2).

Опыт применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в анамнезе имели 40% (40/100) беременных с ХАГ и лишь 16,7% (5/30) пациенток без АГ ($p < 0,05$) (табл. 2).

Факторы кардиометаболического риска и социальный статус у беременных с ХАГ

Показатель	Беременные без АГ (n=30)	Беременные с ХАГ (n=100)	Р
Наследственность по гипертонической болезни, абс. (%): отягощена не отягощена	7 (23,3%) 23 (76,7%)	70 (70%) 30 (30%)	0,013
Наследственность по сахарному диабету, абс. (%): отягощена не отягощена	4 (13,3%) 26 (86,7%)	12 (12%) 88 (88%)	0,903
Длительность гипертонической болезни, лет Me (Q1; Q3)	–	5 (2,5; 7)	–
Количество сельских жителей, абс. (%)	3 (10%)	15 (15%)	0,694
Количество городских жителей, абс. (%)	27 (90%)	85 (85%)	
Образование, абс. (%): • Высшее • Среднее • Основное	19 (63,3%) 10 (33,3%) 1 (3,33%)	58 (58%) 39 (39%) 3 (3%)	0,854
Профессиональная занятость, абс. (%): • Работает • Не работает	23 (83,3%) 7 (23,3%)	84 (84%) 16 (16%)	0,350
Семейное положение, абс. (%): • Замужем • Не замужем	25 (83,3%) 5 (16,7%)	84 (84%) 16 (16%)	0,845
Курение, абс. (%):	2 (6,7%)	29 (29%)	0,023
Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК), абс. (%)	5 (16,7%)	40 (40%)	0,033
Аборты в анамнезе, абс. (%):	7 (23,3%)	47 (47%)	0,036
Бесплодие в анамнезе, абс. (%):	2 (6,67%)	7 (7%)	0,729
Паритет родов, абс. (%)	I 12 (40%) II 12 (40%) III 4 (13,3%) >IV 2 (6,7%)	49 (49%) 41 (41%) 8 (8%) 2 (%)	0,588
Преждевременные роды в анамнезе, абс. (%):	2 (6,7%)	12 (12%)	0,624
Номер беременности: • первобеременные • повторобеременные	9 (30%) 21 (70%)	32 (32%) 68 (68%)	0,986
Преэклампсия в анамнезе, абс. (%):	4 (13,3%)	36 (36%)	0,033

Примечание: р – достоверность различий (критерий χ^2 , критерий Фишера).

На формирование АГ у беременных достоверного влияния не оказывали такие факторы, как проживание в сельской или городской местности ($p=0,694$), образование ($p=0,854$), профессиональная занятость ($p=0,350$), семейное положение ($p=0,845$), отягощенная наследственность по сахарному диабету ($0,903$) (табл. 2).

По частоте осложнений гестационного периода, таких как преэклампсия во время предыдущих беременностей, а также по числу аборт в анамнезе лидировали пациентки с ХАГ – 36% (36/100) и 47% (47/100), соответственно, против 13,3% (4/30) и 23,3% (7/30) в группе сравнения ($p=0,033$ и $p=0,036$) (табл. 2).

Кроме того, у беременных с ХАГ липидный профиль сыворотки крови существенно отличался от такового у пациенток без АГ (табл. 3).

Достоверно более высокие значения ОХС, ЛПНП, ТГ и более низкие показатели ЛПВП указывают на наличие у беременных с ХАГ атерогенной дислипидемии, причем у курящих она наблюдалась достоверно чаще ($r=0,41$; $p<0,001$): уровень ОХС составил 5,9 (4,98; 6,23) ммоль/л, а ТГ – 2,9 (1,3; 3,1) ммоль/л.

Систолическая перегрузка левого предсердия и нарушение активной релаксации левого желудочка (ЛЖ) у беременных с ХАГ привели к нарушениям диастолы ЛЖ в виде изменения скоростных показателей трансмитрального кровотока (снижение пика Е и повышение пика А) до 1,36 (0,35) против 1,5 (0,26) в группе сравнения ($p=0,045$) и в виде удлинения ВИВРЛЖ до 81,33 (20,1) мс против 72 (11,1) мс у беременных без АГ ($p=0,017$) (табл. 4). Развитие диастолической дисфункции ЛЖ усугублялось ста-

Таблица № 3

Показатели липидного обмена у беременных с ХАГ (Ме (Q₁; Q₃))

Показатель	Беременные без АГ (n=30)	Беременные с ХАГ (n=100)	Р
ОХС, ммоль/л	4,77 (4,3; 5,46)	5,14 (4,58; 6)	0,043
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,78; 1,33)	1,41 (1,07; 1,97)	0,034
ЛПНП, ммоль/л	2,1 (1,86; 2,65)	3,1 (2,53; 3,7)	0,027
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,5; 2,18)	1,38 (1,1; 1,8)	0,0004

Примечание: р – достоверность различий, рассчитанная по U-критерию Манна-Уитни.

Сокращения: ОХС – общий уровень холестерина, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Таблица № 4

Структурно-функциональные и гемодинамические показатели миокарда у беременных с ХАГ

Показатели	Беременные без АГ (n=30)	Беременные с ХАГ (n = 100)	Р
Ао, мм М (s)	24,5 (2,45)	26,5 (2,56)	<0,001*
ЛП, мм М (s)	32,27 (4,93)	36,5 (4,34)	<0,001*
КДРЛЖ, мм М (s)	45,08 (2,6)	47,3 (3,27)	<0,001*
КДОЛЖ, мл Ме (Q ₁ ; Q ₃)	101 (91; 111,5)	110 (92,8; 118,3)	0,09*
КСОЛЖ, мл М (s)	46,2 (10,2)	48,34 (15,5)	0,033*
ФВ ЛЖ, % М (s)	67,1 (6,2)	68,49 (4,6)	0,185*
УО, мл Ме (Q ₁ ; Q ₃)	70 (60; 75,8)	72 (65; 78,13)	0,067*
ВИВРЛЖ, мс М (s)	72 (11,1)	81,33 (20,1)	0,017*
Е/А _{МК} М (s)	1,5 (0,26)	1,36 (0,35)	0,045*
ДТЕ, мс М (s)	198,6 (27,4)	185,9 (36,9)	0,083*
ММЛЖ, г Ме (Q ₁ ; Q ₃)	116 (85; 140,6)	163 (135,1; 192)	<0,001*
ИММЛЖ, г/м ² Ме (Q ₁ ; Q ₃)	62 (56; 87,8)	89,45 (77,9; 104)	0,002*
ТЗСЛЖ, мм М (s)	8,08 (1,15)	9,77 (1,33)	<0,001*
МЖП, мм М (s)	8,38 (1,19)	9,88 (1,39)	<0,001*
ОТС, мм М (s)	0,35 (0,04)	0,42 (0,07)	<0,001*
СрдДЛА, мм рт.ст. М (s)	12,2 (3,77)	12,6 (3,23)	0,568*
ЧСС, уд./мин. Ме (Q ₁ ; Q ₃)	81 (72,5; 92,5)	85 (78; 95)	0,15*
АД сред., мм рт.ст. М (s)	70,73 (8,8)	102,4 (10,77)	<0,001*
СПВ, см/с М (s)	835,5 (789,8; 842,8)	925,5 (864; 1033,8)	<0,001*
ОПСС, динхсм ⁻⁵ хс Ме (Q ₁ ; Q ₃)	1082,5 (941; 1334,3)	1353 (1233,5; 1467)	<0,001*

Примечание: р – достоверность различий (* – критерий Стьюдента; *- U – критерий Манна-Уитни).

Сокращения: Ао – аорта, КДР – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический, ФВ – фракция выброса, УО – ударный объем, ВИВР – время изоволюметрического расслабления, СрдДЛА – среднее давление в легочной артерии, ЧСС – частота сердечных сокращений, СПВ – скорость пульсовой волны, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов.

статистически значимым увеличением размера левого предсердия ЛП до 36,5 (4,34) мм в основной группе против 32,27 (4,93) мм в группе сравнения ($p < 0,001$), что связано с увеличением вклада ЛП в наполнение ЛЖ [14].

Изменение геометрии миокарда у беременных с ХАГ проявилось достоверным увеличением массы миокарда (ММЛЖ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), соответственно, 163 (135,1; 192) г и 89,45 (77,9; 104) г/м² против 116 (85; 140,6) г и 62 (56; 87,8) г/м² у пациенток без АГ ($p_{\text{ММЛЖ}} < 0,001$, $p_{\text{ИММЛЖ}} = 0,002$), а также утолщением задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП) до 9,77 (1,33) мм и 9,88 (1,39) мм, нарастанием индекса относительной толщины стенки миокарда ЛЖ (ОТС) до 0,42 (0,08) против 8,08 (1,15) мм, 8,38 (1,19) мм и 0,35 (0,04) у беременных группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 4).

Анализ типов ремоделирования миокарда левого желудочка у беременных с ХАГ установил наличие всех четырех известных сегодня геометрических моделей (рис. 1), в том числе у 7 (7%) пациенток диагностирована эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, в 2 раза чаще встречалась концентрическая ГЛЖ.

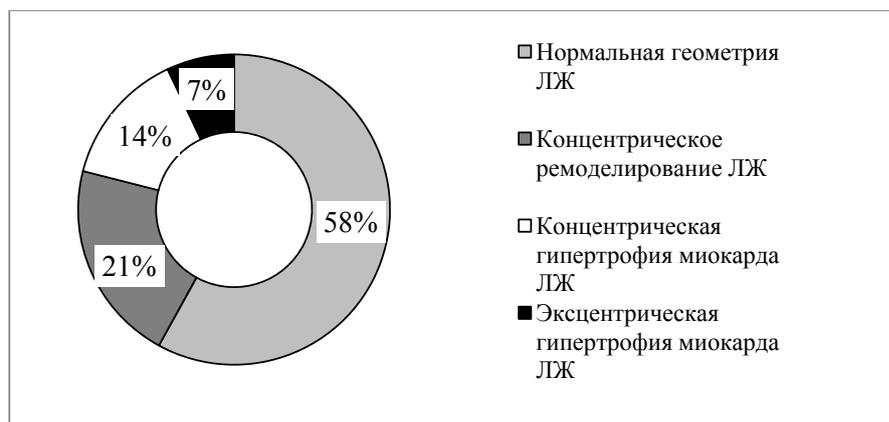


Рис. 1. Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у беременных с хронической артериальной гипертензией

При физиологически протекающей беременности геометрия ЛЖ была нормальной у всех женщин.

У беременных с ХАГ выявлены достоверно более высокие значения среднего АД, СПВ, ОПСС, соответственно 102,4 (10,77) мм рт. ст., 925,5 (864; 1033,8) см/с и 1353 (1233,5; 1467) динхсм⁻⁵хс ($p < 0,001$) (табл. 4), свидетельствующие о повышенном сосудистом тоне, который может служить причиной возникновения нарушения мозгового и внутрипочечного кровотока [10, 16].

Методом компрессионной осциллометрии у 59% беременных с ХАГ выявлен гипокинетический тип гемодинамики, у 20% – гиперкинетический, у 21% – эукинетический (рис. 2).

Нарушение адаптационных механизмов с развитием гипокинетического типа гемодинамики отмечалось у 59% беременных с ХАГ, то есть для

данной группы пациенток характерно отсутствие необходимой вазодилатации. Как известно, АГ приводит к возникновению нарушений системной гемодинамики, изменению сердечного выброса, возрастанию общего периферического сопротивления сосудов [6, 12].

Расширение чашечно-лоханочной системы справа по данным ультразвукового исследования почек встречалось с одинаковой частотой как у беременных с ХАГ, так и пациенток группы сравнения – в 19% и 16,7%, соответственно ($p = 0,984$), что объясняется действием прогестерона во время беременности [8].

Скорость клубочковой фильтрации СКФ, рассчитанная по пробе Реберга-Тареева, имела достоверно более низкие значения в группе беременных с ХАГ 85,4 (69,7; 119,45) мл/мин., по сравнению с 91,6 (90; 102,3) мл/мин. у пациенток с физиологическим течением гестационного периода ($p = 0,033$). У 37% беременных с ХАГ скорость клубочковой фильтрации была ниже референсных значений (<80 мл/мин.).

У 65% беременных с ХАГ ($n = 65$) выявлена МАУ – 30 (30; 80) мг/сут. и только у 5 женщин (16,7%) с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,05$), при этом уровень МАУ, определенный

в группе сравнения, составил менее 30 мг/сут., что соответствует нормальным значениям [4].

Всем беременным с ХАГ, участвующим в исследовании, назначалась адекватная антигипертензивная терапия, пациентки наблюдались до срока родов и в послеродовом периоде. Все беременности закончились родами живыми новорожденными.

Выводы

1. Течение хронической артериальной гипертензии у современных беременных характеризуется увеличением факторов кардиометаболического риска, таких как возраст до 32 лет, наследственная отягощенность по гипертонической болезни в 70%, курение в 29%, прием комбинированных оральных контрацептивов в 40%, атерогенная дислипидемия.

2. Структурно-функциональное состояние кардиоренальной системы беременных с ХАГ

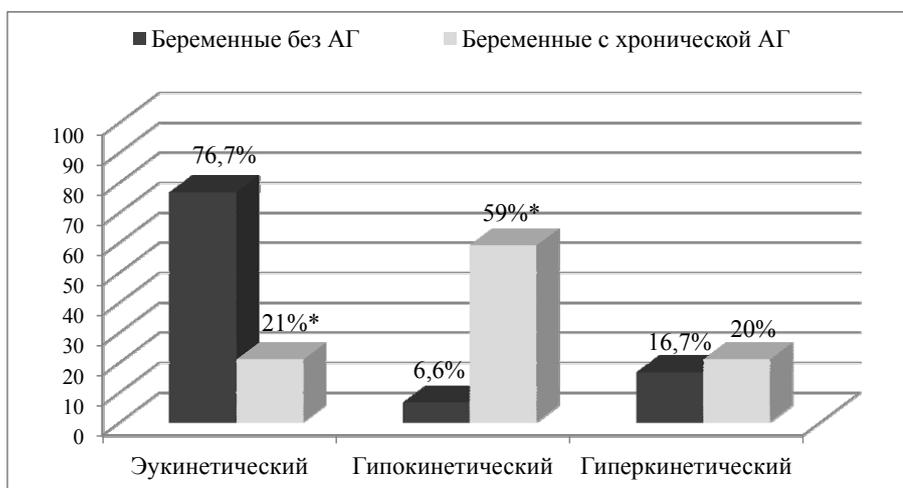


Рис. 2. Результаты компьютерной осциллометрии у беременных с ХАГ

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с беременными без АГ ($p < 0,05$).

характеризуется в 42% случаев развитием нарушений нормальной геометрии сердца: концентрическим ремоделированием ЛЖ – 21%, концентрической гипертрофией ЛЖ – 14% и эксцентрической гипертрофией ЛЖ – в 7% случаев; диастолической дисфункцией; в 59% – нарушением адаптационных механизмов с развитием гипокинетического типа кровообращения, развитием микроальбуминурии в 65% случаев и снижением СКФ до уровня 85 мл/мин.

Список литературы

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности // Артериальная гипертензия. 2008. Т. 14. № 1. С. 22–26.
2. Гайсин И.Р., Максимов Н.И., Валева Р.М. Кардиоренальный континуум у беременных женщин с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2009. № 5. С. 590–597.
3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных». Всероссийское научное общество кардиологов. Москва. 2010. 84 с.
4. Клинические рекомендации «Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска». Всероссийское научное общество кардиологов. Москва. 2009. 20 с.
5. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине (перевод с англ. под ред. Леонова В.П.). Москва. Практик. медицина. 2011. 478 с.
6. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных // Акушерство и гинекология. 2002. № 3. С. 3–6.
7. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Тер. архив. 2007. № 6. С. 5–10.
8. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Панов О.В. и др. Беременность и роды при заболеваниях мочевыводящих органов / под ред. академика РАМН Сухих Г.Т. М. 2009. 432 с.
9. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Кравчук Н.В. и др. Изменения углеводного, липидного обменов, ПОЛ и АОС при артериальной гипертензии у беременных // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001–2002. № 1. <http://gyna.medi.ru/ag11091.htm> (14.12.2011).
10. Рогова Е.Ф., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Почечная и маточная гемодинамика у беременных с гипертонической болезнью // Тер. архив. 2001. № 10. С. 28–33.
11. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Мишина И.Е., Разгуляева Н.Ф. Артериальная гипертензия в период беременности // Артериальная гипертензия. 2006. Т. 12. № 1. С. 28–33.
12. Чичерина Е.Н., Падыганова А.В. Особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек у беременных с хронической артериальной гипертензией при наличии и в отсутствие ожирения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 1. С. 48–53.
13. Geirsson R. Hypertension in pregnancy: a danger for now and later. // J. of obstet. gynecol. women's diseases. 1999. Vol. XLVIII. P. 67–71.
14. Nanchahal K., Ashton W.D., Wood D.A. Association between blood pressure, the treatment of hypertension, and cardiovascular risk factors in women. // Hypertense. 2000. № 18. P. 833–841.
15. Paradisi G., Biaggi A., Savone R. et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. № 4. P. 1233–1238.
16. Vasapollo B., Novelli G.P., Valensise H. Total Vascular Resistance and Left Ventricular Morphology as Screening Tools for Complications in Pregnancy // Hypertension. 2008. № 51. P. 1020–1026.
17. Williams D., Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy // Br. Med. J. 2008. Vol. 336. P. 211–215.

Сведения об авторах

Чичерина Елена Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Кировской ГМА, г. Киров, Октябрьский проспект, 151 (НУЗ «Отделенческая больница на станции Киров» ОАО «РЖД»), тел. (8332) 60-40-38, e-mail: chicherina@bk.ru.

Падыганова Алсу Вазиховна – заочный аспирант кафедры внутренних болезней Кировской ГМА, врач-терапевт Кировского областного клинического перинатального центра, г. Киров, ул. Орджоникидзе/Полевая, д. 9, e-mail: dmk043@mail.ru.

Е.Г. Фесюк

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО МЕНИНГИТА В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ye. G. Fesyuk

TUBERCULOUS MENINGITIS CHARACTERISTICS IN KIROV REGION

*Кировская государственная
медицинская академия*

В работе представлены особенности течения туберкулезного менингита в Кировской области. Установлено преобладание менингоэнцефалита в структуре клинических форм данного заболевания, отмечен высокий процент летальных исходов, обусловленный поздним выявлением туберкулезного процесса. Полученные результаты исследования следует учитывать врачам общей лечебной сети при диагностике данной формы туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулезный менингит, особенности течения.

Characteristics of tuberculous meningitis in Kirov Region could be found in this research work. Meningocephalitis prevalence was fixed in this disease clinical form structure, high rate of fatal outcomes provided by late tuberculous intelligence was mentioned. The results of the research work should be mentioned by the general medical net doctors while diagnosing this form of tuberculous.

Key words: tuberculous meningitis, characteristics.

Введение

Туберкулезный менингит в современных условиях – одна из наиболее трудно диагностируемых форм внелегочного туберкулеза. Своевременное выявление его в срок до 10 дней, по данным литературы, наблюдается лишь у 20–30% больных. Поздняя диагностика туберкулезного менингита связана с утратой настороженности врачей всех специальностей к возможности его возникновения и недоучетом особенностей патоморфоза данной клинической формы [1, 2].

В Кировской области с 2007 года имеется неблагоприятная тенденция к увеличению доли туберкулезного менингита в структуре впервые выявленных внелегочных форм туберкулеза. Так, в 2007 году удельный вес данной клинической формы туберкулеза составил 3,6%, в 2010-м – 6,2% [3]. Указанные обстоятельства определили цель и задачи настоящей работы.

Цель работы: изучить особенности течения туберкулезного менингита в Кировской области.

Задачи исследования:

1. Дать медико-социальную характеристику больных туберкулезным менингитом.
2. Рассмотреть клинические особенности течения данной формы туберкулеза у обследованных лиц.
3. Оценить данные физикальных, лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования у больных с данной патологией.
4. Выявить частоту, характер осложнений и сопутствующих заболеваний у обследованных лиц.
5. Оценить эффективность лечения больных туберкулезным менингитом.

Материалы и методы

Для решения поставленных в работе задач целенаправленно было проанализировано 9 историй болезни больных с туберкулезным менингитом, выявленных в 2010–2011 годах, лечившихся на базе Кировского областного клинического противотуберкулезного диспансера по общепринятым стандартам лечения больных туберкулезом. В исследовании применялись клинические, лабораторные, инструментальные, специальные методы, общепринятые при поступлении в стационар.

Результаты исследования

По данным исследования, в 2010 году в Кировской области было зарегистрировано 4 случая туберкулезного менингита, в 2011 году – 5. Медико-социальная характеристика обследованных больных представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, туберкулезный менингит чаще выявлялся у мужчин (77,8%), чем у женщин (22,2%), преимущественно в зрелом

Таблица № 1

Медико-социальная характеристика больных туберкулезным менингитом

Пол		Возраст		Место жит-ва		Место работы				Контакт	Путь выявления	Отягощающие факторы					
мужчины	женщины	21–45 лет	45–60 лет	город	село	работающие	неработающие	бомжи	инвалиды			общаемость	пл. усл. труда, быта	гастрит	ВИЧ-инфекция	травмы гол. мозга	вредные привычки
7	2	4	5	7	2	3	6	2	3	1	9	4	2	2	1	7	1
77,8%	22,2%	44,4%	55,6%	77,8%	22,8%	33,3%	66,7%	22,2%	33,3%	11,1%	100%	44,4%	22,8%	22,8%		77,8%	

возрасте (55,6%), жителей города (77,8%). 66,6% обследованных составили неработающие лица, 22,2% – лица без определенного места жительства и занятий. В 100% случаев заболевание выявлялось при обращении, в том числе по поводу туберкулеза органов дыхания у 5 человек, туберкулеза глаз – у 1-го, туберкулезного менингита – у 1-го, по 1 случаю острого нарушения мозгового кровообращения, травмы грудной клетки. Контакт с больным туберкулезом установлен только у одного пациента. Из отягчающих факторов 7 больных имели вредные привычки, 4 – плохие условия труда и быта, 2 – гастрит и ВИЧ-инфекцию.

Из 9 случаев зарегистрированного туберкулезного менингита установлен только 1 случай (11,1%) изолированного, впервые выявленного туб. менингита и 8 случаев (88,9%) генерализованного туберкулеза с поражением нескольких органов, в том числе сочетании туберкулезного менингита с туберкулезом органов дыхания имело место у 4 человек (50%), с туберкулезом органов дыхания и другими внелегочными локализациями у 4 человек (50%). Туберкулез органов дыхания выявлялся в 100% случаев генерализованного туберкулеза. Клинические формы туберкулеза в сочетании с туберкулезным менингитом представлены в таблице 2.

Структура клинических форм туберкулезного менингита представлена на рисунке 1.

Как следует из рисунка, в структуре клинических форм туберкулезного менингита превалировал туберкулезный менингоэнцефалит (66,7%).

Осложненное течение менингита имели 7 человек (77,7%) в виде частичной или полной атрофии диска зрительного нерва, отека головного мозга и гидроцефалии, парезов и параличей. Осложнения со стороны органов дыхания были представлены у 5 человек дыхательной недостаточностью, у 2-х – спонтанным пневмотораксом, у 1-го – плевритом, кахексия отмечена у 3 больных. Сопутствующие заболевания установлены у 4 пациентов (44,4%): ВИЧ-инфекция – у 2-х, хроническая сенсоневральная тугоухость – у 2-х, кандидоз, кандидоматоз – у 1-го, цирроз печени, панкреатит, гастрит, гипертоническая болезнь – у 1 больного.

Общее состояние при поступлении было удовлетворительным у 3 больных (33,3%), тяжелое (состояние оглушенности, кома) – у 6 больных (66,7%).

Менингиальный синдром был установлен в процессе наблюдения у 7 пациентов (77,7%). Головные боли локализовались преимущественно в височной и лобной области и имели место у 6 (66,6%) больных. Ригидность затылочных мышц, симпто-

Таблица № 2

Туберкулезный менингит в сочетании с другими локализациями (n = 8)

Туберкулез органов дыхания (n=8)				Внелегочные локализации (n=4)				
диссеминированный туберкулез легких	инфильтративный туберкулез легких	казеозная пневмония	туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	туберкулез глаз	туберкулез почек	туберкулезный парапроктит	туберкулез печени, селезенки	туберкулема головного мозга
5	2	1	1	2	1	1	1	1
62,5%	25%	12,5%	12,5%	25%	12,5%	12,5%	12,5%	12,5%

Как видно из данных таблицы, при туберкулезном менингите среди клинических форм туберкулеза органов дыхания наиболее часто встречался диссеминированный туберкулез легких (62,5%), из других внелегочных локализаций – туберкулез глаз (25%).

мы Кернига и Брудзинского выявлены у 4 больных (44,4%), головокружение, шаткость походки, тошнота, рвота у 3-х.

Очаговую симптоматику со стороны черепно-мозговых нервов имели все обследованные (100%).

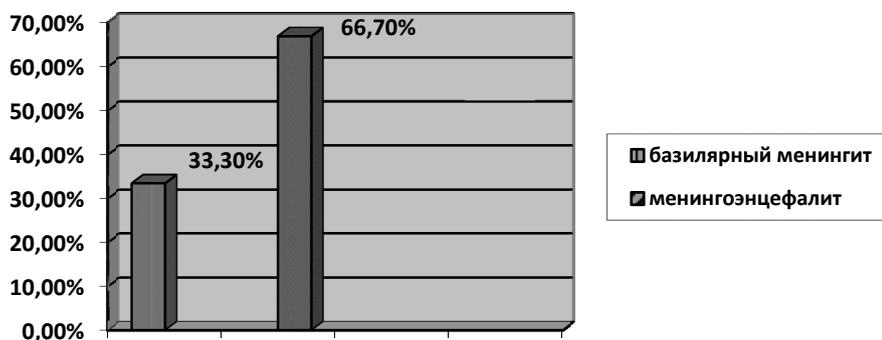


Рис. 1. Структура клинических форм туберкулезного менингита

Поражение лицевого нерва (асимметрия лица, сглаженность носогубной складки, расширение глазной щели) установлено у 6 (66,6%) пациентов, в половине случаев выявлялась асимметрия лица. Расходящееся косоглазие, расширение зрачков, частичный птоз, сужение глазной щели (вовлечение в процесс глазодвигательного нерва) выявлено у 5 пациентов (55,5%), из них чаще имело место расходящееся косоглазие (у 4 человек) и сужение глазной щели – у 3-х. Поражение зрительных нервов в виде застойных дисков и их атрофии отмечено у 4 больных (44,4%). Реже встречалось вовлечение в процесс блокового нерва (диплопия при взгляде прямо и вниз), отводящего нерва (парез взора влево), слухового нерва (снижение слуха). Поражение бульбарных нервов отмечено у 5 человек, проявлялось расстройством речи у 3-х, девиацией языка в сторону поражения у 2-х, нарушением глотания. Судорожный синдром отмечен в 33,3% случаев (3 больных), параличи и парезы конечностей – у 4 больных (44,4%).

Для уточнения этиологии менингита проведены спинномозговые пункции у 5 больных (55,5% обследованных). В ликворе обнаружены МБТ в 2 случаях (22,2%), в том числе методом люминесцентной микроскопии у 1 больного и методом посева у 1-го (10 колоний, устойчивых к стрептомицину). Образование нежной паутинной пленки установлено только у 1 пациента (11,1%). Снижение уровня сахара, хлоридов, увеличение белка, лимфоцитов разной степени выраженности отмечено у всех 5 пропунктированных пациентов. Уровень сахара в спинномозговой жидкости колебался у обследованных больных от 1,5–2,83 г/л, хлоридов – от 90–106 ммоль/л, белка – 0,5–3,11 г/л, цитоза – 137–392 кл., лимфоцитов – 23–87,3%.

Туберкулиновые пробы проведены у 7 обследованных, из них отрицательных – 3 (43%), сомнительных – 2 (28,5%), выраженных положительных – 2 (28,5%). В общем анализе крови имелись изменения у всех больных. Увеличение СОЭ отмечено у 6 больных (66,6%), умеренный лейкоцитоз, лимфопения у 4-х (44,4%), палочкоядерный сдвиг влево – у 3-х (33,3%), моноцитоз и анемия – у 2-х (22,2%). В биохимическом анализе крови у 5 пациентов отмечено увеличение трансаминаз, у 3-х увеличение глобулинов за счет альфа и гамма-фракций глобулинов, снижение альбумино-глобулинового индекса. Все пациенты осмотрены окулистом, невропатологом.

Лечение больных проводилось в соответствии со стандартами лечения больных туберкулезом. 7 больных (77,7%) получали лечение сразу по 2Б режиму химиотерапии, 2 (22,2%) начинали лечение по 1 режиму, затем при неэффективности лечения переведены на 2Б режим. В лечении использовались как основные, так и резервные противотуберкулезные препараты. Из патогенетических средств применялась витаминотерапия, у половины обследованных гормонотерапия, назначались препараты, улучшающие микроциркуляцию, улучшающие мозговое кровообращение, проводилась дегидратационная, противосудорожная терапия. Одному пациенту проведена пункция и дренирование правого бокового желудочка.

Средняя продолжительность лечения больных с туберкулезным менингитом составила 108,1 койко-дня. Лечение до 1 месяца в условиях стационара получили 33,3% больных, 1–2 месяца – 33,3%, 5–10 месяцев – 33,3%. Закончили эффективно основной курс лечения 2 больных (22,2%), санация ликвора достигнута к 3 месяцам лечения. Умерли 7 человек (77,8%), в том числе от прогрессирующего туберкулеза и его осложнений – 6 человек (66,6%), ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования – 1 (11,1%).

Заключение

Туберкулезный менингит в Кировской области выявляется преимущественно у мужчин (77,8%), людей зрелого возраста (55,6%), городских жителей (77,8%) и неработающих лиц (66,6%). Выявляется в половине процентов случаев по обращаемости по поводу туберкулеза органов дыхания при его прогрессировании.

В 88,9% случаев протекает в виде генерализованного туберкулеза с поражением нескольких органов. Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания наиболее часто туберкулезный менингит сочетается с диссеминированным туберкулезом легких (62,5%). Менингоэнцефалит регистрируется у 66,7% больных. Осложненное течение менингита имеют две трети, а сопутствующие заболевания – половина обследованных больных.

Поражение черепно-мозговых нервов имеют все обследованные (100%), менингеальный синдром 77,7% пациентов. В ликворе в 22,2% случаев обнаруживаются МБТ, в 11,1% случаев образуется нежная паутинная пленка. Туберкулиновые пробы отрицательные и сомнительные в 71,5% случаев. Эффективность лечения составляет 22,2%, летальность 77,8%. Высокий процент летальных исходов связан с поздним выявлением туберкулезного менингита.

Полученные результаты исследования следует учитывать врачам общей лечебной сети при диагностике данной формы туберкулеза.

Список литературы

1. Яблонский П.К., Мушкин А.Ю., Белиловский Е.М., Галкин В.Б. Внелегочный туберкулез // Туберкулез в Российской Федерации 2009. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. Москва. 2010. С. 97–100.
2. Кравченко А.В., Зимина В.Н. Поражение ЦНС у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. Материалы IX съезда фтизиатров России, 1–3 июня. 2011. С. 215–216.
3. О противотуберкулезном обслуживании населения Кировской области в 2010 году // Информационное письмо, ОГУЗ «Кировский областной клинический противотуберкулезный диспансер». Киров. 2011. С. 12.

Сведения об авторе

Фесюк Елена Геннадьевна – к.м.н., кафедра фтизиатрии Кировской ГМА, зав. кафедрой, доцент; г. Киров, ул. Карла Маркса, 112, т. 62-26-26, e-mail: tbc@kirovgma.ru.

Н.В. Семакина¹, В.И. Багаев¹, В.А. Михайлов²**ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЭПИЛЕПСИЕЙ**N.V. Semakina¹, V.I. Bagaev¹, V.A. Mikhailov²**ASSESSMENT OF PSYCHOEMOTIONAL SPHERE OF PARENTS OF CHILDREN WITH EPILEPSY**¹Кировская государственная медицинская академия²Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Концепция биопсихосоциального подхода В.М. Бехтерева активно используется в реабилитации пациентов, страдающих социально значимыми заболеваниями. В рамках этой модели микросоциальное функционирование играет важную роль в лечебно-реабилитационном процессе и социальной адаптации пациента.

Целью данной работы являлось изучение психоэмоциональной сферы родителей детей, страдающих эпилепсией. В исследовании участвовали 120 родителей детей, страдающих эпилепсией, наблюдающихся в областном эпилептологическом центре Кировской областной клинической психиатрической больницы им. В.М. Бехтерева. В ходе работы использовался психодиагностический метод исследования. Исследование показало высокие показатели тревожности и уровня депрессии у родителей детей, страдающих эпилепсией. Выявлено, что тяжелые эпилептические приступы и наличие признаков инвалидности у детей повышают уровень тревожности у родителей. Установлена прямая взаимосвязь между уровнем тревожности и невротической депрессией. Отмечено появление дезадаптивных форм избегающего поведения в стрессовых ситуациях у родителей с диагностированной легкой депрессией.

Данное исследование подтверждает актуальность социально-психологических исследований родителей, имеющих детей, страдающих эпилепсией с целью оптимизации лечебно-реабилитационного процесса.

Ключевые слова: эпилепсия, тревожность, копинг-стратегии, реабилитация.

V.M. Bekhterev's biopsychosocial approach concept is widely used in rehabilitation of patients suffering from social diseases. In this model the microsocioal function plays an important role in the treatment and rehabilitation process and social adaptation of the patient.

The aim of this work was to study the psychological and emotional spheres of parents of children with epilepsy. The study involved 120 parents of children with epilepsy, observed in a regional epilepsy center of the Kirov Regional Clinical Psychiatric Hospital V.M. Bekhterev. In the course of the research psychodiagnostic method was used. The study showed high levels of anxiety and depression in parents of children with epilepsy. The study showed that epileptic seizures and severe signs of disability in children raise

the level of anxiety in parents. There was a strong link between the level of anxiety and neurotic depression. Parents with mild depression were identified maladaptive forms of avoidant behavior in stressful situations.

This study confirms the importance of socio-psychological studies of parents of children with epilepsy in order to optimize treatment and rehabilitation process.

Key words: epilepsy, anxiety, coping strategies, rehabilitation.

Введение

Одним из приоритетных направлений Российского здравоохранения является охрана психического здоровья населения как основа национальной безопасности России. Современная медицина в рамках психодинамического подхода уделяет большое внимание *психосоциальной реабилитации* и качеству жизни пациентов с социально значимыми заболеваниями [1, 5]. Многими авторами подчёркивается большая роль внутрисемейного функционирования пациентов на качество реабилитационного процесса пациентов [5, 15]. *Эпилепсия* – распространённое психоневрологическое заболевание, оказывающее большое влияние на социальное функционирование пациентов [2, 3, 7, 8, 10, 11, 12, 13]. Благодаря внедрению Всемирной Организацией Здравоохранения международной кампании «Эпилепсия из тени» («The Global Campaign against Epilepsy: Out of the Shadows», Дублин, 1997), направленной на улучшение качества диагностики и лечения эпилепсии, на защиту прав пациентов, просвещение общества относительно данного заболевания и повышение терпимости к больным, достигнуты позитивные результаты медико-социальной реабилитации [2, 7]. Несмотря на то, что современные противоэпилептические препараты позволяют в большинстве случаев получить контроль над эпилептическими приступами [3, 6] и улучшить качество жизни пациентов, проблемы социальной реабилитации и стигматизации сохраняют свою актуальность [7]. Влияние эпилепсии на психосоциальное функционирование пациентов и семьи подчёркивается многими авторами [2, 7, 9, 14]. В лечебно-реабилитационном процессе детей, страдающих эпилепсией, большое значение отводится родителям, которые формируют внутреннюю картину болезни ребёнка и непосредственно осуществляют лечебно-реабилитационные мероприятия. Клиническое течение заболевания у ребёнка, дезинформированность, социально-экономические последствия, стигматизация в обществе влияют на психологическое состояние и качество жизни родителей детей, страдающих эпилепсией, что в свою очередь отражается на комплаентности и реабилитационном процессе в целом [16].

Цель исследования – оценить психоэмоциональное состояние родителей детей, страдающих эпилепсией.

Методы и материалы исследования

В исследовании участвовали 120 родителей детей, страдающих эпилепсией не менее одного года.

В контрольную группу были включены родители здоровых детей, имеющих первую группу здоровья. Критерием отбора респондентов являлось отсутствие психических и соматических заболеваний на момент проведения исследования.

Исследование родителей детей, страдающих эпилепсией, проводилось на амбулаторном эпилептологическом приеме Кировской областной клинической психиатрической больницы им. В.М. Бехтерева.

В контрольную группу были включены 95 родителей практически здоровых детей (дети первой группы здоровья), не страдающие хроническими заболеваниями.

В качестве основного психодиагностического инструмента использовались: шкала самооценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин), шкала самооценки депрессии (В. Зунг, Т.И. Балашова), опросник «Индикатор копинг-стратегий» (Дж. Амирхан).

Клинико-психопатологический метод включал в себя изучение данных анамнеза, клинической картины эпилепсии, психического состояния детей, страдающих эпилепсией, наблюдающихся на амбулаторном эпилептологическом приеме Кировской областной клинической психиатрической больницы им. В.М. Бехтерева, родители которых принимали участие в анкетировании.

Методы математической статистики: критерии достоверности хи-квадрат (χ^2), коэффициент корреляции К. Пирсона (ϕ), коэффициент множественной корреляции (r).

Результаты исследования

В процессе исследования психоэмоциональной сферы родителей детей, страдающих эпилепсией, были выявлены достоверно $p \leq 0,01$ высокие показатели по шкале депрессии ($43,10 \pm 6,72$), реактивной ($35,82 \pm 8,83$) и личностной ($58,76 \pm 11,15$) *тревожности* в сравнении с показателями по шкале депрессии ($34,43 \pm 8,75$), реактивной ($23,82 \pm 5,99$) и личностной ($36,75 \pm 5,28$) тревожности родителей практически здоровых детей. Повышенная реактивная тревожность в группе родителей детей, болеющих эпилепсией, диагностирована у 76,65% (92 респондента), повышенная личностная тревожность у 100% (120 респондентов), лёгкая депрессия у 21,66% (26 респондентов). Изучение влияния социальных фак-

торов (возраст, образование, трудоустройство, семейное положение) на уровень психосоциальных показателей не выявило достоверных $p > 0,05$ взаимосвязей между ними как в группе родителей детей, страдающих эпилепсией, так и в группе родителей здоровых детей. Анализ влияния клинических показателей эпилепсии детей (тяжесть эпилептических приступов по шкале NHS-3 «Национальная Британская шкала», наличие признаков инвалидности и сопутствующих когнитивных расстройств) на психоэмоциональные показатели их родителей выявил прямую корреляционную связь между ними. Выявлено, что низкие показатели уровня депрессии, реактивной и личностной *тревожности* родителей детей, страдающих эпилепсией, зависят от тяжести эпилептических приступов (по NHS-3 более 10 баллов), наличия признаков инвалидности и сопутствующих когнитивных расстройств у детей, болеющих эпилепсией (таб. 1).

Множественный корреляционный анализ психоэмоциональных показателей родителей детей, страдающих эпилепсией, выявил достоверно значимые ($r = 9,400$; $p \leq 0,001$) прямые взаимосвязи между уровнем депрессии, реактивной и личностной *тревожностью*. Высокие показатели уровня депрессии диагностировались у родителей детей, страдающих эпилепсией, с высокими показателями реактивной и личностной *тревожности*.

Анализ поведенческих *копинг-стратегий* на стрессовые ситуации у родителей детей, страдающих эпилепсией, выявил конструктивную поведенческую стратегию по типу «поиск способов разрешения проблем» у 65,03% (78 респондентов), у 24,15% (29 респондентов) преобладали поведенческие стратегии «поиска социальной поддержки», у 10,82% (13 респондентов) ведущей являлась пассивная поведенческая стратегия «избегания решения проблем», тогда как у 100% родителей (95 респондентов) здоровых детей определялась активная поведенческая стратегия, направленная на поиск способов разрешения проблем (рис. 1).

Изучение взаимосвязей между психоэмоциональными показателями и «копинг-стратегиями» родителей детей, страдающих эпилепсией, выявило достоверно значимую $p \leq 0,01$ прямую зависимость между уровнем депрессии и «стратегией избегания», что может указывать на формирование дезадаптивных форм поведения.

Таблица № 1

Интеркорреляционные связи между клиническими показателями эпилепсии детей и психоэмоциональными показателями родителей детей, страдающих эпилепсией (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,01$)

Клинические критерии эпилепсии детей	Показатели психоэмоциональной сферы родителей детей, страдающих эпилепсией		
	Шкала депрессии ϕ	Реактивная тревожность ϕ	Личностная тревожность ϕ
Оценка тяжести эпилептических приступов по NHS-3 более 10 баллов	0,196*	0,042***	0,819***
Наличие признаков инвалидности	0,777***	2,144***	0,500***
Наличие сопутствующих когнитивных расстройств	0,420***	0,535***	0,000

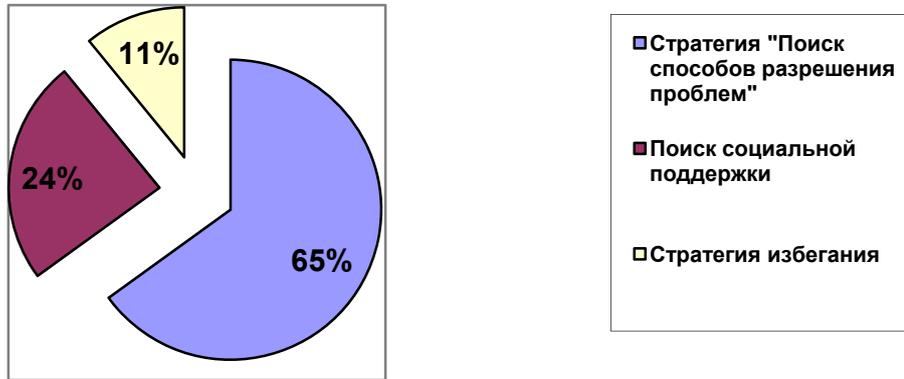


Рис. 1. Соотношение копинг-стратегий преодоления стрессовых ситуаций у родителей детей, страдающих эпилепсией

Обсуждение и выводы

Исследование психоэмоциональной сферы родителей детей, страдающих эпилепсией, выявило повышенный уровень реактивной тревожности, характеризующейся субъективно переживаемыми эмоциями беспокойства и озабоченности. Корреляционные взаимосвязи между реактивной тревожностью и клиническими проявлениями эпилепсии у детей могут свидетельствовать о том, что заболевание ребёнка является хронической стрессовой ситуацией для родителей. Высокие показатели личностной тревожности родителей детей, страдающих эпилепсией, отражают личностную предрасположенность к устойчивым состояниям тревоги, беспокойства и внутреннего напряжения, что может отражаться на личностных характеристиках, таких как самооценка, эмоциональная устойчивость, социальная активность, стрессоустойчивость. Состояние лёгкой депрессии, диагностированное у родителей детей, страдающих эпилепсией, может являться отражением длительной стрессовой ситуации, связанной с заболеванием ребёнка, что, в свою очередь, способствует формированию дезадаптивных форм поведенческой активности, таких как «избегание» решения проблем, что, в свою очередь, может отразиться на социальном функционировании, семейных взаимоотношениях и провоцировать развитие психосоматических состояний.

Таким образом, эпилепсия детей может рассматриваться как стрессогенный фактор, влияющий на аффективно-эмоциональную сферу родителей. Поэтому разработка психодиагностических методов исследования, направленных на комплексное изучение психоэмоциональной сферы, социально-психологических характеристик качества жизни, стратегий преодоления стрессовых ситуаций, ценностных ориентаций родителей детей, страдающих эпилепсией, позволит оптимизировать реабилитационный процесс как родителей, так и детей, страдающих эпилепсией в рамках биопсихосоциального подхода.

Список литературы

1. Вассерман Л.И., Громов С.А., Михайлов В.А. Психосоциальная реабилитация и качество жизни. СПб. 2001. 103 с.

2. Гехт А.Б. Качество жизни больных эпилепсией // Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты. Материалы Международной конференции СПб. 2005. С. 120–133.

3. Громов С.А. Качество жизни и реабилитация больных эпилепсией / Громов С.А., Михайлов В.А., Вассерман Л.И., Лынный С.Д., Флерова И.Л. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. № 6. С. 4–8.

4. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Социальная психиатрия: современное представление и перспективы развития // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 1994. № 2. С. 39–49.

5. Кабанов М.М. Охрана психического здоровья и проблема стигматизации и комплаенса // Социальная и клиническая психиатрия. 1998. Т. 8. № 2. С. 58–62.

6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М: ОАО «Издательство «Медицина». 2010. С. 268–271.

7. Михайлов В.А. Качество жизни, стигматизация и восстановительная терапия больных эпилепсией. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург. 2008. 52 с. [Электронный ресурс]. <http://diss.rsl.ru/> (Дата обращения: 15.09.2011).

8. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб: «Издательство ВМА». 2005. 294 с.

9. Токарева Н.Г. Изменения психики и социальное функционирование больных эпилепсией: дисс. канд. мед. наук. НИИ психиатрии МЗ РФ; науч. рук. Э.Л. Максимова, А.С. Иноземцева. Москва, 1998. 158 с. [Электронный ресурс]. <http://diss.rsl.ru/> (Дата обращения: 15.09.2011).

10. Хабибова А.О. Качество жизни больных парциальной эпилепсией взрослых: дис. канд. мед. наук. ММСИ им. Н.А. Семашко; науч. рук. В.А. Карлов. Москва. 1998. 164 с. [Электронный ресурс]. <http://diss.rsl.ru/> (Дата обращения: 15.09.2011).

11. Шестаков В.Ю. Качество жизни и социальное функционирование больных эпилепсией и разработка модели по оптимизации психиатрической специализированной службы: дис. канд. мед. наук. Тверь. 2007. 208 с. [Электронный ресурс]. <http://diss.rsl.ru/> (Дата обращения: 15.09.2011).

12. Baker G.A., Brooks J.L., Buck D., et al. The stigma of epilepsy: a European perspective // *Epilepsia*. 2000; 43: P. 26–30; [Электронный ресурс]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1528-1157.43.s.6.12.x/pdf/> (Дата обращения: 17.10.2011).

13. Chaplin J.E., Wester A., Tomson T. Factors associated with the employment problems of people with established epilepsy / *Seizure*. 1998. 7(4): P. 299–303; [Электронный ресурс]. http://www.wisconsinmedicalsociety.org/_WMS/publications/wmj/issues/wmj_v103n1/ahmed.pdf (Дата обращения: 17.10.2011).

14. Kyngas H. Predictor of good compliance in adolescents with epilepsy. // *Seizure*. 2001. 10: P. 549–553. [Электронный ресурс]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792154> (Дата обращения: 16.10.2011).

15. Sartorius N. Stigma: what can psychiatrists do about it? // *Lancet*, 1998. P. 1058–1059. [Электронный ресурс]. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(98\)08008-8/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(98)08008-8/fulltext) (Дата обращения: 16.10.2011).

16. Tsuchie S.Y., Guerreiro M. et al. What about us? Siblings of children with epilepsy // *Seizure*. 2006. 15: P. 610–614. [Электронный ресурс]. [/http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005422](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005422).

Сведения об авторах

Семакина Надежда Витальевна – врач-психиатр областного эпилептологического центра Кировской областной клинической психиатрической больницы им. В.М. Бехтерева, e-mail: nvsemakina@yandex.ru.

Багаев Владимир Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии Кировской государственной медицинской академии, e-mail: kgma_psi@mail.ru.

Михайлов Владимир Алексеевич – д.м.н., руководитель отделения реабилитации психоневрологических больных НИПНИ им. В.М. Бехтерева. e-mail: vladmikh@yandex.ru.

УДК 616.379-008.64-07-085

И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ МНОГОФАКТОРНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

I.E. Sapozhnikova, E.I. Tarlovskaya

OPTIMISATION COMPLEX THERAPY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS BASED ON CURRENT CLINICAL CONDITIONS' ANALYSIS

*Кировская государственная
медицинская академия*

Цель: анализ терапии ССЗ у лиц с СД 2-го типа в условиях реальной практики.

Материалы и методы: 200 пациентов с СД 2-го типа, согласившихся участвовать в опросе. Проведены анкетирование, антропометрическое и лабораторное обследование.

Результаты: отмечена невысокая частота диагностирования стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, перенесенного инсульта. У большинства пациентов выявлена декомпенсация углеводного обмена вследствие неадекватной частоты самоконтроля гликемии или его отсутствия, низкой частоты комбинированной сахароснижающей тера-

пии. Целевое АД зарегистрировано у 16% пациентов с ГБ; основные причины недостижения – частое назначение монотерапии, нерациональных комбинаций и неадекватных доз препаратов; высокая частота пропусков при приеме, неадекватная частота самоконтроля АД. Отмечена низкая частота приема статинов, недостижение целевого уровня общего холестерина.

Заключение: необходимы оптимизация диагностики ССЗ у пациентов с СД 2-го типа и коррекция терапии в соответствии с концепцией многофакторного подхода.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, гипотензивная терапия, статины.

Purpose of the research: evaluation of cardiovascular diseases treatment in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in current clinical conditions.

Material and methods: 200 patients with type 2 DM, who consented to take part in the questionnaire, were examined. Evaluation questionnaire, clinical examination and checking levels of glucose, glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and lipids in plasma were used.

Results: low frequency of stenocardia, previous myocardial infarcts and strokes were revealed. Target-level degrees of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), blood pressure and lipids in plasma were mainly not reached. The majority of patients had decompensated DM due to lack of knowledge, inadequate or absent frequency of glucose self-monitoring, low frequency of combined glucose-lowering therapy application. Only 16% patients with AG registered target level blood pressure, basic reasons for it being frequently prescribed mono-therapy, irrational combinations and inadequate dosage of drugs, as well as high level omitting doses of hypotensive drugs and inadequate blood pressure self-monitoring. Low frequency statino-therapy, non-target levels of blood cholesterol in the examined patients were estimated.

Conclusion: optimization of diagnostic tactics in patients with type 2 diabetes mellitus is necessary as well as therapy correction due to many-factorial treatment conception.

Key words: type 2 diabetes mellitus, essential hypertension, hypotensive therapy, statins.

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа входит в число актуальных междисциплинарных проблем здравоохранения. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности от них при данном заболевании превышает популяционный уровень в 2–5 раз [1, 2]. При сохранении имеющихся темпов прироста заболеваемости к 2025 году на Земном шаре будет насчитываться более 380 миллионов пациентов с СД, не менее 90% из которых – со 2-м типом заболевания [3]. Многофакторный подход, направленный на коррекцию гипергликемии, артериальной гипертонии (АГ) и дислипидемии (ДЛП), снижает частоту развития и прогрессирования осложнений СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Целевые уровни метаболических параметров не достигаются у значительной части пациентов по данным как клинических исследований (в частности, UKPDS и Steno II [4]), так данных выборочных эпидемиологических исследований, проведенных на территории РФ [5].

Цель исследования: анализ многофакторной терапии СД 2-го типа, назначаемой в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы исследования

Обследовано 200 пациентов с СД 2-го типа. В исследовании участвовали 10 врачей-эндокринологов, каждый из которых включил в исследование 20 пациентов, первых обратившихся к нему на прием после объявленного начала программы и согласившихся принять в ней участие.

Методы исследования:

1. Анкетный метод: «Анкета врача» и «Анкета пациента», анализировавшиеся как по отдельности, так и при сопоставлении соответствующих пар анкет.

2. Антропометрический метод: определение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), артериального давления (АД) на обеих руках; подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульса на обеих руках; расчет индекса массы тела (ИМТ).

3. Определение лабораторных параметров: концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемия «натощак» и постпрандиально, липидный спектр, креатинин сыворотки.

Статистическая обработка данных. Данные в тексте и таблицах для выборок представлены в виде Me [25, 75], где Me – медиана; 25 и 75 – процентиля. Для оценки степени взаимосвязи количественных признаков использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Для оценки значимости различий распространенности использовали метод «Хи-квадрат» (с поправкой Йетса). За критический уровень значимости p при проверке гипотез принят 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ EXEL, BIOSTAT4.03 и STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Возраст пациентов варьировал от 37 лет до 81 года. Более 75% составили женщины, что соответствует данным литературы о гендерном составе пациентов с СД 2-го типа в РФ с существенным преобладанием женщин [5], а также данным областного Регистра сахарного диабета.

В городских поселениях проживали 179 (89,5%) пациентов, из них 131 (65,5%) – в областном центре. Большинство пациентов характеризовались высоким уровнем образования – высшее (20,5%) и среднее специальное (49%).

Выборочные эпидемиологические исследования, проведенные на территории РФ, показали, что фактическая распространенность заболевания превышает зарегистрированную в 3,5–4 раза [5]. Развитию явного СД 2-го типа закономерно предшествуют пограничные нарушения углеводного обмена, в частности, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) [4]. В нашем исследовании высокую актуальность проблемы несвоевременной диагностики СД 2-го типа подтверждает тот факт, что среди пациентов НТГ, предшествующее СД 2-го типа, было зарегистрировано только в 10,5%.

Клиническая характеристика пациентов, Me [25; 75], n(%)

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины)	154 (77/46 (23))
Возраст, годы	57 [52; 63,5]
Длительность СД 2-го типа, годы	4 [1,5; 8,5]
Количество сахароснижающих препаратов на 1 пациента	2 [1; 2]
Наличие ГБ	166 (83)
Количество гипотензивных препаратов на 1 пациента с ГБ	2 [1; 3]
ИМТ, кг/м ²	32 [29; 35,8]
ОТ, см	104 [98; 112]
ЧСС, ударов в минуту	76 [70; 78]
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 [130; 150]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90 [80; 95]
Концентрация HbA _{1c} , %	8,2 [7,2; 9,35]
Уровень гликемии «натощак», ммоль/л	7,0 [5,9; 8,3]
Уровень постпрандиальной гликемии, ммоль/л	9,4 [7,5; 11]
Уровень общего холестерина, ммоль/л (n=195)	5,44 [4,73; 6,4]
Уровень триглицеридов, ммоль/л (n=75)	1,69 [1,25; 2,16]
Уровень креатинина сыворотки, мкмоль/л	81 [75; 94]

ССЗ являются непосредственной причиной смерти 80% больных с СД 2-го типа [4]. Следовательно, необходима своевременная диагностика макрососудистых поражений при данном заболевании. Диагностику ишемической болезни сердца (ИБС) при СД 2-го типа объективно затрудняют высокая частота атипичных, безболевых и малосимптомных форм. Эпидемиологические исследования подтвердили недостаточность и несвоевременность диагностики ССЗ у пациентов с СД 2-го типа [5]: частота выявления стенокардии на скрининге превысила зарегистрированную на 50%, а распространенность постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) у больных СД 2-го типа оказалась в 2 раза больше указанной в региональных Регистрах. Необходимо увеличение внимания к своевременной диагностике ИБС у пациентов с СД 2-го типа, которые относятся к группе максимального кардиоваскулярного риска, поскольку в противном случае не назначается адекватная терапия. Нами выявлена низкая частота диагностированных ССЗ, в частности, ПИКС и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. При сравнении полученных результатов с данными областного Регистра сахарного диабета получены результаты, представленные в таблице 2. Полученные данные косвенно указывают на неполное выявление ССЗ у пациентов с СД 2-го типа: 33% опрошенных дали положительный ответ на вопрос, описывающий типичный приступ стенокардии.

Значительная распространенность гипертонической болезни (ГБ) у обследованных – более 80% – совпадает с данными по другим регионам РФ [5]. Диабет и гипертония являются взаимодополняющими факторами риска атеросклероза и ССЗ [4]. Интенсивная гипотензивная терапия у пациентов с диабетом приводит к снижению частоты ССО [6]. Для

достижения целевого уровня АД – < 130/80 мм рт. ст. – обычно требуется комбинация антигипертензивных препаратов (АГП) [4]. Целевой уровень «офисного» АД (<130/80 мм рт. ст.) зафиксирован нами только у 16% обследованных с СД 2-го типа и ГБ. Количество гипотензивных препаратов, рекомендованных для постоянного приема, варьировало от 1 до 4 (таблица 3). Монотерапия назначалась 26% пациентов с ГБ, свободная комбинация 2 АГП – 44%, тогда фиксированная 2-компонентная комбинация – только 5,5%. Свободная комбинация 3 АГП рекомендовалась 20,5%, 4 АГП – 4% пациентов.

В качестве ошибок гипотензивной терапии, приведших к недостижению целевого АД, можно выделить высокую долю нерациональных и низкодозовых свободных двухкомпонентных комбинаций (18,7% и 12,7% соответственно), назначение монотерапии (22,4%), в том числе в неадекватно низких дозах (13,8%), отсутствие постоянной терапии (3,6% пациентов из отдаленных населенных пунктов области). Рекомендуется [4] включение в схему терапии у пациентов с СД ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора ангиотензинового рецептора (БРА) в качестве гипотензивных препаратов первого выбора. В нашем исследовании ИАПФ постоянно получали 119 (59,5%) пациентов, БРА – 2 (1%) пациента.

Необходимость регулярной гипотензивной терапии ГБ не вызывает сомнений. Данные о режимах гипотензивной терапии, выявленные при сопоставлении анкет врача и пациента, представлены в таблице 3. Пациенты сообщили о значимо более низкой частоте регулярной гипотензивной терапии (за счет более частого использования курсовой схемы). Отсутствие регулярной терапии ГБ у пациентов максимального кардиоваскулярного риска повышает риск развития ССО.

Таким образом, одной из причин выявленных погрешностей в тактике гипотензивной терапии у

пациентов с СД 2-го типа может быть недооценка сердечно-сосудистого риска пациентов вследствие недостаточной диагностики ИБС.

Наличие собственных тонометров отметили 159 (79,5%) пациентов. 43 (26%) измеряли АД \geq 2 раз в день, 36 (22%) – 1 раз в день, 12 (7%) – 1–3 раза в месяц и реже, 23 (14%) пациента – только при ухудшении самочувствия. Пациентов с СД 2-го типа, проводящих регулярный самоконтроль АД, оказалось достоверно больше, чем проводящих регулярный самоконтроль гликемии ($p < 0,001$). 95 пациентов (57% лиц с ГБ) отметили пропуски при приеме гипотензивных препаратов, еще 25 пациентов не ответили на вопрос. Наиболее частыми причинами пропусков были «забывчивость» (32%), «боязнь развития привыкания к лекарствам» (16%) и «необходимость частого приема лекарств» (12%).

Для коррекции ДЛП при СД используются диета, модификация образа жизни и липидснижающие лекарственные препараты [4]. Учитывая высокий риск ССО и смертности при СД 2-го типа, назначение статинов обосновано в качестве средства первичной и вторичной профилактики осложнений [4]. На момент проведения анкетирования статины получали 47 (23,5%) пациентов; закономерно, что целевой уровень показателей липидного спектра был не достигнут (таблица 1). Основными причинами отсутствия статинотерапии, по мнению не получающих ее пациентов, оказались высокая стоимость препаратов (49 (32%) пациентов) и отсутствие информации о необходимости данной терапии (36 (23,5%) пациентов). Препараты АСК, показанные пациентам с СД при наличии ангиопатий, получали всего 32 (16%) пациента.

Уровень HbA1c у обследованных пациентов варьировал от 5,9% до 14,8% (медиана 8,2%). Концентрация HbA1c < 7,0% выявлена у 34 (17%) пациентов. Только диета в качестве сахароснижающей терапии (ССТ) рекомендовалась 3 (1,5%) пациентам. Монотерапию сахароснижающими препаратами (ССП) принимали 82 (41%) пациента, фиксированную комбинацию ССП – 19 (9,5%), свободную комбинацию ССП – 96 (48%) пациентов. Инсулинотерапия рекомендовалась 55 (27,5%) пациентам. У 98 (49%) пациентов имелись средства самоконтроля гликемии, у 88 – глюкометры. Самостоятельно исследовали гликемию 96 (48%) обследованных, но адекватная частота самоконтроля отмечена у меньшей части опрошенных: 22 (11,5%) пациентов – несколько раз в день, 42 (21%) пациента – от 1 раза в день до 1 раза в неделю. По мнению пациентов, самыми частыми причинами отсутствия СКГ были «высокая стоимость» (68,2%) и «невозможность обсудить результаты с врачом» (10,2%). Обнаружены достоверные взаимосвязи уровня HbA1c с информированностью пациентов ($p < 0,001$), адекватной частотой СКГ ($p = 0,022$), комбинированной ССТ ($p = 0,007$) и инсулинотерапией ($p = 0,011$), что соответствует литературным данным [6].

Таким образом, недостаточная диагностика ССЗ у пациентов с СД 2-го типа приводит к недооценке имеющегося кардиоваскулярного риска и не-

Таблица № 2

Частота ССЗ по данным Регистра Сахарного Диабета по Кировской области и результатам исследования «ДИАЛОГ»

Заболевание	Регистр СД	Исследование «ДИАЛОГ»
Стенокардия напряжения	8,78%	17%
Постинфарктный кардиосклероз	3,46%	3%
ОНМК в анамнезе	4,64%	3,5%

Таблица № 3

Приверженность к гипотензивной терапии пациентов с СД 2-го типа и ГБ: мнение пациентов и врачей

Гипотензивная терапия	Врачи	Пациенты	P
Регулярная	96,4%	77%	<0,001
Курсовая	2,4%	16%	<0,001
Только при кризах	2,4%	2,4%	0,56
Не ответили	0	4,8%	

достаточной интенсификации терапии (неназначение комбинированной гипотензивной терапии в значительной части случаев, нерациональные и низкодозовые комбинации гипотензивных препаратов, отказ от назначения статинов). Одной из мер оптимизации многофакторной терапии у пациентов с СД 2-го типа является назначение комбинированной терапии (сахароснижающей, гипотензивной), показанной большинству пациентов с СД 2-го типа. Необходимым является назначение лекарственных средств в адекватных дозах с достижением целей лечения. Выявленные частые пропуски при приеме назначенного лечения позволяют более широко рекомендовать использование фиксированных комбинаций, в частности, АГП как одного из способов повышения приверженности к медикаментозной терапии. Препараты, направленные на коррекцию высокого риска ССО (статины, антитромботическая терапия), должны назначаться при наличии показаний к ним. Велико значение обучения и мотивирования пациентов с учетом их психологических особенностей, поскольку СД 2-го типа является хроническим заболеванием, требующим значительного изменения привычного образа жизни и ежедневного приема ряда лекарственных средств как способа снизить риск серьезных осложнений. Стойкое изменение образа жизни возможно при осознании и принятии ситуации и осознанном соблюдении рекомендаций по немедикаментозной (диета, дозированные физические нагрузки, самоконтроль гликемии) и медикаментозной терапии.

Выводы

- 1) Недостаточное выявление сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с СД 2-го типа объясняет невысокую частоту диагностированных нозологических форм, обусловленных коронарным атеросклерозом.
- 2) Частота ГБ у пациентов с СД 2-го типа составила 83%, у 1/3 пациентов выявлены клинические проявления стабильной стенокардии.
- 3) Выявлена невысокая эффективность гипотензивной терапии вследствие частого назначения монотерапии, неадекватных дозировок и нерациональных комбинаций препаратов, высокой частоты пропусков при приеме гипотензивных средств, неадекватной частоты самоконтроля АД.
- 4) Частота назначения препаратов, снижающих сердечно-сосудистый риск (статины, антитромботические препараты), оказалась недостаточной.
- 5) Углеводный обмен был декомпенсирован у большинства пациентов; причинами этого были отсутствие адекватного самоконтроля гликемии, недостаточная информированность пациентов и неадекватная тактика сахароснижающей терапии.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Изд-во «Универсум Паблишинг». 2003. 282 с.
2. Johnstone M.T., Nesto R., Kahn R.C. et al. Joslin's Diabetes Mellitus, Lippincott Williams & Wilkins. 2004. P. 976–977.
3. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence

of diabetes: estimated for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.

4. «Guadelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text». *Eur Heart J Suppl*. 2007. Vol. 9. P. 3–74.
5. Ю.И. Сунцов, Дедов И.И., Шестакова М.В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. М. 2008. 63 с.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998. Vol. 317. P. 703–713.

Сведения об авторах

Сапожникова Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА. Адрес: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112 (ГБОУ ВПО Кировская ГМА); e-mail: kgma@sapir.kirov.ru; тел.: (8332) 67-93-07 (р.), 67-87-83 (р.); факс: (8332) 67-93-07 (р.), (8332) 64-07-34.

Тарловская Екатерина Иосифовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА. Адрес: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112 (ГБОУ ВПО Кировская ГМА); e-mail: tarlovskaya@mail.ru; тел.: (8332) 67-93-07 (р.), 67-87-83 (р.); факс: (8332) 67-93-07 (р.), (8332) 64-07-34.

УДК 616.12-008.331.1-053.8: 612.821

С.А. Королёва, Е.Н. Раскатова, А.В. Бикметова,
А.Я. Чепурных, Р.А. Шамсутдинова

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

S.A. Koroleva, E.N. Raskatova, A.V. Bikmetova,
A.Y. Chepurnykh, R.A. Shamsutdinova

THE PSYCHOEMOTIONAL STATUS OF THE PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION OF THE II STAGE

*Кировская государственная
медицинская академия*

Цель работы: оценить психоэмоциональный статус пациентов с гипертонической болезнью II стадии. В исследовании принимало участие 30 пациентов, разделённых на 2 группы: 15 пациентов с гипертонической болезнью II стадии (средний возраст 54±4 года) и 15 практически здоровых людей (средний возраст 49±3 года). Основным методом исследования – анкетирование с использованием шкалы реактивной и личностной тревожности Спилберга, опросник Г. Айзенка на определение типа темперамента, опросник Сердюка для определения социальной значимости болезни. Достоверные различия выявлены при изучении типов темпераментов. В группе с гипертонической болезнью II стадии преобладают такие типы темперамента, как холерик и меланхолик, в группе сравнения чаще встречаются флегматики и сангвиники.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь II стадии, психоэмоциональный статус, интраверт нестабильный, интраверт стабильный, экстраверт нестабильный,

экстраверт стабильный, темперамент, личностная и ситуативная тревожность, социальная значимость болезни.

Aim: To estimate psychoemotional status of patients with the essential arterial hypertension of the II stage. 30 patients, divided into 2 groups took part in our research: 15 patients with the essential arterial hypertension of the II stage (middle age is 54 ± 4 years) and 15 clinically healthy people (middle age is 49 ± 3 years). Basic method of research was questioning with the use of the scale of the reactive and personal anxiety of Spielberg, G. Ayzenk's questionnaire for determination temperament's type, Serdyuk's questionnaire for social significance of disease determination. Reliable differences are revealed during the temperaments' types research. In the group with the essential arterial hypertension of the II stage predominate such types of temperament as choleric and melancholic, in the group of comparison the phlegmatic persons and sanguine persons more frequently are encountered.

Key words: the essential arterial hypertension of the II stage, psychoemotional status, unstable intravert, stable intravert, unstable extrovert, stable extrovert, temperament, personal and situational anxiety, the social significance of disease.

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) — это заболевание, ведущим симптомом которого является повышение артериального давления выше 139/89 мм рт. ст., обусловленное нервно-функциональными нарушениями тонуса сосудов [1, 3].

Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение артериального давления (АД) обусловлено известными, в современных условиях часто устраняемыми причинами («симптоматические артериальные гипертензии»). В силу того что ГБ — гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчётливые клинко-патогенетические варианты с существенно различающимися на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» часто используется понятие «артериальная гипертензия» [3].

Актуальность исследования

Гипертоническая болезнь является одним из распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, им страдают до 20–25% населения нашей планеты.

В Российской Федерации число больных с артериальной гипертензией составляет 41,6 млн. человек. При этом информированы о наличии артериальной гипертензии только 57% больных, из них лечением охвачены 17%. Сегодня эффективность медикаментозного лечения больных артериальной гипертензией даже в США едва превышает 50%, а в Российской Федерации эффективно лечатся лишь 8% пациентов, страдающих артериальной гипертензией [6].

Несмотря на широкую распространённость гипертонической болезни и обилие литературы по её поводу, психосоматический аспект заболевания

изучен недостаточно, не в полной мере определены особенности личности таких больных [2].

Цель исследования: оценить психоэмоциональный статус людей, страдающих гипертонической болезнью II стадии.

Задачи:

- 1) Определить уровень ситуативной и личностной тревожности у больных с гипертонической болезнью II стадии.
- 2) Изучить типы темпераментов людей с гипертонической болезнью II стадии.
- 3) Определить уровень социальной значимости болезни у данной группы людей.

Материалы и методы исследования

Основной метод исследования нашей работы — анкетирование. В исследовании приняли участие 30 человек с гипертонической болезнью II стадии и без неё в возрасте от 40 до 65 лет. Средний возраст всех опрошенных составляет 52 ± 3 года. Все респонденты были разделены на 2 группы по 15 человек в каждой:

- 1 группа — это люди, имеющие гипертоническую болезнь II стадии без сопутствующих заболеваний; средний возраст в группе — 54 ± 4 года;
- 2 группа — люди, не имеющие этого заболевания; средний возраст 49 ± 3 года.

Им было предложено ответить на вопросы трёх тестов, на основе которых были получены результаты об их психоэмоциональном статусе.

Критерием исключения из исследования являлась сопутствующая тяжёлая патология, такая как ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Также учитывалось согласие людей на проведение анкетирования.

Исследование проводилось на базе клиники Кировской государственной медицинской академии.

В данной работе были использованы следующие анкеты:

1. Шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера [8].
2. Тест-опросник Г. Айзенка на определение типа темперамента [7].
3. Опросник Сердюка для изучения самооценки социальной значимости болезни [5].

Статистическая обработка данных проводилась по формулам в программе Microsoft Office Excel [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Первой определялась реактивная и личностная тревожность по Шкале Спилбергера. По результатам проведенного опроса получили следующие данные: в первой группе реактивная тревожность умеренной степени отмечается у 53% от общего числа человек, а высокой степени присуща 47%. Аналогичная ситуация наблюдается и во второй группе ($p > 0,05$).

У респондентов с гипертонической болезнью высокая личностная тревожность наблюдается у 73% от их общего количества, а умеренная — у 27%. У людей же без данного заболевания умеренная личностная тревожность составляет 53%, а высокая — 47% ($p > 0,05$).

По опроснику Айзенка были определены типы темпераментов у респондентов. В группе с гипертонической болезнью II стадии преобладает меланхолический тип темперамента (интраверт нестабильный), составляющий 40%; на втором месте – холерики (экстраверт нестабильный) с 33,3% от общего числа людей в данной группе. Меньше всего среди опрошенных с гипертонической болезнью сангвиников (интраверт стабильный) и флегматиков (интраверт стабильный) – их по 13,3% (рис. 1).

Во второй группе преобладают флегматики и сангвиники – их по 33,3% от общего числа людей. Среди представителей данной группы холериков всего 20%. А меланхолический тип темперамента присущ 13,3% из всех опрошенных людей, не имеющих гипертоническую болезнь (для шкалы экстраверсия – $p > 0,05$; для шкалы невротизм – $p < 0,05$) (рис. 1).

Уровень социальной значимости заболевания определялся по опроснику Сердюка у группы лиц, имеющих гипертоническую болезнь II стадии. Данная группа была разделена на 2 подгруппы с целью сравнения людей пенсионного и непенсионного возраста: в первую вошли респонденты от 40 до 55 лет, во вторую – от 55 до 65 лет (рис. 2).

В первой подгруппе были получены следующие результаты:

Ограничение ощущения силы и энергии – у 100% опрошенных.

Ограничение удовольствий – у 25% от общего числа людей.

Ухудшение отношения к больному на работе – 25%.

Ограничение свободного времени – у 38%.

Ограничение карьеры – у 13%.

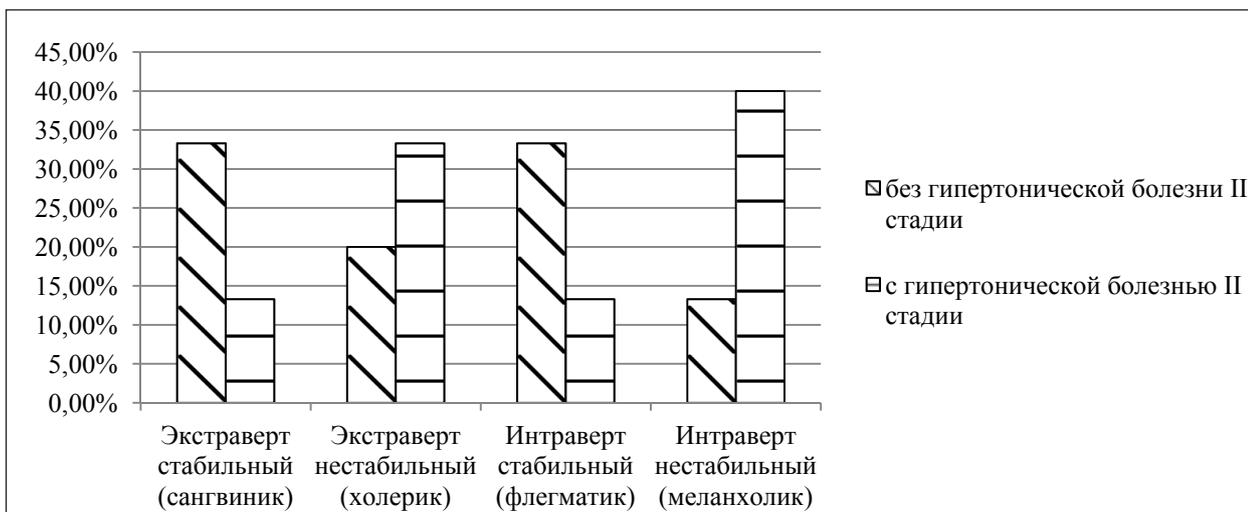


Рис. 1. Типы темпераментов респондентов

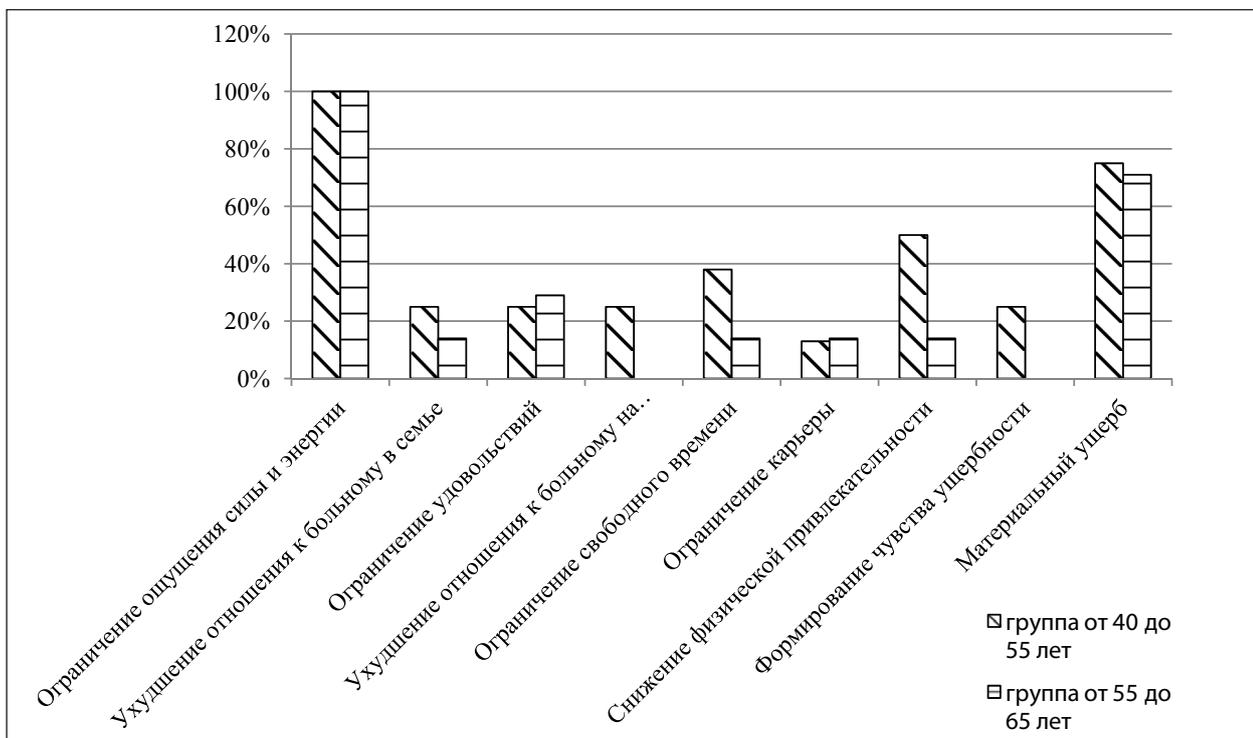


Рис. 2. Социальная значимость болезни у людей с гипертонической болезнью II стадии

Снижение физической привлекательности – 50%.
Материальный ущерб – 75%.
Ухудшение отношения к больному в семье – 25%.
Формирование чувства ущербности – 25%.
У второй подгруппы выявлены следующие параметры:
Ограничение ощущения силы и энергии – у всех опрошенных – 100%.
Ухудшение отношения к больному в семье – 14%.
Ограничение удовольствий – у 29% опрошенных.
Ограничение свободного времени – у 14%.
Ограничение карьеры – у 14%.
Снижение физической привлекательности – у 14%.
Формирование чувства ущербности – у 71%.
Материальный ущерб – у 70% от представителей данной подгруппы.

При изучении самооценки социальной значимости заболевания у людей с гипертонической болезнью II стадии были выявлены следующие закономерности:

1. В первой подгруппе, составленной из людей от 40 до 55 лет, по сравнению со второй от 55 до 65 лет, наибольшее значение при данном заболевании придаётся ухудшению отношения к больному на работе и в семье, ограничению свободного времени, снижению физической привлекательности, материальный ущерб и формирование чувства ущербности.

2. Во второй группе своё влияние заболевание оказывает в большей степени на такие социальные сферы, как ограничение удовольствий, ограничение карьеры.

Для обеих подгрупп характерным является ограничение ощущения силы и энергии.

Выводы

1. По результатам проведённого исследования значения личностной и реактивной тревожности у людей с гипертонической болезнью и без неё не имеют существенных различий. Это можно объяснить тем, что стрессу в той или иной мере подвержен любой человек, но его влияние на психоэмоциональное состояние людей разное и зависит от индивидуального отношения каждого конкретного лица к ситуации, которая привела к нему.

2. На основании проведённого исследования достоверно можно сказать, что предрасположенностью к развитию гипертонической болезни является тип темперамента человека, потому что у респондентов с гипертонической болезнью преобладают такие типы темперамента, как меланхолик и холерик. Для этой группы присущ невротизм ($p < 0,05$), то есть они отличаются нестабильностью, неуравновешенностью нервно-психических процессов, эмоциональной неустойчивостью, а также лабильностью вегетативной нервной системы. Поэтому они легко возбудимы, для них характерны изменчивость на-

строения, чувствительность, а также тревожность, медлительность, нерешительность.

3. Самооценка больными влияния заболевания на их социальный статус является существенной частью «внутренней картины болезни», а следовательно, и важной «точкой приложения» психотерапевтического воздействия на больного в процессе его реабилитации, ибо изменение отношения больного к своему страданию наряду с воздействием на патогенетические механизмы заболевания приведёт к более стабильному его течению.

Корректировка отношения людей к своему заболеванию, избегание стрессовых ситуаций может помочь достичь лучших результатов в стабилизации гипертонической болезни, снизить риск появлений гипертонических кризов.

Список литературы

1. Гребнев А.Л. Пропедевтика внутренних болезней: Учебник. – 5-е изд. перераб. и доп. М.: Медицина. 2001. 592 с.: ил.
2. Крылов А.А., Крылова Г.С. Психосоматические особенности у больных гипертонической болезнью // Клиническая медицина. 2001. № 6. С. 56–57.
3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии 2001 года. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=5544> (Дата обращения: 18.04.12).
4. Петров Б.А., Симкин Д.С., Нилов Б.Б. Средние величины, методика их вычисления и анализа. Оценка достоверности средних величин: Учебно-методическое пособие для студентов, аспирантов и врачей-интернов. Киров: Кировская государственная медицинская академия. 2001. 25 с.
5. Опросник Сердюка для изучения самооценки социальной значимости болезни. [Электронный ресурс]. URL: http://fictionbook.ru/author/irina_malkina_piyh/psihosomatika/read_online.html?page=4 (Дата обращения: 16.10.2011).
6. Оганов Р.Г. Артериальная гипертония и дислипидемия: распространённость и возможность лечения // Терапевтический архив. 1990. № 9. С. 61–64.
7. Тест Г. Айзенка на определение типа темперамента [Электронный ресурс]. URL: <http://www.5da.ru/temperament.html> (Дата обращения: 16.10.2011).
8. Шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга [Электронный ресурс]. URL: http://azps.ru/tests/tests_spilberger.html (Дата обращения: 16.10.2011).

Сведения об авторах

Королёва Светлана Александровна – студентка 3-го курса педиатрического факультета Кировской ГМА, e-mail: s.v.e.t.i.k.221@mail.ru.

Раскатова Екатерина Николаевна – студентка 3-го курса педиатрического факультета Кировской ГМА.

Бикметова Анна Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и профессиональных болезней Кировской ГМА, e-mail: anya.bik@mail.ru.

Чепурных Асия Яруловна – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и профессиональных болезней, к.м.н., доцент, т. 232547.

Шамсутдинова Рушанья Агзамовна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и профессиональных болезней Кировской ГМА.

М.Ю. Аверьянов, В.В. Слонимский

ПЕРСПЕКТИВЫ КРИОТЕХНОЛОГИЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

M. Yu. Averianov, V. V. Slonimsky

CRYOTECHNOLOGY PROSPECT IN SURGICAL PRACTICE

*Кировская государственная
медицинская академия*

Цель работы – изучить возможности современных криохирургических методик в лечении различных заболеваний кожи и подкожной клетчатки в условиях хирургического кабинета поликлиники.

Анализ результатов комплексного криохирургического лечения проведён у 350 пациентов с доброкачественными новообразованиями кожных покровов различной локализации (папилломы, вирусные бородавки, шипицы, гемангиомы, пигментные невусы, келоидные рубцы) и 50 пациентов с гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, приводится краткое описание разработанных и запатентованных нами криохирургических инструментов.

Снижение травматичности операции, обеспечение надёжного гемостаза, отсутствие болевого синдрома, рецидивов, ускорение очищения раны и заживления, а также низкая себестоимость хладагента позволяют рекомендовать использование данной методики в рутинной поликлинической практике.

Ключевые слова: криохирургия, криодеструкция, заболевания кожи и подкожной клетчатки.

The aim of our work is to study modern cryosurgery methods in different skin disease and hypoderm treatment in outpatients' surgery in a cabinet.

Analysis of complex cryosurgery treatment results was carried out in 350 patients with skin innocent new formations of different locating (papillary tumors, viral warts, plantar warts, strawberry hemangioma, keloid cicatrix) and 50 patients with abscessed skin and hypoderm diseases, we have created and patented cryosurgical appliances, brief summary is represented.

Trauma operation reduction, reliable hemostasis supply, pain syndrome and exacerbation absence, wound cleansing healing acceleration and coolant's low price offers the possibility to recommend practical usage of the method in routine outpatient's practice.

Key words: cryosurgery, cryodestruction, skin and hypoderm diseases.

Введение

На сегодняшний день амбулаторно-поликлиническая помощь является не только самой доступной, но и самой массовой, охватывающей около 80% пациентов. Перспективность дальнейшего развития амбулаторной хирургии, основанной на использовании современных малотравматичных методик, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений. Это находит своё подтверждение в том, что наряду с активным функционированием традиционных хирургических отделений поликли-

ник происходит расширение объёма амбулаторно-поликлинической помощи хирургическим пациентам в центрах амбулаторной хирургии и однодневных хирургических стационарах при многопрофильных лечебных учреждениях [4].

Внедрение новых методов на основе ультразвука, лазера, энергии плазмы позволило повысить эффективность и расширило возможности интраоперационных и послеоперационных санационных методик, физической и химической некрэктомии, гемостаза и др. [6].

В литературе появляется всё больше работ, посвящённых оптимизации хирургического лечения путём воздействия на каждый из этапов раневого процесса различными физическими факторами [3, 5, 2, 10].

Одним из дополнительных физических методов, наиболее актуальных в настоящее время, является местное криовоздействие.

Криомедицина – это раздел науки, изучающий методы отведения теплоты с помощью сверхнизких температур, стремящихся к абсолютному нулю, для достижения максимальной эффективности лечения [1].

Криохирургия – это способ лечения больных с хирургическими заболеваниями низкотемпературной деструкцией патологической ткани.

Криодеструкция – процесс необратимого криогенного разрушения клеток и тканей [7].

Факторами, обуславливающими необратимую деструкцию клеток при замораживании, являются:

– значительная дегидратация клеток в процессе образования экстра- и интрацеллюлярного льда, ведущая к резкому повышению концентрации электролитов в клетках и осмотическому шоку;

– механическое повреждение клеточных мембран острыми кристаллами льда, а также сдавливание клеточных тел этими кристаллами;

– денатурация фосфолипидов в клеточных мембранах;

– прекращение подвижности цитоплазмы, так называемый термальный шок;

– остановка кровообращения в замороженном объёме ткани, ведущая к развитию очага ишемического некроза.

Общие правила криодеструкции должны включать в себя:

1. Максимально медленное охлаждение тканей. Оптимальный режим – 0,5 градуса С в минуту.

2. Конечная температура охлаждения не должна превышать 40 градусов.

3. Продолжительность экспозиции после достижения указанной критической температуры должна составлять не менее 10 минут.

4. Обеспечение активного оттаивания обледеневших тканей за счёт применения искусственного подогрева.

5. Проведение повторных циклов замораживания и оттаивания.

6. Применение средств, повышающих чувствительность клеток к холоду.

7. Использование криопротекции здоровых тканей, окружающих зону криодеструкции.

Материалы и методы

В хирургическом кабинете поликлиники № 1 НУЗ «Отделенческая больница на станции Киров ОАО «РЖД» криовоздействие применяется с 2008 года. Методика использована у 350 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет с доброкачественными новообразованиями различной локализации (табл. 1).

Таблица № 1

Использование криодеструкции в лечении доброкачественных новообразований

Нозологические формы	Количество пациентов	
	Абс.	%
Папилломы	152	43,4
Вирусные бородавки	130	37,14
Шипицы	40	11,4
Гемангиомы	15	4,3
Пигментные невусы	8	2,3
Келоидные рубцы	5	1,43
Всего	350	

Среди оперированных больных пациенты с вирусными бородавками и папилломами составили 80,54%. Криохирургическое лечение применялось также для деструкции келоидных рубцов, пигментных невусов, гемангиом с полным выздоровлением и хорошим косметическим эффектом. Время экспозиции во всех случаях составило от 30 до 45 секунд в каждой точке в зависимости от размеров образования. Криодеструкция проводилась однократно (табл. 2).

Таблица № 2

Время криодеструкции в зависимости от размеров образования

Размеры образования (см в диаметре)	Время экспозиции (сек.)	Количество манипуляций
До 0,5	30	однократно
0,5–1	35–40	однократно
1–2	45	однократно
2,5 и более	Более 45	позапанная криодеструкция

Рецидивы заболевания отмечены нами у пациентов с бородавками и папилломами вирусной этиологии, что было обусловлено наличием невыявленных образований других локализаций (табл. 3).

Таблица № 3

Частота рецидивов при криохирургическом лечении доброкачественных образований кожи

Нозологические формы	Количество случаев	Частота рецидивов	
		абс.	%
Папилломы	152	1	0,7
Вирусные бородавки	130	4	3,1

Комплексное криохирургическое лечение больных с различными гнойными заболеваниями кожи

и подкожной клетчатки предпринято в 50 случаях (табл. 4).

Таблица № 4

Распределение больных по нозологическим формам и средние сроки нетрудоспособности

Нозологические формы	Количество случаев	Средние сроки нетрудоспособности
Инфицированная атерома	8	7,2
Инфицированная мозоль	3	4
Нагноившаяся рана	7	10
Фурункул	14	6,5
Панариций	6	7
Гидраденит	7	8
Воспалительная гранулема	5	8,5
Всего	50	7,3

При криохирургическом лечении использовались простейшие наборы для криодеструкции со сменными металлическими наконечниками, ватные и марлевые тампоны на инструменте, предназначенные для работы контактным способом (рис. 1). Криодеструкция проводилась однократно.



Рис. 1. Простейший набор инструментов

Время экспозиции составило 30–45 секунд с целью обеспечения полного промерзания стенок гнойной полости на глубину 1–2 мм (рис. 2, 3).



Рис. 2. Воздействие жидким азотом на очаг воспаления

Использование криогенного аппарата (криораспылителя) позволило обрабатывать («продувать») парами жидкого азота карманы и полости, недоступные для контакта с наконечником обычного криохирургического аппликатора.

Контроль микрофлоры в области гнойного образования осуществлялся дважды: первый – после вскрытия гнойника, повторный – через 24 часа.



Рис. 3. Криодеструкция стенок гнойной полости

Проведена сравнительная оценка количества высеваемых на питательных средах микроорганизмов при традиционной методике лечения и с использованием криодеструкции стенок гнойной полости (табл. 5). Забор материала осуществляли из самых глубоких слоёв раны с последующим посевом на среды для аэробных и анаэробных микроорганизмов. Транспортировка образцов осуществлялась с помощью стерильной транспортировочной среды Эймса.

Исследования показали, что количество жизнеспособных возбудителей инфекции в ране при использовании криодеструкции значительно ниже, чем в группе сравнения.

В процессе работы нами сконструированы и защищены патентами новые криохирургические инструменты, а их опытные образцы апробированы в клинической практике.

Наконечник для криодеструктора (патент – 109402 РФ), состоящий из полой трубки, расширяющейся к одному из концов, отличающийся тем, что трубка по всей длине выполнена с выемкой в виде жёлоба, причём узкий конец наконечника наделён не менее чем одним пазом (рис. 4). Применение предлагаемого инструмента позволяет избежать эффекта адгезии с дном полостного образования, обеспечить беспрепятственную доставку хладагента в патологические полости, оптимизировать циркуляцию хладагента в ране, беспрепятственно удалять его излишки, снизить травматичность тканей за счёт уменьшения разреза [8].

Криозахват для компрессионной криодеструкции и криоаппликации (патент – 111421 РФ) (рис. 5), включающий рабочие части в виде движущихся навстречу друг другу бранш с режущими поверхно-

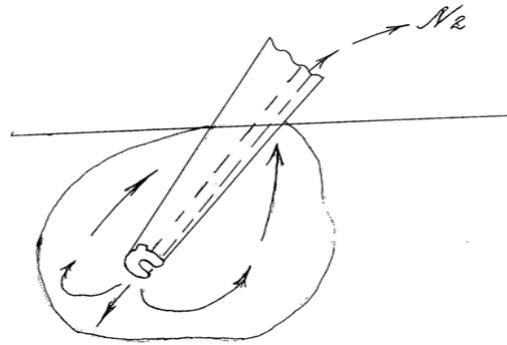


Рис. 4. Наконечник для криодеструктора

стями, соединённых с помощью винта, зажим с защёлкой кольца, отличающийся тем, что бранши выполнены с шарообразным наконечником [9].

Использование криозахвата с шарообразным наконечником возможно как для криокомпрессионной деструкции, так и для криоаппликации с целью санации и деструкции стенок патологических полостей.

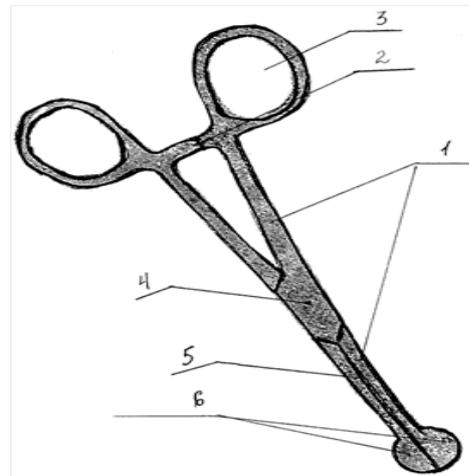


Рис. 5. Криозахват для компрессионной криодеструкции и криоаппликации

Заключение

На сегодняшний день применение криотехнологий в общехирургической практике лечебных учреждений Кировской области ограничено лишь удалением поверхностных патологических образований кожи и слизистых оболочек, а опыт криоде-

Таблица № 5

Количественная оценка наличия возбудителя в ране

Возбудитель инфекции	Без криодеструкции		С использованием криодеструкции	
	Первый день	Второй день	Первый день	Второй день
Staphylococcus aureus	10^6-10^7	10^4-10^5	10^6-10^7	10^2-10^3
Staphylococcus intermedius	10^6-10^7	10^4-10^5	10^6-10^7	10^2-10^3
Peptostreptococcus	$0-10^6$	$0-10^2$	$0-10^6$	0
Porphyomonas asaccharolytica	$0-10^6$	$0-10^3$	$0-10^6$	0
Prevotella intermedia	$0-10^4$	$0-10^2$	$0-10^4$	0
Fusobacterium nucleatum	$0-10^5$	$0-10^4$	$0-10^5$	0
Bacteroides	$0-10^3$	0	$0-10^3$	0

струкции в лечении гнойных заболеваний кожи и подкожной клетчатки и других интраоперационных криохирургических вмешательств практически отсутствует.

Между тем, как показали результаты собственных наблюдений, низкая себестоимость оборудования, простота и доступность применяемых методик, обеспечивающих минимальную травматизацию тканей, стойкие положительные результаты в отдалённом периоде с хорошим косметическим эффектом и сокращение сроков нетрудоспособности больных позволяют считать криохирургию в лечении именно данной патологии одним из наиболее перспективных направлений в поликлинической медицине.

Список литературы

1. Архаров А.М. Парадоксы практической криомедицины / А.М. Архаров, И.С. Чернышев // Медицинская криология: Сб. науч. трудов. Н. Новгород. 2004. Вып. 5. С. 10–29.
2. Бондаренко В.М. Эффект фотодинамического воздействия металлокомплексов производных хлорина Е6 на условно-патогенные бактерии с использованием сверхярких светодиодов «холодного» белого света / В.М. Бондаренко, Г.Н. Коновалова, Е.В. Николаева и др. // Лазерная медицина. 2008. Вып. 2. Т. 12. С. 26–30.
3. Гейниц А.В. Комплексное применение фотодинамической низкоинтенсивной лазерной терапии в сочетании с биологически активными покрытиями при лечении больных с карбункулами кожи / А.В. Гейниц, Н.Т. Гульмурадова, В.А. Дербенев, В.В. Петушков // Лазерная медицина. 2005. Т. 9. Вып. 1. С. 12–15.
4. Даненков В.С. Лечение острой гнойной патологии в практике центра амбулаторной хирургии / В.С. Даненков, Е.А. Оганесян, А.А. Белозор, Г.Т. Ватолина // Амбулаторная хирургия. 2006. № 3. С. 57–58.
5. Ларичев А.Б. Низкодозированное отрицательное давление в лечении ран и раневой инфекции / А.Б. Ларичев // Российский медицинский журнал. 2005. № 4. С. 44–48.
6. Низовой А.В. Сравнение различных способов некрэктомии в эксперименте / А.В. Низовой, В.А. Шафалинов, Е.М. Фоминых и др. // Инфекции в хирургии. 2010. № 4. С. 76–80.
7. Прохоров Г.Г. Основы криохирургии / Г.Г. Прохоров // Медицинская криология: Сб. науч. трудов. Н. Новгород. 2004. Вып. 5. С. 171–186.
8. Патент – 109402 РФ, МПК: А61В18/02. Наконечник для криодеструктора / М.Ю. Аверьянов, В.И. Коченов, В.В. Слонимский; Кировская гос. медицинская академия. № 2010147172/14; Заяв. 18.11.2010; Опубл. 20.10.2011; Бюл. № 29.
9. Патент – 111421 РФ, МПК: А61В18/02. Криозахват для компрессионной криодеструкции и криоаппликации / М.Ю. Аверьянов, В.И. Коченов, В.В. Слонимский; Кировская гос. медицинская академия. № 2011118774/14; Заяв. 10.05.2011; Опубл. 20.12.2011; Бюл. № 35.
10. Ke-Cheng Xu. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases / Xu Ke-Cheng, Niu Li-Zhi, He Wei-Bing et al. // World J Gastroenterol. 2008. March 7. № 14 (9). P. 1430–1436.

Сведения об авторах

Аверьянов Михаил Юрьевич: тел. раб.: +7(8332) 604-244, e-mail: averyanovmu@rambler.ru.

Слонимский Владимир Владимирович: тел. раб.: +7(8332)-604-027, e-mail: vladimirvs1.77@mail.ru.

610001, Российская Федерация, Октябрьский пр-т, д. 151, кафедра общей хирургии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», на базе Отделенческой клинической больницы на ст. Киров ОАО «РЖД».

Я.Ю. Иллек, Г.А. Зайцева, Е.В. Суслова,
А.В. Галанина, Н.С. Бебякина,
Ю.А. Васильева, А.М. Гайнанова, О.Н. Тарбева,
М.В. Воронин

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Ya.Yu. Illek, G.A. Zaitseva, E.V. Suslova,
A.V. Galanina, N.S. Bebyakina,
Yu.A. Vasilyeva, A.M. Gainanova, O.N. Tarbeeva,
M.V. Voronin

OZONE THERAPY EFFECT IN THE STATE OF IMMUNITY AND DURATION OF CLINICAL REMISSION IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

*Кировская государственная
медицинская академия*

Проведение озонотерапии детям с атопическим дерматитом приводит к нормализации большинства параметров иммунологической реактивности и значительно увеличивает продолжительность клинической ремиссии.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, озонотерапия, иммунитет, ремиссия.

Conduct of ozone therapy to children with atopic dermatitis leads to normalization of most of the indicators of immune reactivity and increases the duration of clinical remission.

Key words: children, atopic dermatitis, ozone therapy, immunity, remission.

Введение

Современное комплексное лечение детей с атопическим дерматитом предусматривает создание гипоаллергенных условий быта и назначение гипоаллергенной индивидуальной диеты, тщательный лечебно-косметический уход за кожей, использование противовоспалительных и антимадиаторных препаратов, коррекцию нарушенного метаболизма [7, 8, 5, 1, 9]. Но современное комплексное лечение далеко не всегда обеспечивает наступление стойкой и продолжительной клинической ремиссии при атопическом дерматите, что побуждает искать новые методы лечения больных. В последние годы в комплексном лечении целого ряда заболеваний успешно используется озонотерапия, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтокси-

кационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активирует метаболизм [6]. В литературе имеются единичные сообщения об эффективности озонотерапии при атопическом дерматите у взрослых лиц [4, 2, 3], но отсутствуют данные о результатах применения её при указанном заболевании у детей. В этой связи мы поставили перед собой цель изучить клинический, иммунокорректирующий и противоречивый эффекты озонотерапии у детей, страдающих атопическим дерматитом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 67 детей (40 мальчиков и 27 девочек) в возрасте 5–10 лет с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом (АД), которые были подразделены на две группы в зависимости от характера проводимой терапии. Первой группе больных АД (35 пациентов) проводили комплексное общепринятое лечение. Родителям больных детей давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением из рациона причинно-значимых и облигатных аллергенов, лечебно-косметический уход за кожей с использованием во время ежедневных купаний серии шампуней фридерм (шампуни фридерм-дёготь, фридерм-цинк, фридерм-рН-баланс) или триактивной эмульсии для купания Эмолиум П, а после купания – увлажняющего триактивного крема Эмолиум П, смазывание поражённых участков кожи кремом элоком (1 раз в день в течение 7–10 дней), приём кларитина или зиртека (в течение 2 недель), курсы лечения хилак-форте, линексом и креоном, витаминами А, Е, В₅, В₆, В₁₅. Второй группе больных АД (32 пациента) назначали в целом такое же комплексное лечение, но вместо наружной глюкокортикостероидной терапии кремом элоком им проводили курс озонотерапии, который состоял в наложении аппликаций с озонированным оливковым маслом на поражённые участки кожи (2 раза в день в течение 15 дней) в сочетании с ректальными инсуффляциями озонокислородной смеси, которые проводились через день (всего 8 сеансов). Производство озона осуществлялось при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5-05-ОЗОН» (изготовитель: ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров). Аппликации озонированным оливковым маслом проводились при концентрации озона 20 мг/л. Лечебная доза озона составляет 75 мкг на 1 кг массы тела при указанной концентрации озона. Объём озонокислородной смеси на каждую ректальную инсуффляцию рассчитывали по формуле: $\frac{\text{масса тела (кг)} \times 75}{20}$. Средний объём озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию составлял 70 мл, средний объём озонокислородной смеси на один курс – 560 мл. Первый курс озонотерапии начинали больным второй группы в первые 1–2

дня наблюдения, второй курс озонотерапии – через три месяца. Никаких осложнений и побочных реакций у пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, не возникало.

Для оценки состояния иммунитета у больных АД через 18–20 дней от начала лечения (период клинической ремиссии) определяли содержание CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺-, CD16- и CD20-лимфоцитов в крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16 и ЛТ20, содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток и содержание общего IgE в сыворотке крови методом иммуферментного анализа, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови унифицированным методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов с использованием частиц латекса. Результаты исследования показателей иммунитета у больных АД сравнивали с данными, полученными у 83 практически здоровых детей того же возраста. Данные, полученные при исследовании иммунологических параметров у здоровых и больных детей, обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической величины (М), средней квадратической ошибки (m), коэффициента достоверности различий между сравниваемыми величинами (p) с использованием таблицы Стьюдента-Фишера. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в программе Microsoft Office Excel Mac 2011.

Результаты и их обсуждение

На фоне проводимого лечения у обеих групп больных атопическим дерматитом отмечалось улучшение самочувствия, нормализация аппетита и сна, уменьшение и исчезновение кожного зуда и воспалительных изменений кожи, уменьшение и нормализация размеров периферических лимфатических узлов, исчезновение приглушённости сердечных тонов и функционального систолического шума на верхушке сердца, нормализация размеров печени. При этом у второй группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, наступление полной клинической ремиссии регистрировалось на 4,5 суток раньше ($14,0 \pm 1,0$ суток, $p < 0,001$), чем у первой группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию ($18,5 \pm 0,8$ суток).

В периоде клинической ремиссии у группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию, и у группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, констатировались неоднозначные изменения показателей иммунологической реактивности (таблица).

Показатели иммунитета у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, и у второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (M±m)

Показатели	Здоровые дети, n = 83	Больные АД, период ремиссии:	
		получавшие общепринятую терапию, n = 35	получавшие лечение в сочетании с озонотерапией, n = 32
CD3-л,%	64,10±1,25	71,14±2,66*	66,00±0,23
CD3-л,10 ⁹ /л	1,04±0,07	2,04±0,25*	1,97±0,20*
CD4-л,%	49,30±0,80	41,86±2,95*	47,00±1,00
CD4-л,10 ⁹ /л	0,73±0,03	0,85±0,07*	0,67±0,08
CD8-л,%	25,50±0,50	29,14±1,38*	25,08±0,91
CD8-л,10 ⁹ /л	0,36±0,01	0,59±0,07*	0,36±0,03
CD4/CD8	2,10±0,06	1,56±0,20*	1,87±0,08
HLA-DR ⁺ -л,%	19,50±1,06	14,58±1,26*	17,46±1,08
HLA-DR ⁺ -л,10 ⁹ /л	0,33±0,02	0,48±0,08	0,40±0,04
CD16-л,%	18,20±1,95	16,57±1,94	15,77±1,99
CD16-л,10 ⁹ /л	0,37±0,05	0,48±0,03	0,35±0,04
CD20-л,%	9,30±0,77	12,86±1,12*	9,15±0,88
CD20-л,10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,35±0,03*	0,25±0,04
IgG,г/л	8,90±0,14	9,44±0,21*	10,60±0,83
IgA,г/л	0,86±0,03	1,05±0,11	0,99±0,09
IgM,г/л	1,10±0,04	1,60±0,11*	1,39±0,17
IgE,МЕ/мл	151,00±40,20	493,51±60,33*	281,75±35,32*
ЦИК,ед.опт.пл.	0,070±0,003	0,065±0,011	0,063±0,005
ФАН,%	66,70±1,11	76,57±2,95*	69,23±1,25
ФИ	10,80±0,17	9,28±0,30*	10,01±0,39
НСТ-тест,%	17,70±0,69	14,14±1,06*	16,38±0,83

Примечание: “*” – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

У первой группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица), в периоде клинической ремиссии обнаруживалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,02$, $p < 0,001$), уменьшение относительного количества CD4-лимфоцитов ($p < 0,02$) при увеличении абсолютного количества этих клеток ($p < 0,001$), увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ($p < 0,02$), уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов ($p < 0,01$), увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в крови, повышение уровней иммуноглобулинов G ($p < 0,05$) и M ($p < 0,01$), высокий уровень общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови, повышение показателя фагоцитарной активности нейтрофилов ($p < 0,01$) при снижении значений фагоцитарного индекса ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$). У второй группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (таблица), в периоде клинической ремиссии отмечалось увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови и высокий уровень общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови, тогда как другие показатели иммунологической реактивности у них существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей.

При катамнестическом наблюдении было установлено, что у первой группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя $4,3 \pm 0,2$ месяца вновь появ-

лялись признаки аллергического воспаления кожи в виде кожного зуда и папулезной сыпи, хотя изменения кожных покровов у пациентов были ограниченными и менее выраженными, нежели в начале наблюдения. У второй группы больных атопическим дерматитом, которым наряду с комплексным лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинических признаков болезни не регистрировалось в течение $12,6 \pm 0,3$ месяцев.

Данные, полученные в ходе клинических наблюдений и специальных исследований, указывают на высокую клиническую, иммуномодулирующую и противорецидивную эффективность комплексного лечения в сочетании с озонотерапией при распространённом среднетяжёлом атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Выводы

1. Сохранение выраженных иммунных нарушений в периоде клинической ремиссии у детей с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию, свидетельствует о недостаточной эффективности проводимого лечения и готовности организма к возникновению аллергической реакции и рецидива заболевания.

2. Включение озонотерапии в комплексное лечение детей с распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом приводит к более быстрому наступлению клинической ремиссии и нормализации большинства параметров иммунологической реактивности.

3. Проведение больным распространённым среднетяжёлым атопическим дерматитом двух курсов озонотерапии с интервалом между ними в три месяца обеспечивает наступление полной клинической ремиссии, продолжительность которой превышает в три раза продолжительность клинической ремиссии у больных атопическим дерматитом, получавших комплексную общепринятую терапию.

4. Выраженный клинический, иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты озонотерапии, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных мероприятий при распространённом среднетяжёлом атопическом дерматите у детей дошкольного и младшего школьного возраста.

Список литературы

1. Балаболкин И.И. Фармакотерапия аллергических болезней у детей / И.И. Балаболкин, А.В. Ляпунова, Л.С. Намазова // В кн.: Детская аллергология (под ред. Баранова А.А., Балаболкина И.И.). Москва. 2006. С. 121–137.
2. Кошелева И.В. Озонотерапия в комплексном лечении экземы / И.В. Кошелева, О.Л. Иванов // Материалы 3-й Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Н. Новгород. 2000. С. 109–110.
3. Кошелева И.В. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии / И.В. Кошелева, О.Л. Иванов, В.А. Виссарионов // Методические рекомендации № 2003/84. Москва. 2004. 32 с.
4. Криваткин С.Л. Озон в дерматологии: миф или реальность / С.Л. Криваткин, Е.В. Криваткина // Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии». Н. Новгород. 1998. С. 125–127.
5. Макарова И.В. Диетотерапия и комплексный подход к наружному лечению при атопическом дерматите у детей. Пособие для практических врачей / И.В. Макарова. Санкт-Петербург. 2005. 76 с.
6. Масленников Т.Г. Руководство по озонотерапии, О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова, И.А. Грибкова. Н. Новгород. 2008. 326 с.
7. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». Москва. 2000. 76 с.
8. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия лечения атопического дерматита: программа действий педиатра». Москва. 2004. 94 с.
9. Тихомиров А.А. Рациональная наружная терапия атопического дерматита у детей с применением современных эмоленов / А.А. Тихомиров, Б.Н. Гамаюнов, В.Н. Короткий // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 6. С. 96–100.

Сведения об авторах

Иллек Ян Юрьевич – заведующий кафедрой педиатрии Кировской ГМА, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: yabillek@yandex.ru.

Зайцева Галина Алексеевна – руководитель лаборатории иммуногематологии Кировского НИИ ГиПК, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru.

Суслова Елена Викторовна – врач-педиатр, кандидат медицинских наук, e-mail: 1000000evgo@mail.ru.

Галанина Алёна Васильевна – доцент кафедры педиатрии Кировской ГМА, доктор медицинских наук, e-mail: alenagalanina@narod.ru.

Бебякина Наталия Сергеевна – аспирант кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: bebnata@mail.ru.

Васильева Юлия Анатольевна – врач-педиатр, e-mail: calembour@yandex.ru.

Гайнанова Алсу Муллануровна – аспирант кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: alsugain@mail.ru.

Тарбеева Ольга Николаевна – врач-педиатр, e-mail: otarbeyeva@inbox.ru.

Воронин Максим Валериевич – врач-педиатр, e-mail: voro-nin_mv@implozia.ru.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 531/534

А.П. Спицин¹, Л.Ф. Оборин², В.Н. Никитин³

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ЖЕВАНИЯ ЖЕВАТЕЛЬНОЙ РЕЗИНКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

A.P. Spitsin¹, L.Ph. Oborin², V.N. Nikitin³

THE INFLUENCE OF SINGLE MASTICATION OF CHEWING GUM ON THE VARIABILITY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

¹ Кировская государственная
медицинская академия

² Пермская государственная медицинская
академия им. акад. Е.А. Вагнера

³ Пермский национальный исследовательский
политехнический университет

На здоровых добровольцах (студенты вуза) исследовали влияние однократного жевания жевательной резинки на показатели центральной гемодинамики. Выявлены особенности реагирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от типа доминирования отдела вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: жвачка, сердечно-сосудистая система, вегетативная нервная система.

The influence of single mastication of the chewing gum on the performance of cardiovascular system was examined in healthy volunteers (students of university). Changes of time and, in particular, spectral indices of cardiac rhythm after mastication were determined. The features of cardiovascular system depending on the dominance type of vegetative nervous system were detected.

Key words: chewing gum, cardiovascular system, vegetative nervous system.

Введение

«Жевательная резинка обладает стимулирующим действием для интеллектуальной деятельности человека», – заявил исследователь Серж Онипер из университета Святого Лаврентия [11]. Поэтому ученый рекомендует перед началом экзамена воспользоваться таким простым способом: положить в рот жвачку и тщательно поработать челюстями. В ходе эксперимента приняли участие около 8 десятков студентов, ибо кто как не они могут регулярно проверять последствия такой незатруднительной процедуры на результатах своих тестов и экзаменов. И было доказано, что жвачка действительно помогает справляться быстрее с поставленными задачами и находить выход там, где другие «тормозят». Только стоит уточнить, возбуждающее действие на мозг жевательной резинки заканчивается примерно через 15–20 минут [12].

Исследователи давно обратили внимание на то, что почти любая физическая активность помогает эффективно решать поставленные задачи, даже если это тривиальное жевание. Впрочем, ученые уточняют, что делать это нужно перед экзаменом, а не во время него, поскольку в противном случае организм отвлекается, и производительность умственного труда значительно падает [13].

Целью настоящей работы явилось исследование однократного жевания жевательной резинки на показатели центральной гемодинамики у лиц молодого возраста.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 27 добровольцев 16–23-летнего возраста. Использовали жевательную резинку «Orbit». Длительность жевания составляла 5 минут. Все исследования выполнялись в первой половине дня. Никто из здоровых испытуемых не имел сердечно-сосудистой патологии или других заболеваний. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено информированное согласие на него. Измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений, согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2001). Рассчитывали пульсовое (ПД, мм рт. ст.) артериальное давление. Исследование ударного объема непрямым способом производили по формуле Старра [14]. Гемодинамическую оценку аппарата кровообращения изучали по величине минутного объема крови (МОК, л/мин.): $МОК = УОК \times ЧСС$. Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле [10]. Индексированный показатель гемодинамики – сердечный индекс (СИ, л/мин./м²) рассчитывали по формуле: $СИ = УИ \times ЧСС$, где УИ (мл/м²) – ударный индекс; рассчитываемый по формуле: $УИ = УОК/ППТ$ [7], где ППТ (м²) – площадь абсолютной поверхности тела, которую определяли по формуле Дюбуа. Величину общего периферического сопротивления (ОПС) рассчитывали по формуле Пуазейля [3]. Величину удельного периферического сопротивления (УПС) рассчитывали по формуле: $СрГД/СИ$ [2]. В качестве критерия функционального состояния ССС как показателя напряженности использовали двойное произведение (ДП, усл. ед.): $ДП = (ЧСС \times АДС)/100$ [9]. Рассчитывали коэффициент выносливости (КВ) (усл. ед.) по формуле: $КВ = (ЧСС/ПД) \times 10$ [6]. Рассчитывали также индекс напряжения миокарда (ИНМ), показатель внешней работы миокарда (ВРМ), критерий эффективности миокарда [1] и вегетативный индекс Кердо [8]. Значения $> +5$ свидетельствовали о преобладании симпатических влияний ВНС (симпатикотония), значения < -5 – о преобладании парасимпатических влияний (ваготония), значения от -5 до $+5$ – о вегетативном равновесии (нормотония) [8].

13. <http://independent-news.ru/?p=18957> (Дата обращения: 25.01.2012).

14. Starr. Y. Clinical test as simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age / Y. Starr // *Circulation*, 1954. № 9. P. 664.

Сведения об авторах

Спицин Анатолий Павлович – кафедра патофизиологии Кировской государственной медицинской академии, Россия, 610027, Киров, ул. Карла Маркса, 112, e-mail: spitsin@kirovgma.ru.

Оборин Леонид Федорович – к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, e-mail: oborinlf@mail.ru.

Никитин Владислав Николаевич – ассистент кафедры теоретической механики Пермского национального исследовательского политехнического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский пр., 29, e-mail: nikitinvladislav86@gmail.com.

УДК 616.341:616.345-089.843-092.9-018:579

Н.А. Никитин, А.В. Плехов, Е.П. Колеватых,
Е.С. Прокопьев, О.В. Машковцев

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ ФОРМИРОВАНИЯ КОНЦЕБОКОВЫХ ТОНКОТОЛСТОКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ

N.A. Nikitin, A.V. Plekhov, E.P. Kolevatykh,
E.S. Prokopiev, O.V. Mashkovtsev

RESULTS OF COMPARATIVE EXPERIMENTAL EVALUATION FOR DIFFERENT TECHNIQUES OF FORMATION OF END-TO-SIDE SMALL-TO-LARGE INTESTINAL ANASTOMOSES

*ГБОУ ВПО Кировская ГМА
Минздрава России*

Предложен новый способ формирования инвагинационного концебокового поперечного тонкотолстокишечного анастомоза. В эксперименте на животных в сравнительном аспекте с другими известными способами показано, что предложенный анастомоз с морфологических позиций характеризуется полной адаптацией слизисто-подслизистых слоев обеих кишок, процессы заживления в нем протекают с выраженными репаративными реакциями без отчетливых процессов альтерации и развития соединительной ткани. По результатам пневмопрессии и микробиологического исследования он обладает необходимыми арефлюксными свойствами.

Ключевые слова: тонкотолстокишечный анастомоз, арефлюксные свойства, микробиология, морфология.

A new technique of formation of invaginated end-to-side transverse small-to-large intestinal anastomoses was developed. Experiments on animals were carried out. Those were done in comparison with other known techniques. It was shown that the new technique of the above anastomosis is morphologically characterized by complete adaptation of mucous and submucous layers of both intestines. Healing processes of the anastomosis occur and are characterized by evident repairing reactions without any clear processes of alterations and development of connective tissue. According to the results of pneumopression and microbiological investigations it is characterized by required areflux (absence of reflux) properties.

Key words: small-to-large intestinal anastomosis, areflux properties, microbiology, morphology.

Введение

Такие серьезные нарушения функций пищеварительного тракта, как рефлюкс-энтерит, дисбактериоз кишечника [3, 14], синдром мальабсорбции [13, 15], синдром избыточной колонизации тонкой кишки [6], во многих случаях провоцируются недостаточностью илеоцекального клапанного аппарата, призванного в норме не только регулировать порционность поступления содержимого тонкой кишки в толстую, но и защищать тонкую кишку от рефлюкса толстокишечного содержимого. Сказанное предопределяет важнейшее требование к операциям, связанным с удалением или выключением илеоцекального отдела кишечника, о необходимости моделирования в тонкотолстокишечном анастомозе клапанной функции [2, 8, 10]. Однако на практике до настоящего времени наиболее часто применяются традиционные концебоковые и продольные боковые и концебоковые тонкотолстокишечные анастомозы, лишенные арефлюксных свойств [4, 9, 12].

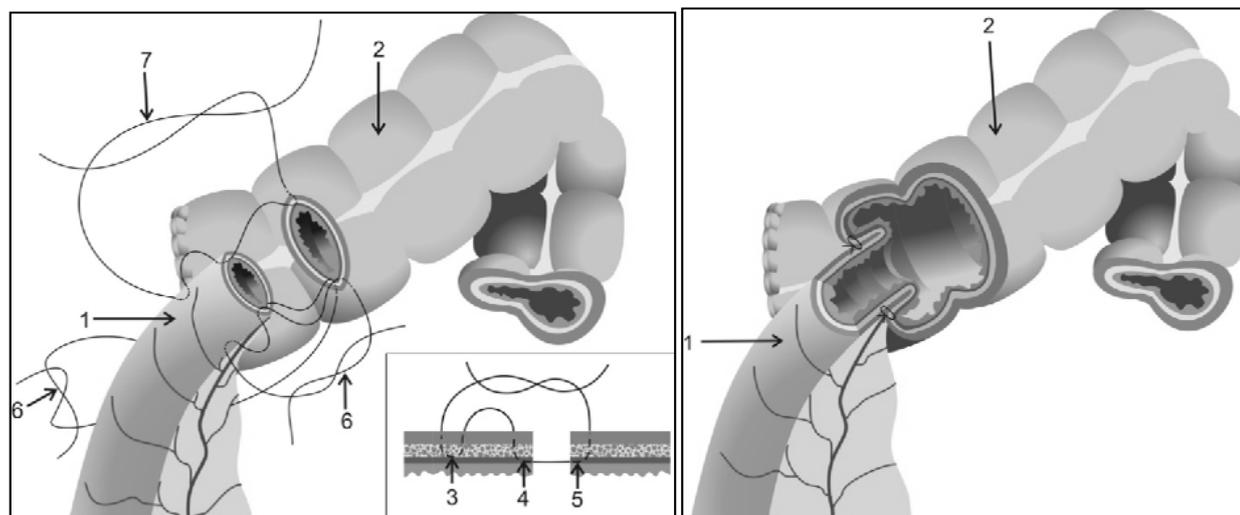
Справедливости ради необходимо отметить, что отдельными авторами постоянно предлагаются различные варианты арефлюксных тонкотолстокишечных анастомозов [1, 5, 7, 11], но они не находят широкого внедрения. Наиболее известным в группе таких анастомозов является инвагинационный концебоковой поперечный анастомоз, предложенный Я.Д. Витебским [3]. К недостаткам этого анастомоза можно отнести следующие моменты: во-первых, при его формировании погружение тонкокишечного «хоботка» в просвет толстой кишки осуществляется без предварительного гемостаза по дистальному концу «хоботка»; во-вторых, расчет на самостоятельное неконтролируемое выворачивание «хоботка» и спонтанную адаптацию слизисто-подслизистых слоев тонкой и толстой кишок неизбежно ведет к контакту серозной оболочки «хоботка» с инфицированным толстокишечным содержимым и развитию в ней воспалительных, а в последующем и рубцовых изменений.

Цель исследования: разработать новый способ формирования инвагинационного концебокового поперечного тонкотолстокишечного анастомоза и провести сравнительную экспериментальную оценку его арефлюксных, микробиологических и морфологических характеристик с некоторыми другими известными концебоковыми способами.

Материалы и методы

Нами разработан способ формирования тонко-толстокишечного анастомоза (патент на изобретение № 2373872 от 27.11.09 г.). Общая схема выполняемой операции представлена на рис. 1.

ется однорядный инвагинационный концебоковой поперечный тонкотолстокишечный анастомоз, обладающий надежностью гемостаза, адекватностью процесса выворачивания погруженного в просвет толстой кишки тонкокишечного «хоботка», полно-



а) начало формирования предложенного тонкотолстокишечного анастомоза; б) окончательный вид анастомоза: 1 – тонкая кишка, 2 – толстая кишка, 3 – серозно-мышечный стежок стенки тонкокишечного «хоботка», 4 – серозно-подслизистый стежок стенки тонкокишечного «хоботка», 5 – серозно-подслизистый стежок стенки толстой кишки, 6 – лигатуры по брыжеечному краю тонкой кишки, 7 – лигатура по противобрыжеечному краю тонкой кишки

Способ выполняют следующим образом. На анастомозируемом дистальном конце тонкой кишки формируют «хоботок» длиной 3,5–4,0 см с участком брыжейки и питающим концевым сосудом. Стенку толстой кишки по линии будущего анастомоза пересекают строго в поперечном направлении на длину, превышающую ширину тонкокишечного «хоботка» на 0,2–0,3 см (при выполнении резекционных вмешательств на толстой кишке расстояние от заглушенного проксимального конца толстой кишки до линии анастомоза должно составлять 5–6 см). Затем приступают к формированию анастомоза инвагинирующими узловыми швами. Каждый из швов накладывают следующим образом: первым стежком производят продольное серозно-мышечное прошивание стенки тонкой кишки шириной 0,5–0,6 см по проксимальной границе «хоботка», вторым стежком на расстоянии 0,5–0,6 см от свободного края «хоботка» осуществляют серозно-подслизистое прошивание стенки кишки с выколом в свободный край «хоботка», третьим стежком захватывают в шов стенку толстой кишки краевым подслизисто-серозным прошиванием шириной 0,5–0,6 см. В целях обеспечения контроля процесса выворачивания тонкокишечного «хоботка», гемостаза и полноты адаптации слизисто-подслизистых слоев тонкой и толстой кишок в качестве первых швов накладывают два шва с обеих сторон от брыжейки «хоботка» и один шов – по его противобрыжеечному краю. Следующим этапом указанными швами формируют сначала переднюю, затем заднюю губы анастомоза. В итоге формиру-

той адаптации слизисто-подслизистых слоев обеих кишок. Предложенный способ изучен в эксперименте в сравнительном аспекте с другими известными способами формирования концебоковых тонкотолстокишечных анастомозов. Исследование проведено на 16 кроликах мужского пола породы шиншилла в возрасте 5 мес. и весом 2950–3450 г. Кролики были разделены на 4 группы по 4 животных в каждой по способу формирования концебокового тонкотолстокишечного анастомоза: 1-я группа – продольный анастомоз, 2-я – поперечный, 3-я – инвагинационный по Я.Д. Витебскому, 4-я – предложенный способ. Сроки наблюдения составили: острый эксперимент, 3-и, 7-е, 14-е сутки. Оперативное пособие выполняли под общим обезболиванием – ветранквил 1% – 2,0 внутримышечно в сочетании с местной анестезией 0,25% раствором новокаина 20–25 мл. После лапаротомии подвздошную кишку пересекали по границе с толстой, толстую кишку ушивали и перитонизировали. Затем приступали к формированию анастомоза подвздошной кишки с восходящей на 5 см выше линии швов ушитой толстой кишки. Во всех случаях длина разреза стенки восходящей кишки превышала диаметр подвздошной кишки на 2–3 мм. Применяли узловые швы викриловой нитью 5-0. При формировании продольного и поперечного анастомозов использовали однорядные серозно-подслизистые швы, в анастомозе по Я.Д. Витебскому – двухрядные: 1-й ряд – серозно-подслизисто-серозный, 2-й ряд – серо-серозный, в предложенном способе – инвагинирующие швы по вышеописанной методике. Длина мобилизованного тонкокишечного «хоботка» в

способе по Я.Д. Витебскому и предложенном способе составляла 2 см. В послеоперационном периоде всем животным, за исключением выведенных из эксперимента в острой фазе, проводилась антибактериальная терапия: гентамицин 80 мг внутримышечно 2 раза в день в течение 3-х суток. Поить животных начинали к концу 1-х суток, кормить – со 2-х суток полнорационным гранулированным комбикормом ГОСТ Р 51849-2001 по 180 г в сутки. По завершении сроков наблюдения животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии, после чего выполняли секционное исследование.

Клапанные свойства анастомозов изучали методом пневмопрессии с использованием двух сфигмоманометров с резиновыми трубками, один из которых был совмещен с резиновой грушей. Обе кишки на расстоянии по 10 см от анастомоза перевязывали капроновыми лигатурами, в результате чего сегмент кишечной трубки, несущей анастомоз, оказывался изолированным от остальных отделов кишечника. Затем под толстокишечной лигатурой, отступя от нее на 3 см, вскрывали просвет кишки, у животных, выведенных из опыта на 3-и, 7-е и 14-е сутки, забирали содержимое для контрольного микробиологического исследования, после чего вводили в кишку резиновую трубку манометра, совмещенного с грушей. Трубку герметично фиксировали кисетным капроновым швом. Аналогично вскрывали просвет тонкой кишки, забирали содержимое для контрольного микробиологического исследования в указанные выше сроки, после чего вводили в кишку и фиксировали резиновую трубку второго манометра. Устанавливали стрелки манометров в положении «0». С помощью груши нагнетали воздух в просвет толстой кишки и следили за показаниями обоих манометров. Как только анастомоз начинал пропускать воздух в тонкую кишку, стрелка манометра в тонкой кишке отклонялась от положения «0». Показания первого манометра, отмеченные в этот момент, фиксировали как давление толстотонкокишечного рефлюкса, характеризующее наличие или отсутствие клапанных свойств анастомоза (рис. 2).

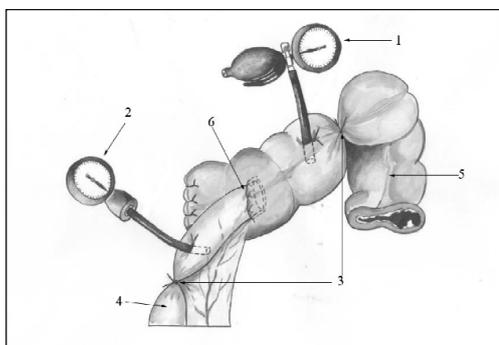


Рис. 2. Схема метода пневмопрессии для изучения давления рефлюкса в тонкотолстокишечном анастомозе: 1 – сфигмоманометр, совмещенный с резиновой грушей и введенный через резиновую трубку в толстую кишку, 2 – сфигмоманометр, введенный через резиновую трубку в тонкую кишку, 3 – место перевязки тонкой и толстой кишок капроновой лигатурой, 4 – тонкая кишка, 5 – толстая кишка, 6 – тонкотолстокишечный анастомоз

Следующим этапом проводили забор анастомозированных сегментов тонкой и толстой кишок, рассекали противоположную анастомозу стенку толстой кишки и визуально оценивали его состояние. Затем макропрепарат фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и отправляли в контейнерах для гистологического исследования. Обезвоживание и окончательную фиксацию препаратов осуществляли в карусельном гистопроцессоре «Microm STP 120». После обезвоживания материал заливали в препарат «Hystomix» с помощью станции по заливке парафиновых блоков «Microm E 350». Гистологические срезы готовили с помощью электромеханического ротационного микротомы «Microm HM 340 E Thermo». Препараты окрашивали гематоксилином и эозином при помощи автомата для окраски препаратов «Microm HMS 740 Thermo» и по ван Гизону. Исследование и фотографирование гистологических препаратов производили с помощью микроскопа «Zeiss Axiostar Plus» с камерой «ProGres C10 plus».

Микробиологическое исследование выполняли в научной лаборатории кафедры микробиологии и вирусологии Кировской ГМА. Забор материала для посева на аэробную и анаэробную флору производили отдельно. Индикацию и идентификацию микроорганизмов производили по морфологическим, культуральным и биохимическим характеристикам. С этой целью применялись бактериоскопический и бактериологический методы. Идентификацию по биохимическим свойствам выполняли с использованием тестов API «bioMérieux» (Франция), «Lachema» (Чехия), НПО «Нижегородский контур» (Россия). Морфологические признаки микроорганизмов определяли при микроскопии препаратов, окрашенных по Граму, с использованием светового микроскопа под стандартным увеличением. Использование бактериоскопического метода осуществляли как до посева материала, так и после выделения чистых культур микроорганизмов. Для культивирования аэробных бактерий использовали следующие среды: 5% кровяной агар, мясо-пептонный бульон, среда для контроля стерильности. Засеянные питательные среды подвергали термостатированию при температуре 37° Цельсия в течение 18–24 часов. Идентификацию микроорганизмов до рода и вида производили при пересеве отдельных колоний на дифференциальные питательные среды, набор которых зависел от морфологических свойств культуры и результатов бактериоскопии и применялся в соответствии с приложением 1 к приказу Министерства Здравоохранения СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Методические указания по применению унифицированных микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях». Бактерии рода *Escherichia* выделяли при посеве на среды Эндо, Левина. Бифидобактерии культивировали в среде Блаурокка. Выращивание дрожжевых грибов производили на среде Сабуро, для видовой идентификации применялись тесты «Candida TEST» («Lachema», Чехия). Культивирование анаэробных бактерий производили на средах: агар для анаэробов и агар для анаэробов с колистином и налидиксовой

кислотой фирмы «HiMedia» (Индия). Использовали среду для контроля стерильности. Анаэробные условия создавали в анаэроостате при температуре 37°C с использованием газогенераторных пакетов «Anaero Gas Pack» фирмы «HiMedia» (Индия). Количественный анализ микроорганизмов проводили путем определения числа колониеобразующих единиц в 1 миллилитре содержимого (КОЕ/мл) методом серийных разведений от 10⁻¹ до 10⁻¹⁰ степени с последующим посевом на плотные питательные среды. Определение КОЕ производили по максимальному разведению, при котором был выявлен рост микроорганизма.

Результаты

За время проведения эксперимента летальных исходов и осложнений со стороны анастомозов не наблюдалось ни в одной группе животных. Результаты пневмопрессии приведены в таблице (табл. 1), из которой видно, что концебоковые продольный и поперечный анастомозы (1 и 2 группы животных) практически не препятствуют рефлюксу содержимого толстой кишки в тонкую на протяжении всего эксперимента и, следовательно, не несут в себе клапанных свойств. Анастомозы по Я.Д. Витебскому и предложенным способом (3 и 4 группы животных) надежно противостоят рефлюксу, т.е. обладают достаточно выраженной клапанной функцией.

При макроскопической оценке анастомозов были получены следующие данные. Концебоковой продольный анастомоз в острой фазе и на 3-и сутки имел щелевидную форму, выраженный отек. К 7-м суткам отек усиливался, при этом анастомоз начинал приобретать овальную форму. На 14-е сутки явления отека уменьшались, анастомоз окончательно принимал овальную зияющую форму. Во все сроки наблюдения отмечен полный контакт слизистых оболочек. Заживление анастомоза носило первичный характер.

Концебоковой поперечный анастомоз во все сроки наблюдения имел щелевидную форму и полный контакт слизистых оболочек обеих кишок. На 3-и сутки отмечался умеренный отек анастомоза, на 7-е сутки отек уменьшался и начинал определяться валик анастомоза, на 14-е сутки определялся слизистый валик, выступающий в просвет толстой кишки, заживление анастомоза носило первичный характер.

Инвагинационный анастомоз по Я.Д. Витебскому в острой фазе на 3-и и 7-е сутки характеризовался

отсутствием контакта слизистых оболочек толстой и тонкой кишок. В указанные сроки был отчетливо виден серозный покров инвагинированного тонкокишечного «хоботка». На 3-и и 7-е сутки на серозном покрове «хоботка» отмечены налеты фибрина, его слизистая была умеренно отечной. На 14-е сутки воспалительные явления в области анастомоза уменьшались, «хоботок» укорачивался вдвое от первоначальной величины, слизистые кишок адаптировались друг к другу, заживление носило вторичный характер.

Анастомоз предложенным способом во все сроки наблюдения характеризовался первичным укорочением инвагинированного «хоботка» вдвое от первоначального размера, полной адаптацией слизистых оболочек тонкой и толстой кишок, умеренным отеком «хоботка», уменьшающимся к 14-м суткам. Заживление анастомоза носило первичный характер.

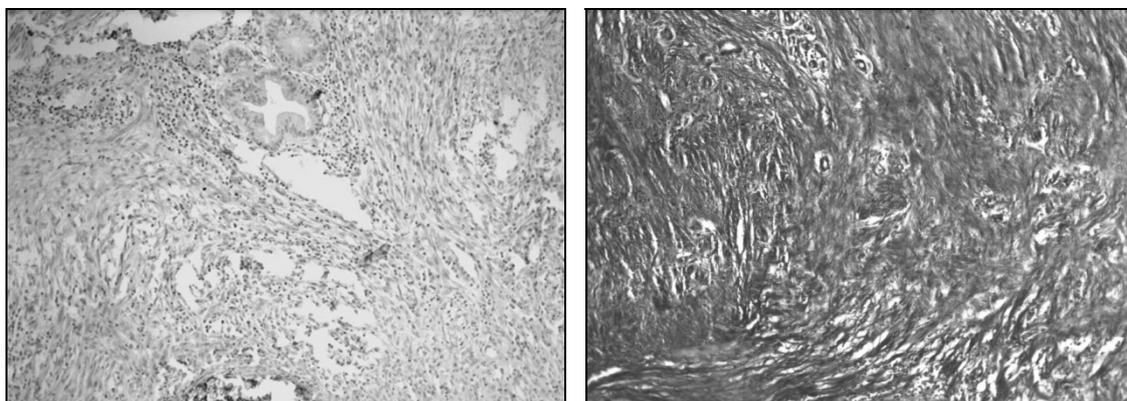
При гистологическом исследовании концебокового продольного анастомоза в остром эксперименте отмечалось неравномерное полнокровие сосудов, отек стенки кишки, выпадение на серозной оболочке небольшого количества нитей фибрина. На 3-и сутки в области анастомоза развивались очаги некрозов и образовывались крупные нити фибрина с полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией. На 7-е сутки в области анастомоза сохранялись очаги некрозов, на серозной оболочке – нити фибрина, присоединялась эозинофильная инфильтрация подслизистой основы, начинала формироваться грануляционная ткань. К 14-м суткам воспалительная инфильтрация в области анастомоза сохранялась и была представлена преимущественно лимфоцитами и эозинофилами, на серозной оболочке оставались нити фибрина (рис. 3а). При окраске по ван Гизону на 7-е сутки формировалась соединительная ткань, к 14-м суткам в области анастомоза было ярко выражено склерозирование (рис. 3б).

При исследовании концебокового поперечного анастомоза в остром эксперименте выявлено неравномерное полнокровие, небольшое выпадение нитей фибрина на серозной оболочке. На 3-и сутки в области анастомоза развивались очаги некроза с воспалительной полиморфноклеточной инфильтрацией, менее выраженные, чем в концебоковом продольном анастомозе. На 7-е сутки формировалась грануляционная ткань, в области анастомоза имелись воспалительные инфильтраты с примесью умеренного коли-

Таблица № 1

Показатели давления рефлюкса при различных вариантах концебоковых тонкотолстокишечных анастомозов по данным пневмопрессии в эксперименте (в мм рт. ст.)

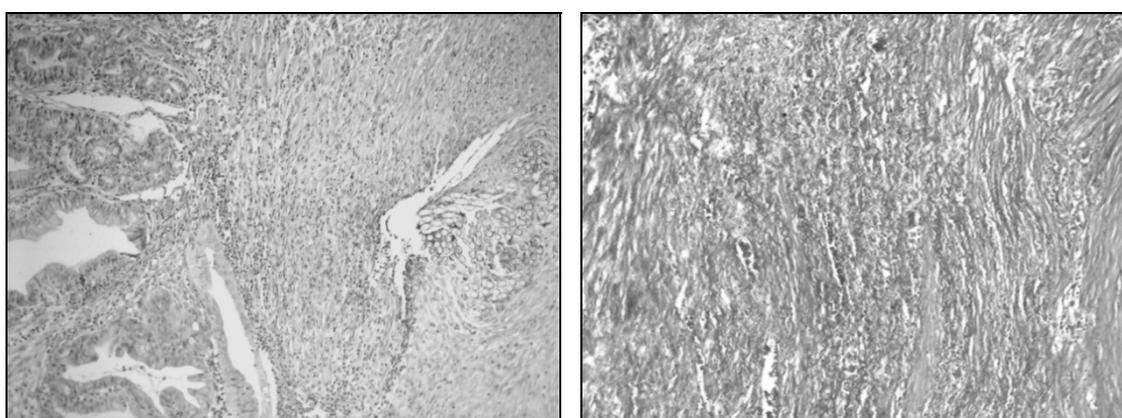
Группа животных и вариант анастомоза	Сроки эксперимента			
	Острая фаза	3 сутки	7 сутки	14 сутки
	Показатели давления (в мм рт. ст.)			
1-я (продольный)	20	15	10	5
2-я (поперечный)	15	15	10	10
3-я (по Я.Д. Витебскому)	45	130	130	160
4-я (предложенный)	60	80	120	120



а)

б)

Рис. 3. Гистопрепарат концебокового продольного тонкотолстокишечного анастомоза, 14-е сутки: а) окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б) окраска по ван Гизону, $\times 200$



а)

б)

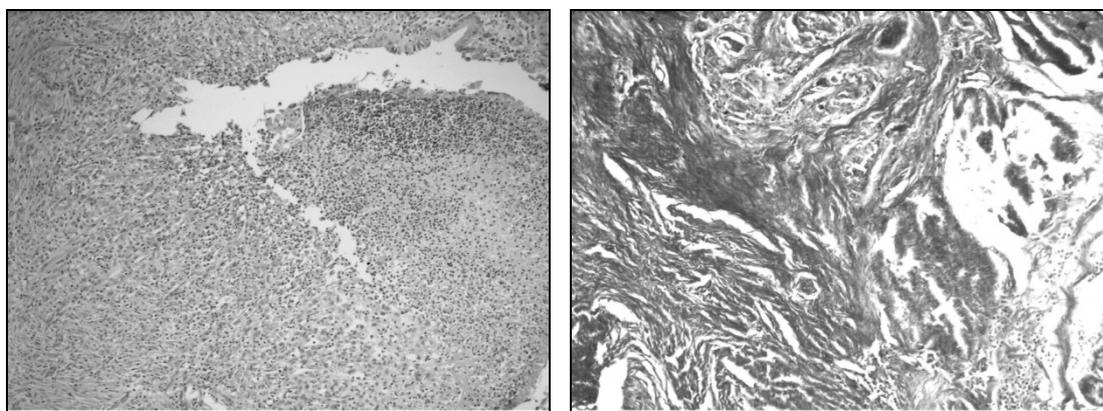
Рис. 4. Гистопрепарат концебокового поперечного тонкотолстокишечного анастомоза, 14-е сутки: а) окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б) окраска по ван Гизону, $\times 200$

чества эозинофилов. К 14-м суткам воспалительная инфильтрация становилась более выраженной с примесью большего количества эозинофилов (рис. 4а). При окраске препаратов по ван Гизону к 7-м суткам коллагеновые волокна пронизывали грануляционную ткань, на 14-е сутки формировалась соединительная ткань, наблюдались явления склерозирования (рис. 4б).

При исследовании анастомоза по Я.Д. Витебскому в остром эксперименте картина соответствовала острому периоду поперечного анастомоза. На 3-и сутки появлялось выраженное воспаление и очаги некроза в области анастомоза, выпадение фибрина на серозной оболочке, большое количество эозинофилов. На 7-е сутки в области анастомоза сохранялись очаги некрозов и воспаления, наличие грануляционной ткани (процессы альтерации и воспаления были выражены сильнее, чем на 3-и сутки). К 14-м суткам сохранялись небольшое количество нитей фибрина и очаги некрозов (рис. 5а). При окраске по ван Гизону на 7-е сутки коллагеновые волокна формировались по периферии грануляционной ткани. К 14-м суткам среди очагов некрозов отмечена соединительная ткань, более выраженная, чем в продольном анастомозе (рис. 5б).

При изучении предложенного анастомоза в остром эксперименте отмечен отек тканей и небольшие явления альтерации вокруг шовного материала, на серозной оболочке – небольшое количество нитей фибрина. На 3-и сутки явления альтерации вокруг шовного материала сохранялись в виде мелких фокусов некрозов, воспалительная инфильтрация была меньше, чем в анастомозе по Я.Д. Витебскому, нити фибрина еще сохранялись, начинала формироваться грануляционная ткань. К 7-м суткам грануляционная ткань была полностью сформированной. На 14-е сутки вокруг шовного материала отмечены небольшие очаги воспаления с примесью эозинофилов (рис. 6а). При окраске по ван Гизону на 7-е сутки коллагеновые волокна пронизывали почти всю грануляционную ткань. К 14-м суткам формировалась соединительная ткань (рис. 6б).

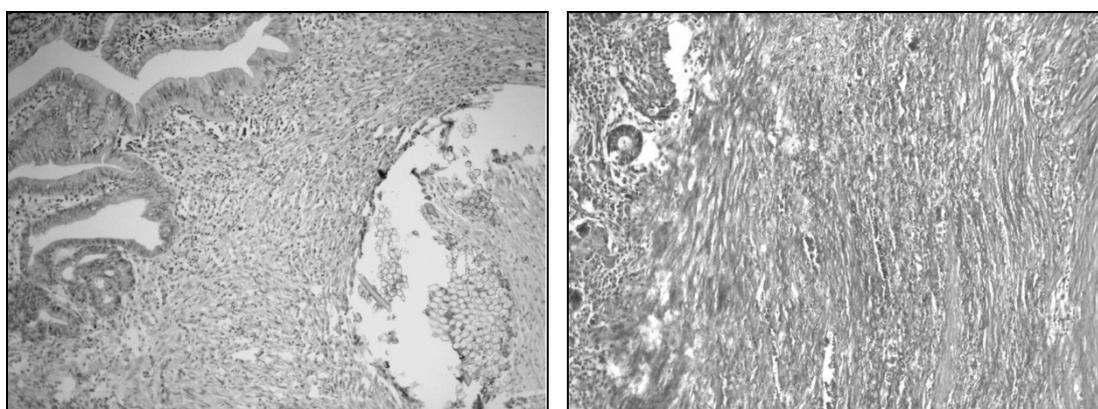
Таким образом, при гистологической оценке морфологическая картина всех анастомозов в остром эксперименте была практически одинаковой. На 3-и сутки альтеративные процессы преобладали в анастомозе по Я.Д. Витебскому, менее всего они были выражены в предложенном анастомозе, а в продольном и поперечном анастомозах альтеративные процессы занимали промежуточное положение между



а)

б)

Рис. 5. Гистопрепарат концебокового поперечного инвагинационного тонкокишечного анастомоза по Я.Д. Витебскому, 14-е сутки: а) окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б) окраска по ван Гизону, $\times 200$



а)

б)

Рис. 6. Гистопрепарат предложенного концебокового поперечного инвагинационного тонкокишечного анастомоза, 14-е сутки: а) окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б) окраска по ван Гизону, $\times 200$

вышеуказанными и были практически одинаково выражены. К 7-м суткам процессы альтерации были сильнее в анастомозе по Я.Д. Витебскому, чуть менее выраженными они были в продольном анастомозе, в поперечном и предложенном анастомозах альтерация практически не развивалась, хорошо протекали репаративные реакции, при этом в поперечном анастомозе явления активного воспаления сохранялись в большей степени, чем в предложенном. К 14-м суткам в поперечном и предложенном анастомозах оставались очаги слабого воспаления, в продольном анастомозе и анастомозе по Я.Д. Витебскому выявлялись очаги некроза. Кроме того, в продольном анастомозе и анастомозе по Я.Д. Витебскому отмечено обширное развитие соединительной ткани. Проведенное гистологическое исследование показало, что заживление предложенного тонкокишечного анастомоза протекает с преобладанием репаративных процессов и без выраженной альтерации, кроме того, не наблюдается избыточного развития соединительной ткани. Заживление продольного анастомоза и анастомоза по Я.Д. Витебскому происходит с выраженными явлениями альтерации, с обширными очагами некрозов и избыточным развитием соединительной ткани. Заживление поперечного анастомоза

занимает промежуточное положение между предложенным анастомозом и анастомозами продольным и по Я.Д. Витебскому.

Микробиологическое исследование выявило дисбактериальную реакцию на исходном уровне и в послеоперационном периоде у животных всех четырех групп. С учетом многообразия представителей микробиоты кишечника кроликов и исходного дисбиоза сравнительный анализ проведен в пределах каждой группы в зависимости от сроков послеоперационного периода, что позволило выявить общие тенденции (табл. 2).

В 1-й группе животных в дистальном отделе тонкой кишки отмечено сохранение количества лактобактерий, снижение уровня энтерококков, увеличение количества грибов; в толстой кишке – снижение уровня лактобактерий и энтерококков, увеличение количества грибов. Во 2-й группе животных в дистальном отделе тонкой кишки отмечено снижение уровня лактобактерий, сохранение количества энтерококков, увеличение количества грибов; в толстой кишке – снижение уровня лактобактерий, тенденция к росту количества энтерококков и увеличение количества грибов. В 3-й и 4-й группах животных в дистальном отделе тонкой кишки отмечено

возрастание количества лактобактерий, тенденция к росту грибов, усиление вегетации энтерококков на 3-и сутки с последующим снижением их количества к 14-м суткам; в толстой кишке отмечен рост числа фузобактерий, увеличение количества грибов и персистенция бифидобактерий, количество которых снижалось на 14-е сутки.

Бактерии рода *Escherichia* на исходном этапе были представлены следующим образом. В дистальном отделе тонкой кишки *E. coli* отсутствовала во всех группах животных, *E. hermannii* соответственно группам обнаружена в 2-х, 3-х, 2-х и 2-х наблюдениях; *E. vulneris* – в 2-х, 2-х, 2-х и 3-х наблюдениях; *E. fergusonii* – в 3-х, 3-х, 2-х и 3-х наблюдениях; *E. blatte* – в 2-х, 3-х, 2-х и 2-х наблюдениях. В толстой кишке *E. coli* выявлена у всех животных всех групп, *E. hermannii* и *E. blatte* отсутствовали во всех группах животных, *E. fergusonii* и *E. vulneris* отмечены по одному наблюдению в 4-й и 2-й группах животных соответственно. В послеоперационном периоде, начиная с 3-х суток, в 1-й и 2-й группах из дистального отдела тонкой кишки выделены *E. coli* в 3-х из 3-х и 2-х из 3-х наблюдений соответственно, бифидобактерии (*B. longum* и *B. breve*) – в 2-х из 3-х и 1-м из 3-х наблюдений, бактерии рода *Clostridium* – во всех наблюдениях. В 3-й и 4-й группах ни в одном из сроков наблюдения в дистальном отделе тонкой кишки появления *E. coli*, бифидобактерий и бактерий рода *Clostridium*, для которых естественной средой обитания является толстая кишка, не отмечено. Проведенное микробиологическое исследование выявило наличие дисбактериальной реакции у всех животных на исходном уровне и в послеоперационном периоде. Увеличение количества лактобактерий в послеоперационном периоде у животных 3-й и 4-й групп следует рассматривать в качестве компенсаторной функции при восстановлении микробиоценоза. Появление в послеоперационном периоде у животных 1-й и 2-й групп в дистальном отделе тонкой кишки *E. coli*, бифидобактерий и бактерий рода *Clostridium* свидетельствует о забросе содержимого толстой кишки в тонкую и отсутствии клапанных свойств в концебоковых продольном и поперечном анастомозах. Отсутствие указанных микроорганизмов в дистальном отделе тонкой кишки в послеоперационном периоде у животных 3-й и 4-й групп является дополнительным подтверждением клапанных свойств инвагинационных анастомозов, сформированных по Я.Д. Витебскому и предложенным способом.

Выводы

1. По результатам пневмопрессии клапанными свойствами обладают только инвагинационные концебоковые поперечные тонкотолстокишечные анастомозы, сформированные по Я.Д. Витебскому и предложенным способом. Концебоковые продольные и поперечные тонкотолстокишечные анастомозы клапанной функцией не обладают.

2. Предложенный способ формирования инвагинационного тонкотолстокишечного анастомоза характеризуется полной адаптацией слизисто-

подслизистых слоев обеих кишок, что достигается адекватностью процесса выворачивания погруженного в просвет толстой кишки тонкокишечного «хоботка».

3. Процессы заживления предложенного концебокового тонкотолстокишечного анастомоза по сравнению с продольным и поперечным вариантами указанного анастомоза и анастомозом по Я.Д. Витебскому протекают лучше и характеризуются хорошо выраженными репаративными реакциями без отчетливых процессов альтерации и развития соединительной ткани.

4. Отсутствие бифидобактерий, бактерий рода *Clostridium* и *Escherichia coli* в дистальном отделе тонкой кишки после формирования инвагинационных концебоковых поперечных тонкотолстокишечных анастомозов предложенным способом и по способу Я.Д. Витебского является микробиологическим подтверждением арефлюксных свойств указанных анастомозов.

Список литературы

1. Визнер А.Ф. Свисающие арефлюксные анастомозы при операциях на толстой кишке: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Томск. 1997. 14 с.
2. Витебский Я.Д. Опыт создания инвагинационных тонкотолстокишечных анастомозов на различных уровнях толстого кишечника. Советская медицина. 1966. № 12. С. 46–51.
3. Витебский Я.Д. Очерки хирургии илеоцекального отдела кишечника. М.: Медицина, 1973. 112 с.
4. Воробьев Г.И. и др. Рак правой половины толстой кишки: клиника, диагностика и ближайшие результаты хирургического лечения. Вестник хирургии. 1990. № 5. С. 42–46.
5. Жестков И.В. Арефлюксный илеотрансверзоанастомоз после правосторонней гемиколэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Томск. 1998. 17 с.
6. Кочеровец В.И., Перегудов С.И., Ханевич М.Д. Синдром избыточной колонизации тонкой кишки. Антибиотики и химиотерапия. 1992. Т. 37. № 3. С. 39–44.
7. Мартынов В.Л. и др. Сфинктеро-клапанные аппараты и рефлюксы пищеварительной системы. Нижний Новгород: ООО «Издательство «Пламя». 2009. 152 с.
8. Никитенков А.Г. Анатомо-экспериментальное обоснование инвагинационных тонкотолстокишечных антирефлюксных анастомозов при правосторонней гемиколэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: Оренбург. 2004. 21 с.
9. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии / Под ред. В.Н. Егиева. М.: Медпрактика-М, 2002. 100 с.
10. Плотников В.В., Гюнтер В.Э., Чинарев Ю.Б. и др. Способ формирования компрессионного инвагинационного тонкотолстокишечного анастомоза конец в конец. Актуальные проблемы колопроктологии. Вып. 17. Москва. 2000. С. 167–170.
11. Спирев В.В. Компрессионные инвагинационные тонкотолстокишечные анастомозы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. № 5. С. 39–41.
12. Тимофеев Ю.М., Ананьев В.С. Илеотрансверзоанастомоз конец в конец при правосторонней гемиколэктомии. Хирургия. 1999. № 1. С. 39–40.
13. Юдин Я.Б., Ковальчук Е.С. Диагностика и лечение илеоцекального рефлюкса у детей. Хирургия. 1995. № 4. С. 8–13.

14. Bommelaer G., Rouch M., Dapoigny M. et al. Epidemiology of functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterol Clin Biol.* 1986. 10. P. 7–12.

15. Drossman D.A. Integrated approach to irritable bowel syndrome. *World Gastroenterology News.* 2004. Vol. 9. № 1. P. 11–13.

Сведения об авторах

Никитин Николай Александрович – зав. кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор; тел. раб.: (8332) 23-65-10.

Плехов Александр Валерьевич – соискатель кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО Кировская ГМА

Минздравсоцразвития России; тел. раб.: (8332) 23-27-56; e-mail: dr.plekhov@mail.ru.

Колеватых Екатерина Петровна – зав. кафедрой микробиологии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н., доцент; тел. раб.: (8332) 37-48-20.

Прокопьев Евгений Сергеевич – ассистент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н.; тел. раб.: (8332) 23-65-10; e-mail: pres-one@mail.ru.

Машковцев Олег Валерьевич – ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н.; тел. раб.: (8332) 50-35-75.

ОБЗОРЫ

УДК 616.34-002-008.6-07-08-085

И.Ю. Пойгнер, Е.Н. Чичерина

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ КИШКИ

I.Y. Poigner, E.N. Chicherina

CURRENT ISSUES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME (REVIEW)

*Кировская государственная
медицинская академия*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное нарушение деятельности кишечника, при котором абдоминальная боль или дискомфорт связаны с актом дефекации или изменениями в его схеме. Наиболее частыми симптомами являются метеоризм и нарушения акта дефекации. Несмотря на положительную тенденцию диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК), многие клиницисты подходят к этому диагнозу как диагнозу исключения. В настоящем обзоре представлены данные по вопросам диагностики и лечения синдрома раздраженной кишки на современном этапе.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника (СРК), диагностические критерии СРК, висцеральная гиперчувствительность рецепторного аппарата, баллонная проба, висцеральный болевой синдром.

Irritable bowel syndrome (IBS) – is a functional bowel disorder in which abdominal pain or discomfort is associated with defecation or a change in bowel habit. Bloating, distention, and disordered defecation are commonly associated features. Despite the trend towards making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS), many health care providers approach IBS as a diagnosis of exclusion. In this review represents data about diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (IBS) at the present stage.

Key words: irritable bowel syndrome (IBS), diagnostic criteria for IBS, visceral hypersensitivity of receptors apparatus, balloon test, visceral pain syndrome.

История изучения, терминология, классификация, диагностические критерии

Синдром раздраженного кишечника (СРК) относится к функциональным заболеваниям, при которых патогенез развития симптомов не может быть объяснен органическими причинами. Согласно современным представлениям СРК является психосоциальным расстройством с нарушением висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника, обусловленных или снижением порога восприятия боли, или увеличением интенсивности ощущения болевых импульсов при нормальном пороге их восприятия [13].

Синдром раздраженной кишки (СРК) описан в 1892 г. английским клиницистом W. Osler, который выделил основные проявления этого заболевания

«слизистого колита» и обратил внимание на то, что они чаще наблюдаются у пациентов со склонностью к истерии и депрессии. Термин «раздраженный кишечник» появился в литературе в 1930-е годы. До этого его проявления назывались по-разному: «синдром раздраженной толстой кишки», «кишечная колика», «дискинезия толстой кишки», «невроз кишечника», «слизистая колика», «спастический колит», «функциональная колопатия», «нервная диарея» [1].

В 1988 г. в Риме прошло совещание Международной группы по изучению функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). На совещании, получившем название «Римские критерии СРК», официально был утвержден термин «СРК», дано его определение и разработаны критерии постановки диагноза. В 1999 г. критерии были дополнены и приняты Римские критерии СРК II [35].

Римские критерии II включали следующие рубрики:

- С. Функциональные кишечные расстройства.
- С1. Синдром раздраженного кишечника.
- С2. Функциональный метеоризм.
- С3. Функциональные запоры.
- С4. Функциональная диарея.

В 2006 г. рабочая группа экспертов вновь собралась, чтобы пересмотреть критерии диагноза СРК и других функциональных расстройств ЖКТ. Новые пересмотренные рекомендации и критерии для постановки диагноза традиционно названы «Римскими критериями III» [15].

Римские критерии III дают следующее определение синдрома:

СРК – функциональные гастроинтестинальные нарушения, характеризующиеся абдоминальной болью и изменениями кишечных функций без специфической, присущей только ему органической патологии. Поэтому традиционно СРК – это заболевание, которое определяют клинически и диагностируют методом исключения [15].

Диагностические критерии СРК согласно Римским критериям III включают:

- рецидивирующую боль в животе или дискомфорт по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес., связанные с двумя или более из следующих ниже признаков:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;
- начало связано с изменением формы стула.

Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула ([a] <3 раз в неделю или [b] > 3 раз в день);
- патологическая форма стула ([c] комковатый/твердый стул или [d] жидкий/водянистый стул);
- [e] натуживание при дефекации;
- [f] императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие [15].

В настоящее время диагноз СРК классифицируется в Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

K58. Синдром раздраженного кишечника.

K58.0. Синдром раздраженного кишечника с диареей.

K58.9. Синдром раздраженного кишечника без диареи.

K59. Другие функциональные кишечные нарушения.

K59.0. Запор.

K59.1. Функциональная диарея.

K59.2. Неврогенная возбудимость кишечника, не классифицированная в других рубриках.

F. Weber и R. McCallum в 1992 г. предложили классификацию *СРК*, согласно которой в соответствии с преобладающим симптомом заболевания выделяют три основных варианта [2]:

- 1) протекающий с преобладанием боли в животе и метеоризма;
- 2) протекающий с преобладанием диареи;
- 3) протекающий с преобладанием запора.

Патогенез

Причины *СРК* не известны, вместе с тем в последнее время все больше материалов свидетельствует о связи *СРК* с воспалительной патологией и перенесенными инфекционными заболеваниями кишечника. Так, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно неспецифическим язвенным колитом, в стадии ремиссии выявляются симптомы, сходные с *СРК* [21]. Такая картина может наблюдаться и из-за продолжающегося субклинического минимального воспаления после острого бактериального или вирусного гастроэнтерита [23, 34, 10]. Она может быть обусловлена постинфекционным нарушением абсорбции желчных кислот [30] или изменениями микробного пейзажа кишечника [17], особенно в условиях хронического стресса. Есть данные, что развитие *СРК* является следствием стрессового расстройства с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции, включая Toll-подобные рецепторы (TLRs), являющиеся клетками распознавания чужеродных молекул. У пациентов с *СРК* выявлена активация целого ряда данных рецепторов [28]. Стресс, как известно, усугубляет кишечные симптомы у пациентов с *СРК*. Определенную роль в формировании *СРК* могут играть и генетические факторы [22].

Важным является выявление каскада патологических взаимосвязей между желудочно-кишечным трактом (ЖКТ) и механизмами восприятия боли на всех уровнях от периферии до центральной нервной системы, включая нарушение моторики, висцеральной гиперчувствительности в корреляции с нарушениями серотонинергической передачи, которая может привести к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов *СРК* [6, 11]. Серотониновые рецепторы, в частности, 5-НТ₃ и 5-НТ₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая при патологии такие проявления, как абдоминальные боли, рвота, запор или диарея, нарушения пищевого поведения, изменен-

ные сенсомоторные рефлексы [32]. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут влиять на функцию 5-НТ₃-рецепторов, улучшая самочувствие больных *СРК*, купируя как явления депрессии, так и соматические симптомы [18, 19].

Предполагается, что в условиях невроза нарушается деятельность центральной и вегетативной нервной систем, выражающаяся в нарушении баланса катехоламинов, биогенных кининов, кишечных гормонов (мотилина), эндогенных опиоидов. Все это может приводить к дисрегуляции деятельности кишечника, главным образом его моторики (первичная дискинезия толстой кишки). Однако до сих пор не совсем ясна связь двигательных расстройств толстой кишки со стрессовыми реакциями [22].

Одновременно следует сказать, что моторные нарушения при *СРК* не являются строго специфическими дискинетическими нарушениями для разбираемой патологии толстой кишки и могут наблюдаться при большинстве органических патологий кишечника вторично. Нарушения моторики, по-видимому, являются универсальной реакцией нервно-мышечного аппарата на воздействие тех или иных этиопатогенетических факторов, например, воспаление, перенесенную кишечную инфекцию, реакцию на какие-либо компоненты пищи, воду, метаболиты кишечной флоры, недостаток пищевых волокон в рационе, гиподинамию, подавление естественных позывов на дефекацию [6].

Повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника, спастическая активность является основной причиной возникновения болей в животе у пациентов с *СРК* и связана с *висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата* [18, 19].

Считается, что причина сниженного порога чувствительности кроется, главным образом, в психоэмоциональных особенностях больного. Основанием для данного утверждения является то, что психика и функция ЖКТ тесно связаны между собой. Известно, что до определенной степени кора головного мозга может существенно активизировать или тормозить ряд процессов, а некоторые физиологические акты (мозговая фаза пищеварения, рефлекторная рвота, акт дефекации) выполняются при ее непосредственном участии. Интенсивность стимулов может быть увеличена или уменьшена на спинальном уровне в зависимости от активирующих или тормозящих влияний головного мозга [11].

Подобное увеличение интенсивности стимулов часто наблюдается у больных с *СРК*. Так, при применении раздражения давлением (*баллонная проба*) или с помощью электростимуляции выявляется, что порог болезненного ощущения у больных с *СРК* значительно снижен, а пациенты склонны давать ощущению более негативную эмоциональную окраску, чем здоровые обследуемые. Повышение чувствительности приводит к тому, что и физиологические процессы, в норме не ощущаемые человеком, при висцеральной гиперсенситивности становятся доступными для ощущений. В ряде случаев указанные

ощущения носят выраженный болевой характер (аллодиния) [18, 19].

В конечном результате при *СРК* возникает дискинезия (гиперсегментарный гиперкинез, антиперистальтический гиперкинез, или дискоординация тонического и пропульсивного компонентов моторики кишки, реже – дистонический гипо- или акинез, или нарушение имеет смешанный характер). Дисмоторика может давать тот или иной *висцеральный болевой синдром*, главным образом спастический [29].

Клиническая картина и диагностика

Клинические проявления *СРК* не являются строго специфичными, не существует присущих только этому синдрому двигательных расстройств и свойственных ему структурных изменений. В силу этих обстоятельств довольно сложно разграничивать органические и функциональные изменения кишечника.

Согласно Римским критериям III проявления *СРК* должны отмечаться у пациентов в течение 3–6 мес. до обращения за медицинской помощью [15].

Среди всех пациентов с *СРК* принято выделять так называемых не пациентов и пациентов. Первые из 85–90% от всего количества больных, как правило, после первичного обращения за медицинской помощью и обследования больше к врачам не обращаются. Они самостоятельно справляются со своими симптомами, хорошо приспосабливаются к своему состоянию и ощущают себя практически здоровыми людьми. Оставшиеся 10–15% пациентов с *СРК*, напротив, чувствуют себя безнадежно и тяжело больными, подвергаются многочисленным, в том числе и инвазивным, методам исследования, посещают врачей практически всех специальностей. Лечебные мероприятия, вплоть до оперативных, не приносят им облегчения, что еще больше убеждает их в неизлечимой и тяжелой патологии. Это может привести и приводит к социальной изоляции пациента, потере работы. Доказано, что такие больные имеют отягощенный психосоциальный анамнез, сопутствующую психопатологию и нуждаются в лечении у психоневролога.

Все симптомы, присущие *СРК*, обычно делят на кишечные и внекишечные, т.е. имеющие отношение к другим отделам ЖКТ и относящиеся к другим органам и системам [24].

В соответствии с Римскими критериями III ключом к диагностике *СРК* является тщательно собранный анамнез. На клинической картине заболевания и данных анамнеза в основном и базируется этот диагноз.

Больные с *СРК* обычно предъявляют массу жалоб при общем хорошем соматическом состоянии, часть этих жалоб (повышенная утомляемость, слабость, бессонница, раздражительность, парестезии) связана с неадекватными реакциями, свойственными больным [15].

Среди всего обилия жалоб необходимо выделять основные, характеризующие нарушения кишечных функций. К ним относят следующую триаду симптомов:

- нарушения стула;
- боли в животе;
- вздутие живота (метеоризм).

Нарушения стула могут проявляться запором, диареей или чередованием этих симптомов. Частота стула при диарее различна – в среднем 3–5 раз в день при относительно небольшом объеме фекалий. Диарея может быть связана с приемом пищи (гастроколитический рефлекс), часто возникает при стрессе («медвежья болезнь»), переутомлении. Нередко отмечается постпрандиальный императивный позыв к дефекации. У больных с *СРК* с запорами часто отсутствуют позывы на дефекацию, что заставляет их пользоваться клизмами или слабительными средствами, применение которых не только нецелесообразно, но и вредно, так как дозу слабительных и частоту клизм приходится все время увеличивать. Само отсутствие опорожнения кишечника так же, как и потенциальная возможность диареи в неудобное, нежелательное время, является для больного с измененными нервно-психическими реакциями стрессовой ситуацией, усиливающей нарушения кишечных функций. Для *СРК* свойственно чередование запоров с поносами. Характерно, что у каждого пациента, страдающего *СРК*, клинические проявления на протяжении болезни не претерпевают особых изменений. В то же время среди всех пациентов с *СРК* наблюдается существенная вариабельность симптомов [29].

Боли в животе встречаются у 80–90% больных. Интенсивность болей может варьировать от неприятных ощущений до нестерпимых, схваткообразных, иногда симулирующих острый живот. Часто острые эпизоды кишечной колики наслаиваются на более постоянные тупые и ноющие боли. Обычно боли носят разлитой характер или локализуются в нижней части живота, больше слева. Они могут быть спровоцированы приемом пищи, но при этом нет четкой связи с ее характером. Как правило, боли уменьшаются после дефекации и отхождения газов, но не всегда устраняются полностью, в отдельных случаях после дефекации боль может усиливаться. Иногда боли связаны с физической нагрузкой, возникают при психоэмоциональных напряжениях, стрессах. При абдоминальных болях выделяют так называемый синдром селезеночной флексуры. В силу анатомических особенностей в области селезеночного изгиба (флексуры толстой кишки) может возникать скопление газов. Вызываемая ими боль, как правило, проецируется на переднюю часть грудной клетки слева (симулируя кардиальную патологию) или может локализоваться в верхнем левом квадранте живота, что также создает диагностические трудности. Особенности болевого синдрома при *СРК* являются возникновение болей в утренние или дневные часы, во время бодрствования и активности больного и исчезновение их во время сна, отдыха, отпуска [15].

Больные с *СРК* могут отмечать вздутие живота, повышенное газообразование, которое сопровождается громким урчанием и переливанием в кишечнике. На протяжении дня у части пациентов в дей-

ствительности констатируют заметное увеличение окружности живота, но большей частью ощущаемое ими вздутие не подтверждается объективными методами, так как при *СРК* у больных отмечается повышенная чувствительность рецепторного аппарата кишечника даже к нормальному количеству газа. Пациенты отмечают выделение прозрачной или белой слизи невоспалительной природы с калом, не перемешиваясь с ним, или самостоятельно [29].

Внекишечные симптомы у больных с *СРК* проявляются диспепсией (чувство тяжести и переполнения в подложечной области, тошнота, отрыжка, изжога), может быть гастропарез, анорексия, дискинезия сфинктера Одди.

Больные с *СРК* часто жалуются на боль в крестце, ощущение «кома» при глотании, неудовлетворенность вдохом, вазоспастические реакции, расстройства мочеиспускания (учащенное и императивное мочеиспускание, дизурические явления). Перечисленные симптомы могут усиливаться у женщин в предменструальный период.

Обычно больные отмечают также головные боли, общую слабость, сонливость, фибромиалгический синдром, боли в пояснице, груди, гинекологические расстройства, сексуальную дисфункцию (включающую диспареунию и снижение либидо). У больных с *СРК* наблюдается яркая симптоматика психоневрологических расстройств: депрессия, тревожный синдром, фобия, истерия, панические атаки, ипохондрия.

Это дало основание рассматривать *СРК* как биопсихосоциальное заболевание, в основе которого лежат личностные особенности больного и предрасполагающие факторы. Более чем у половины больных отмечается канцерофобия [1].

Как «несвойственные *СРК*» рассматриваются в Римских критериях III следующие симптомы [15]:

- начало заболевания в среднем и более позднем возрасте;
- наличие острых симптомов (*СРК* рассматривается как хроническое заболевание, при котором не может быть острых проявлений);
- прогрессирование симптомов;
- проявление симптомов болезни в ночное время;
- отсутствие аппетита и снижение массы тела;
- лихорадка;
- ректальные кровотечения;
- безболезненные поносы;
- стеаторея;
- непереносимость лактозы и фруктозы;
- непереносимость глютена.

Процесс диагностики *СРК* протекает в 5 этапов.

На I этапе ставится предварительный диагноз, на II – выделяется доминирующий симптом и, соответственно, клиническая форма синдрома, на III исключаются симптомы «тревоги» и проводится дифференциальный диагноз. На IV этапе завершается скрининг органического заболевания при выполнении диагностических тестов, которые включают клинический и биохимический анализы крови,

копрологическое исследование с анализом кала на яйца глистов, фиброгастроскопию (ФГС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, фиброколоноскопию и ирригоскопию. На V этапе назначают первичный курс лечения не менее чем на 6 нед., по результатам которого вновь пересматривают диагноз.

При эффективности лечения может быть выставлен окончательный диагноз *СРК*, при неэффективности проводится дополнительное обследование [15].

Лечение

Лечение больных с *СРК* является очень трудной задачей. Непрерывающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии *СРК* с пролонгированным действием пока не дали результата. Очевидно, это связано с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата очень непростая из-за сложности и малоизученности патофизиологии *СРК* и достаточно высокого эффекта плацебо (до 41% и более) в этой группе пациентов. Очевидно, механизмом, частично объясняющим этот факт и на который сложнее всего повлиять, является психосоциальное воздействие. В любом случае каждый конкретный пациент требует индивидуального подхода [24].

На основании тщательного анализа клинических данных больных *СРК* Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) было сделано заключение, что препаратами первого выбора для указанной патологии следует считать спазмолитические средства – лекарственные препараты, устраняющие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов. Выпущены новые рекомендации по диагностике и лечению *СРК* в системе первичной медицинской помощи. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO Global Guideline IBS) по *СРК* от 2009 года также называют группу спазмолитиков в качестве основной терапии болевого синдрома при данном страдании. В настоящее время национальные практические руководства (Guideline IBS) разных стран рекомендуют следующие спазмолитические средства: пинаверия бромид, отилония бромид, мебеверин, тримебутин, гиосцина бутилбромид, альверин и масло перечной мяты. Все перечисленные препараты показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [29].

В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин. до еды. В России при *СРК* отдается предпочтение высокоселективным миотропным спазмолитикам, таким как пинаверия бромид и мебеверин.

Пинаверия бромид (Дицетел®), относящийся к антагонистам кальция, является лидером по эффективности у пациентов с *СРК* среди спазмолитиков на отечественном рынке. Пинаверия бромид, являясь селективным миотропным спазмолитиком, об-

ладает очевидным преимуществом за счет быстроты купирования боли при *СПК* [36]. Он избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, пинаверия бромид проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [27]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата ЖКТ зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение–сокращение», но и в связке «возбуждение–расслабление». В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромид, действие вышеуказанных пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и пути развития висцеральной гиперчувствительности – краеугольного камня всей симптоматики *СПК*.

Кроме того, в мембранах гладкомышечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. По-видимому, они являются зоной взаимодействия между гладкомышечными клетками и интерстициальными клетками Кахала, пейсмейкерными клетками кишечника. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией.

Эффективность применения пинаверия бромид у больных *СПК* всех типов подтверждена клиническими исследованиями препарата как в нашей стране, так и за рубежом [7, 37]. Большинство исследователей на фоне применения данного спазмолитика в режиме монотерапии *СПК* (стандартная дозировка) показывают хорошие и очень хорошие результаты по полному купированию боли на уровне более 60%. Причем у части больных *СПК* с запором (преимущественно пациенты с легким и умеренно выраженным болевым синдромом) на фоне приема пинаверия бромид кроме купирования боли появляется самостоятельный стул. Обнаруживается также и уменьшение времени кишечного транзита в основном за счет увеличения его скорости по дистальным отделам кишечника. Пинаверия бромид, в основном действуя на уровне кишечника, имеет и опосредованные эффекты, в частности облегчение пассажа желчи по билиарному тракту, связанное с уменьшением внутрикишечного давления, что косвенно стимулирует моторную активность кишечника (слабительный эффект желчи) при запорах функционального характера, в том числе и при *СПК* с явлениями запора.

Пинаверия бромид в остром периоде (3–6 дней) назначают по 100 мг 2–3 раза в день во время еды. После стихания обострения поддерживающей до-

зировой пинаверия бромид является стандартная доза – 50 мг 3–4 раза в день, назначаемая на курс от 2-х до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, препарат не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

Мебеверин (Дюспаталин®) является спазмолитиком, который успешно используют в лечении билиарных дисфункций и *СПК* всех типов на протяжении многих лет. Препарат, подобно пинаверия бромиду, оказывает эффективное спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника [18]. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток ионов Na^+ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют альфа1-адренорецепторы, ассоциированные с депо ионов Ca^{2+} . Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca^{2+} из внеклеточной среды. Стимуляция рецепторов норадреналином приводит к мобилизации ионов Ca^{2+} из этого депо во внутриклеточное пространство – процесс, обуславливающий открытие канала для ионов K^+ , что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca^{2+} . Таким образом, если альфа1-адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток ионов K^+ кратковременен, и постоянной релаксации или гипотонии не возникает, что дает возможность использовать данный препарат не только для купирования острых состояний, но и для длительного курсового лечения.

При этом следует учесть, что прием мебеверина в терапевтической дозе не вызывает типичных для холинолитиков побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушения мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, сравнима с таковой при приеме плацебо. Все это привело к тому, что мебеверин в настоящее время успешно используется примерно в 56 странах мира, а его эффективность и переносимость были продемонстрированы в 10 контролируемых и во многих открытых клинических исследованиях [31, 12]. Назначается мебеверин по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в день за 20 мин. до еды.

При *СПК* с явлениями диареи хорошо зарекомендовал себя антидиарейный препарат Лоперамид, который облегчает симптомы заболевания за счет уменьшения частоты и улучшения консистенции стула. Лоперамид действует на опиоидные рецепторы межмышечного сплетения, замедляя толстокишечный транзит. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [25, 16] обнаружено, что Лоперамид не был более эффективным, чем плацебо, при купировании болей в животе, но достоверно останавливал диарею. Есть данные, что у трети больных на фоне приема Лоперамида болевой синдром уходит вместе с диареей [33]. При *СПК* с диа-

реей и болевым синдромом применение Лоперамида также дает хороший эффект в комбинации с пинаверия бромидом, препаратами висмута (Де-Нол), обволакивающими препаратами, сорбентами (Смекта, Неосмектин, Пробифор и др.) и пробиотиками.

Эффективным у пациентов с *СРК* с явлениями запора является комбинация лактулозы (Дюфалак®) по 30 мл в сутки однократно и мебеверина по 200 мг 2 раза в день, в течение месяца, приводящая в 93,3% случаев к уменьшению клинической симптоматики, исчезновению боли, нормализации стула, исчезновению или уменьшению необходимости в сильных потугах при акте дефекации.

Перспективным направлением в лечении функциональных запоров является разработка препаратов, активирующих хлорные каналы второго типа. К таким средствам относится препарат любипростон – селективный активатор хлоридных каналов, облегчающий обратную диффузию хлоридов, натрия и воды в просвет кишечника. Во II фазе клинических исследований у больных *СРК* с запором достоверное купирование констипации отмечено при использовании суточных доз любипростона от 16 мкг до 48 мкг. Однако побочные эффекты (тошнота, диарея и боли в животе) при этом также были выраженными [14]. В третьей фазе испытаний применение любипростона в дозе 8 мг два раза в день на срок до 12 недель показало значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациентов с *СРК* (в основном женщин) при меньшем проценте побочных эффектов. Уменьшались явления запора, дискомфорта в животе и/или боли, а также вздутия живота [8]. В настоящее время любипростон одобрен FDA для лечения хронического идиопатического запора у мужчин и женщин в дозе 24 мкг два раза в день и у женщин с *СРК* и явлениями запора в дозе 8 мг дважды в день.

Большой интерес в лечении моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ и психосоматических расстройств представляют препараты, селективно ингибирующие D_2 -допаминовые рецепторы, в частности сульпирид (Эглонил®, Просульпин®).

Сульпирид селективно блокирует постсинаптические D_2 -рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D_2 (антидофаминергическая активность), не влияя на D_1 -, D_4 -допаминовые рецепторы (лимбическая система), альфа-адренорецепторы, М-холинорецепторы, H_1 -гистаминовые и 5-НТ-серотониновые рецепторы, в отличие от традиционных нейролептических препаратов. При этом антипсихотический эффект терапевтических доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов, которые отмечаются лишь на фоне приема очень высоких доз сульпирида – в 2 раза превышающих средние терапевтические [26].

Продофаминергическая активность сульпирида способствует его активирующему (антиастеническому), антидепрессивному (тимолептическому) действию и может содействовать улучшению когнитивных функций. При этом для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофами-

нергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и с периферическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическими свойствами.

Так, в ходе сравнительного открытого исследования с участием 60 больных с *СРК* показано превосходство сульпирида в сопоставлении с традиционной (базисной) терапией *СРК* [3]. Установлено, в частности, что доля пациентов с полной или значительной редукцией проявлений *СРК* среди пациентов, принимавших сульпирид, достигала 85%. Тот же показатель у больных на фоне базисной терапии составлял лишь 10%. Причем сульпирид эффективно воздействовал как на проявления *СРК* (боль, изменения стула), так и на сопутствующие им проявления соматизированной тревоги и депрессии.

В практике лечения больных с *СРК* сульпирид назначается с хорошим терапевтическим эффектом в дозе 50 мг 2–3 раза в день курсом до 3 месяцев.

При выявлении симптомов тревожной депрессии у больных *СРК* используют трициклические антидепрессанты или СИОЗС. Следует отметить, что коррекцию психоэмоциональной сферы целесообразно проводить совместно с клиническим психологом или психоневрологом.

В любом случае лечение *СРК* в обязательном порядке должно включать, кроме медикаментозной терапии, налаживание доверительного контакта с пациентом и рекомендации по питанию, а при необходимости и различные методы психотерапии. В лечении *СРК* также рекомендуются разнообразные дополнительные лечебные процедуры – лечебная физкультура, физиотерапия, методы, основанные на принципе биологической обратной связи.

Критерии эффективности терапии *СРК*:

- прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности;
- купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия);
- улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

Учитывая сложный и многофакторный характер *СРК*, наличие нескольких клинических форм заболевания, оптимальное лечение должно быть индивидуально и ориентировано на пациента [15].

Заключение

СРК поражает, главным образом, молодых пациентов и нередко сочетается с другой функциональной патологией. Пик заболеваемости приходится на самый активный трудоспособный возраст: 24–41 год. Как причина временной нетрудоспособности в мире диагноз *СРК* выходит на 2-е место после острого респираторного заболевания/острой вирусной инфекции. У больных с *СРК* число обращений к врачу и продолжительность временной нетрудоспо-

способности за 1 год в 3,5 раза выше, чем у здоровых лиц. Качество жизни пациентов с *СРК* в отношении питания, сна, отдыха, семейного и социального положения существенно снижается [9, 20, 5].

В России за медицинской помощью с симптомами *СРК* обращаются около 10% больных, при этом 5% пациентов попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам и эндокринологам [4]. Придавая важность вопросам диагностики и лечения *СРК*, Всемирная организация гастроэнтерологов объявила 2009 год «Годом *СРК*». Что само по себе не вызывает сомнений в значении своевременного выявления *СРК*.

Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001. С. 53–68.
2. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. М.: РГА, 1999. С. 67–78.
3. Смулевич А. Б., Иванов С.В. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. С. 3.
4. Яковенко А.В., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Агафонова Н.А., Яковенко Э.П. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника // Лечащий Врач. 2001. № 7. С. 34–37.
5. Agreus L., Talley N.J., Svardsudd K., Tibblin G., Jones M.P. Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: The value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors // *Scand J Gastroenterology*. 2000. 35. P. 142–151.
6. Atkinson W., Lockhart S., Whorwell P.J., Keevil B., Houghton L.A. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2006. 130. P. 34–43.
7. Awad R.A., Cordova V. H., Dibildox M., Santiago R., Camacho S. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome // *Acta Gastroenterology Latinoamerica*. 1997. 27 (4). P. 247–251.
8. Brandt L.J. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterology*. 2009. 104 (Suppl. 1). S. 1, 35.
9. Celebi S., Acik Y., Deveci S.E., Bahcecioğlu I.H., Ayar A., Demir A., Durukan P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society // *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2004. 19 (7). P. 738–743.
10. Chadwick V., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A. et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002. 122. P. 1778–1783.
11. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacology*. 2004. Apr. 141 (8). P. 1285–1293.
12. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterology*. 2010. Feb 7. 16 (5). P. 547–553.
13. Drossman D.A., Camilleri M., Mayer E.A., Whitehead W.E. AGA technical review on irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2002. 123. P. 2108–2131.
14. Drossman D.A. et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome—results of two randomized, placebo-controlled studies // *Aliment. Pharmacology*. 2009. 29. P. 329–341.
15. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. 2006. 130. P. 1377–1390.
16. Efskind P. S., Bernklev T., Vatn M. H. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterology*. 1996. 31. P. 463–468.
17. Ford A. C., Spiegel B. M. R., Talley N. J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterology Hepatology*. 2009. 7. P. 1279–1286.
18. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut*. 2009. Mar. 58 (3). P. 367–378.
19. Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clinical Therapy*. 2010. Jul. 32 (7). P. 1221–1233.
20. Hungin A.P., Chang L., Locke G.R., Dennis E.H., Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: Prevalence, symptom patterns and impact // *Aliment Pharmacology Therapy*. 2005. 21. P. 1365–1375.
21. Isgar B., Harman M., Kaye M.D., Whorwell P.J. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission // *Gut*. 1983. 24. P. 190–192.
22. Kalantar J.S., Locke G.R., Zinsmeister A.R., Beighley C.M. and Talley N.J. Familial aggregation of irritable bowel syndrome: A prospective study // *Gut*. 2003. 52. P. 1703–1707.
23. Keohane J., O'Mahony C., O'Mahony L., O'Mahony S., Quigley E.M., Shanahan F. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A real association or reflection of occult inflammation // *Am J Gastroenterology*. 2010. doi: 10.1038/ajg. 2010. P. 156.
24. Lancaster-Smith M.J., Prout B.J., Pinto T. et al. Influence of drug treatment on the irritable bowel syndrome and its interaction with psychoneurotic morbidity // *Acta Psychiatrica Scand*. 1982. 66. P. 33–41.
25. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterology*. 1987. Suppl. 130. P. 77–80.
26. Llorca P.M., Chereau I., Bayle F.J., Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // *Eur Psychiatry*. 2002. May. 17 (3): P. 129–138.
27. McCallum R.W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract / In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. *Experta Medica*, 1989. P. 28–31.
28. McKernan D.P., Gaszner G., Quigley E.M., Cryan J.F., Dinan T.G. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011. May, vol./is. 33/9 (1045–1052). P. 1365–2036.
29. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2008. Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).
30. Niaz S.K., Sandrasegaran K., Renny F.H., Jones B.J. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption // *JR Coll Physicians Lond*. 1997. 31. P. 53–56.
31. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J.C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Therapy*. 1994. Oct. 8 (5). P. 499–510.
32. Read N.W., Gwee K.A. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut // *Pharmacol Therapy*. 1994. Apr-May; 62 (1–2). P. 159–173.

33. Spiller R. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // Gut. 2007. 56. P. 1770–1798.

34. Thabane M., Kottachchi D., Marshall J. K. Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // Aliment Pharmacol Therapy. 2007. 26. P. 535–544.

35. Thompson W.G., Longstreth G.F., Drossman D.A., Heaton K.W., Irvine E.J., Muller-Lissner S.A. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // Gut. 1999. 45 (Suppl 2). P. 43–47.

36. Wesdorp I. C.E. The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility / In: Calcium antagonism & Gastrointestinal motility. Experta Medica. 1989. P. 20–27.

37. Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A., Janosi J. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // Orv Hetil. 1999. Feb 28. 140 (9). P. 469–473.

Сведения об авторах

Пойгнер Ирина Юрьевна – клинический интерн по специальности терапия, кафедра внутренних болезней, ИПО ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: vladimirova-irin@bk.ru.

Чичерина Елена Николаевна – научный руководитель, профессор кафедры внутренних болезней, д.м.н.

УДК 616.12-008.331.1:616.33-07-085

Е.А. Леушина, Е.Н. Чичерина

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДКА

Е.А. Leushina, E.N. Chicherina

ARTERIAL HYPERTENSION AND MOTOR VIOLATION OF THE STOMACH

*Кировская государственная
медицинская академия*

В статье представлена актуальность изучения проблем, связанных с персистенцией инфекции *Helicobacter pylori* с сочетанием гипертонии и патологии слизистой оболочки желудка с моторно-эвакуаторными нарушениями, влияние гипотензивных препаратов на слизистую желудка и моторно-эвакуаторную функцию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, язвенная болезнь желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит, геликобактериоз, моторно-эвакуаторные нарушения.

The article presents the importance of studying the problems associated with persistent *Helicobacter pylori* infection with a combination of hypertension and pathology of the gastric mucosa from the motor-evacuation disorders, the effect of antihypertensive drugs on gastric mucosa and motor function.

Key words: hypertension, peptic ulcer, gastroesophageal reflux disease, chronic gastritis, infection *Helicobacter pylori*, motor-evacuation disorders.

Актуальность проблемы артериальной гипертонии

Артериальная гипертония – самостоятельное, хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является синдром артериальной гипертонии, не связанный с другими причинами [8, 14, 15]. На сегодняшний день она является одной из актуальнейших проблем современного населения во всем мире. Именно АГ является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 22,4 млн. человек, страдающих артериальной гипертонией, а это около 30% взрослого населения страны. В то же время результаты выборочного обследования населения в 2008 году показали, что в России истинное количество больных с артериальной гипертонией в возрасте 15 лет и старше значительно больше и составляет более 41,6 млн. человек. Согласно ряду исследований обнаружилось, что в среднем АД ниже среди популяции взрослых женщин, чем среди популяции взрослых мужчин (114–153 мм рт. ст. и 117–164 мм рт. ст. для систолического АД). У женщин 30–44 лет АД в среднем ниже, чем у мужчин той же возрастной группы, но после наступления климакса АД у женщин достаточно быстро и значительно увеличивается, и в возрасте ≥ 60 лет оно в среднем уже выше у женщин, чем у мужчин [41]. Согласно спрогнозированной распространенности АГ в ближайшие годы соотношение между заболеваемостью АГ у мужчин и женщин должно впервые измениться в пользу женщин. В 2000 г. АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. было примерно у 26,6% мужчин и 26,1% женщин, в то время как к 2025 г. ожидаемое количество лиц с АД выше целевого уровня составит 29,0% среди мужчин и 29,5% среди женщин [38].

Чем более бедной является страна, тем больше случаев АГ и обусловленных ею проблем регистрируется у более молодых пациентов (40–59 лет), в то время как в развитых странах отмечается превалирование пожилых пациентов (60–70 лет и старше). Так, в Индии в возрасте до 70 лет происходит около 52% всех смертей по кардиоваскулярным причинам, в то время как в развитых странах мира этот показатель не превышает 23%, все остальные случаи смерти вследствие сердечно-сосудистых заболеваний имеют место в возрасте 70 лет и старше [62].

Актуальность проблемы заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

Моторно-эвакуаторным нарушениям пищеварительного тракта придается важное значение в патогенезе многих гастроэнтерологических заболеваний, характеризующихся разнообразными по степени выраженности абдоминальными болями и диспепсическими синдромами [20, 23, 24, 61]. Признаками нарушения моторно-эвакуаторной функции пищевода, желудка являются желчный рефлюкс, довольно часто сопровождающий распространенные заболевания верхних отделов пищеварительного

канала (хронические гастриты, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальнорефлюксную болезнь, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, пищевод Барретта); дуоденогастральный рефлюкс, обусловленный недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом, гипертензией в двенадцатиперстной кишке; рефлюкс-гастрит [23, 24, 60].

Важная роль в регуляции моторно-эвакуаторной функции желудка принадлежит ионам кальция (Ca^{2+}) [24, 25, 26, 41]. На клеточном уровне они ответственны за генерацию медленных перистальтических волн и сокращение гладкомышечных волокон. Увеличение содержания ионов кальция ведет к сокращению, а снижение – к релаксации миоцита. Нарушения моторики пищевода, желудка могут быть разделены на нарушение двигательной функции стенки органа и его сфинктеров [23, 24].

Представления об этиологии и патогенезе заболеваний желудка на протяжении длительного исторического периода были неразрывно связаны с обсуждением роли инфекционного фактора [22, 27, 42]. Широкая распространенность *Helicobacter pylori* (HP) – ассоциированных заболеваний гастродуоденальной зоны, не имеющая тенденции к снижению, рецидивирующий характер инфекции, трудности лечения, связанные с малой продолжительностью эрадикации возбудителя, делают актуальным изучение механизмов, способных поддерживать персистирующий характер воспалительного процесса [2, 3, 5, 35]. Проблема геликобактериоза остается одной из центральных в современной клинической гастроэнтерологии. Так, в странах с высоким социально-экономическим уровнем распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (HP) составляет 4–25%, с невысоким – 60–90% и более [2, 32, 44, 59]. Эпидемиологическими исследованиями, проведенными в разных странах, было установлено, что HP-инфекция широко распространена в мире: более 60% населения на всех континентах земного шара инфицировано *Helicobacter pylori*, начиная с детского возраста, особенно в популяции развивающихся стран Азии, Африки, Латинской Америки [7, 18, 21, 34, 55]. Выяснилось, что хронический гастрит ассоциируется с HP-инфекцией в 60–75% случаев, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – в 90–95%, язвенная болезнь желудка – в 70–85%, рак желудка – в 1%, MALT-лимфомы желудка – в 0,5% [3, 4, 7, 9, 11, 12, 37]. Лечение *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированных заболеваний (хронического гастрита типа В, HP-позитивной язвенной болезни, рака и мальтомы желудка) с каждым годом становится все менее эффективным. Основная причина – ежегодно растущая вторичная резистентность HP к антибактериальным средствам, включенным в схемы их эрадикации [3, 22, 31, 39, 56]. Неэффективность эрадикационной терапии HP стала все возрастающей проблемой в повседневной врачебной практике [11, 18, 29, 45, 52, 53]. Воспаление желудочно-кишечного тракта, вызванное *Helicobacter pylori*, может привести к его дисфункции, что может способствовать развитию повышенного артериального давления [32].

Хронический гастрит является самым распространенным заболеванием желудочно-кишечного тракта: 25–35% населения индустриально развитых и развивающихся стран страдают хроническим гастритом, а среди заболеваний желудка на долю хронического гастрита приходится до 85% всех случаев [1, 13, 20, 26]. В его основе лежит специфический морфологический субстрат, характеризующийся круглоклеточной воспалительной инфильтрацией и структурной перестройкой слизистой оболочки желудка с развитием в ней дисрегуляторных, дис- и атрофических процессов и в конечном счете функциональной недостаточности, проявляющейся гипо- и ахлогидрией и желудочной ахилией [20, 26, 36, 40, 62]. В развитии хронического гастрита необходимо выделять предрасполагающие факторы, такие как нарушение режима питания, диетические погрешности, несбалансированность пищевого рациона, наследственно-конституциональную отягощенность, табакокурение, которое обуславливает хроническое токсическое воздействие на слизистую оболочку желудка, существенное повышение кислотно-пептической активности желудочного сока за счет стимуляции продукции гастрина: снижает индекс объема крови в слизистой оболочке желудка и оксигенацию гемоглобина, негативно влияет на психовегетативную сферу в связи с избыточным выделением стрессорных гормонов [6, 8, 12, 47].

Эрозивные поражения слизистой оболочки желудка – одна из часто выявляемых патологий гастродуоденальной зоны. Гастродуоденальные эрозии – это поверхностные дефекты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, не выходящие за пределы ее собственной мышечной пластинки, которые образуются в очагах поверхностного некроза и заживают без образования соединительнотканного рубца. При эзофагогастродуоденоскопии эрозии выявляются в 10–25% случаев [10, 17, 19].

Острые эрозии – это поверхностные плоские дефекты слизистой оболочки желудка, преимущественно его фундального отдела, диаметр которых не превышает 1–2 мм и срок эпителизации составляет 2–7 дней.

Хронические эрозии – это возвышающиеся участки слизистой оболочки желудка диаметром 3–7 мм, имеющие округлую форму, напоминают папулу с пупковидным вдавлением в центре, нередко с наличием на их вершине небольшого изъязвления, которые не подвергаются обратному развитию более 30 дней [10, 17, 33]. Эту патологию диагностируют у больных разных возрастных категорий. Однако существует совершенно отчетливая тенденция к возрастанию частоты формирования эрозий у лиц старшего возраста – 60–70% случаев эрозий у лиц старше 40 лет [17, 57, 58].

Среди основных причин возникновения острых эрозий важную роль играют следующие: прием лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, препараты дигиталиса, верошпирон, этакриновая кислота), алкогольная интоксикация, стрессовые воздействия, тяжелая соматическая патология (декомпенсирован-

ная недостаточность кровообращения), заболевания эндокринной системы (сахарный диабет) [10].

По этиологии хронические эрозии разделяют на первичные и вторичные. Первичные возникают у практически здоровых молодых людей без сопутствующих заболеваний под воздействием неблагоприятных социально-климатических или психотравмирующих факторов и способны подвергаться инволюции по мере устранения их влияния. Вторичные хронические эрозии возникают как эквивалент синдрома генерализованных циркуляторно-гипоксических расстройств, измененной иммунной реактивности и обмена веществ на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, которые ассоциированы с полными эрозиями с частотой до 75%. При хронических эрозиях развиваются внутрисосудистая агрегация, периваскулярный склероз и артериовенозное шунтирование, что приводит к длительным микроциркуляторным расстройствам и формированию хронической гипоксии слизистой оболочки. У пациентов с эрозивным гастритом, дуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки развиваются значительные сдвиги в системе гемостаза, нарушаются антитромбогенные свойства сосудистого эндотелия, снижается его антиагрегационная, антикоагулянтная и фибринолитическая функции [21, 22, 23, 24]. Большое значение в формировании острых и хронических эрозий придают дуоденогастральному рефлюксу [21, 48, 49]. Эрозии желудка сочетаются с дуоденогастральным рефлюксом в 22,9–85% случаев.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему остается актуальной проблемой клинической медицины в связи с ее распространенностью и значительной частотой осложнений [24]. Она представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, основным признаком которого является образование дефекта (язвы) в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки, проникающего, в отличие от поверхностных повреждений слизистой оболочки (эрозий), в подслизистый слой.

Распространенность язвенной болезни среди взрослого населения составляет в разных странах от 5 до 15% (в среднем 7–10%). Язвы двенадцатиперстной кишки встречаются в 4 раза чаще, чем язвы желудка. Среди больных с дуоденальными язвами мужчины значительно преобладают над женщинами, тогда как среди пациентов с язвами желудка соотношение мужчин и женщин оказывается примерно одинаковым.

Актуальность изучения коморбидных состояний: артериальной гипертензии и моторно-эвакуаторных нарушений верхнего отдела ЖКТ

Гипертоническая болезнь встречается у каждого третьего пациента с язвенной болезнью. Сочетание этих заболеваний нередко осложняет их течение. Общими для них являются широкое распростране-

ние, медико-социальное значение, высокий риск развития опасных для жизни сосудистых осложнений [8, 14, 28].

Язвенно-эрозивные поражения гастродуоденальной зоны диагностируются примерно у 10% населения, артериальная гипертензия – у 40%, частота их сочетания составляет от 3,4%–33% до 50% [1, 6].

Сочетание ГЭРБ и АГ встречается в 35–40% случаев и занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 9].

Нарушения в деятельности гастродуоденальной системы саморегуляции возникают в связи с массивным воздействием различных экзо- и эндогенных факторов и их сочетаний (наследственная отягощенность по язвенной болезни, психоэмоциональный стресс, Нр-инфекция, курение, резкие колебания метеоусловий, характерные для осени и весны и др.), которые вызывают срыв местных механизмов саморегуляции, что приводит к нарушениям секреторной и моторно-эвакуаторной функции желудка и ДПК, ухудшению кровоснабжения и трофики тканей [24, 50, 51]. Имеются определенные основания отнести язвенную болезнь к болезням регуляции и к психосоматическим заболеваниям [15, 18].

В патогенезе обоих заболеваний особое место занимают эмоциональные и вегетативные расстройства. Это системные сосудистые нарушения на уровне артериол, нейроэндокринные сдвиги, изменения гомеостаза. Ухудшается вазомоторная активность гладкомышечных клеток в прекапиллярном звене резистентных сосудов, повышаются внутрисосудистое сопротивление и тонус микрососудов, снижается эффективность микроциркуляции и увеличиваются застойные явления в веноулярном звене микроциркуляторного русла, нарушается способность эндотелия к выработке вазодилататоров, повышается реакция эндотелия на воздействие гуморальных вазоконстрикторов. Увеличивается толщина мышечного слоя артериол за счет перегруппировки гладкомышечных клеток вокруг просвета сосудов и в меньшей степени – вследствие их гипертрофии, в результате чего уменьшается просвет и внешний диаметр сосуда, что приводит к нарушению локального кровообращения в слизистой оболочке и способствует тканевой гипоксии – важному фактору дистрофии.

Гемостатические факторы играют решающую роль в развитии тромба в поврежденных участках сосудистой системы. Гиперплазия интимы обусловлена воздействием нескольких факторов. Тромбоциты выделяют биологически активные агенты, играющие центральную роль не только в развитии тромба, но и в утолщении интимы. Длительный стаз в капиллярной системе в сочетании с характерным для АГ повышением агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов, увеличением вязкости крови приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов и тромбов в местах сужения сосудов [14, 15, 46]. Ишемический некроз стенки желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванный тромбозом, затруднением притока крови и веностазом, приводит к язвенному поражению слизистой оболочки желудка, что сопровождается

ется периваскулярным отеком, кровоизлияниями. Тканевая гипоксия и ацидоз слизистой оболочки активируют тканевую калликреин-кининовую систему, что способствует еще большему расстройству микроциркуляции. Повышение уровня АД сопровождается нарушением функции эндотелия сосудов.

Язвенная болезнь у пациентов с гипертонической болезнью изменяется, симптомы сглаживаются или даже инвертируются. Нарушения в микроциркуляторном русле гастродуоденальной зоны при язвенной болезни являются не местным процессом, а проявлением общей патологии сосудистой системы. Основным фактором агрессии является гипоксия и связанные с ней трофические нарушения в слизистой оболочке желудка, а также изменения в сосудистой системе. При изучении состояния микроциркуляции в слизистой оболочке перизрозивной зоны установлено, что острые эрозии и острые язвы при сердечно-сосудистой патологии протекают на фоне очаговых нарушений по тромбгеморрагическому и тромбоишемическому типу.

Тромбгеморрагический тип характеризует выраженный расширением капилляров и венул, аневризматическим выпячиванием и утолщением их стенок. Микрососуды полнокровны, с множеством эритроцитарных агрегатов и микротромбов, полностью или частично обтурирующих просвет. Артериолы умеренно сужены в ряде случаев с пристеночными тромбами.

При тромбоишемическом типе отмечалось нарушение проходимости приносящих артериол, связанное со спазмом, микротромбозом и продуктивным эндартериитом. Это приводит к запустеванию большей части капилляров и венул. В стенке вены развивается нерезко выраженный эндофлебит. Нарушение микроциркуляции в СОЖ наблюдалось у пожилых больных, не имевших признаков поражения органа. Оно было диффузным и проявлялось расширением капилляров и венул с небольшим утолщением стенок [14, 28].

Так, при сердечно-сосудистых заболеваниях нарушается тонус крупных сосудов, уменьшается сердечный выброс, преобладает спастический тип микроциркуляции. Стенки крупных артерий становятся толще и жестче. Вместе с гипертрофией гладкомышечных клеток сосудов увеличивается экстрацеллюлярный матрикс, включающий преимущественно эластин и коллаген. В стенках сосудов развиваются дистрофические и некробиотические изменения в виде набухания и некроза эндотелия, слущивания и разрыхления базальной мембраны, повышения плазматического пропитывания. Количество мелких артерий, питающих слизистую оболочку желудка (СОЖ), уменьшается, часть внутриорганных артерий и шунтов облитерируется. Это оказывает негативное воздействие на поверхностный эпителий СОЖ, что приводит к межклеточному отеку, истончению, укорочению, извилистости желудочных желез, снижению слоя ямочного эпителия и общего числа клеток в железе [36]. Образование язв слизистой оболочки желудка у больных с артериальной гипертонией связано со снижением локального

кровообращения и защитного барьера, а основными факторами агрессии являются гипоксия и связанные с ней трофические нарушения.

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние слизистой оболочки и моторно-эвакуаторную функцию желудка

Ингибиторы АПФ, которые используются для лечения гипертонической болезни, улучшают регионарное кровообращение, повышают фибринолитическую активность крови и обладают противовоспалительными свойствами, нормализуют моторно-эвакуаторную, а также улучшают функцию эндотелия сосудов, которая сопровождается возрастанием кровотока желудка более чем в 3 раза и снижением уровня язвообразования слизистой оболочки [14, 28, 46]. Поверхностными эпителиальными клетками антрального отдела желудка вырабатывается содержащая бикарбонаты слизи, защищающая поверхностный эпителий желудка от кислотно-пептической агрессии и механического повреждения. В-адреноблокаторы могут оказывать влияние на уровень секреции бикарбонатов. Они также обладают антисекреторным действием, подавляя секрецию гастрина [46]. Кроме того, в-адреноблокаторы повышают тонус нижнего сфинктера и усиливают моторику ЖКТ. Тиазидные диуретики оказывают положительное влияние на функции желудка (увеличивают секрецию слизи и бикарбонатов, усиливают кровоток в слизистой оболочке) [46].

Важная роль в данной сочетанной патологии отводится особенностям личности, стрессовым воздействиям и нервному перенапряжению [28, 46]. В качестве психологических особенностей пациентов с такими коморбидными состояниями можно выделить тревожность, мнительность, повышенную впечатлительность и возбудимость, ипохондрическую настроенность и эмоциональную лабильность. Известно, что депрессия и тревога ухудшают течение и прогноз сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических заболеваний.

При депрессии наблюдаются изменения, такие как повышение количества нейтрофилов и моноцитов, снижение числа лимфоцитов, увеличение продукции цитокинов и С-реактивного белка [20]. Встречаемость тревоги и депрессии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями колеблется от 15 до 95% [28]. Есть данные о положительном влиянии иАПФ на память, эмоции и познавательную деятельность человека, за счет предотвращения образования ангиотензина II и устранения его негативного влияния на холинергическую функцию [28, 46].

Заключение

Таким образом, все вышеизложенное заставляет активно продолжать изучение проблем, связанных с персистенцией НР-инфекции, сочетанием гипертонии и патологии слизистой оболочки желудка с нарушением моторно-эвакуаторной функции, влияние гипотензивных препаратов на слизистую желудка

и моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта, частоту и выраженность тревожных и депрессивных состояний у пациентов.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Новая классификация хронического гастрита // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Рос. общества патологоанатомов. Самара. 2009. Т. 1. С. 5–8.
2. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori*: каким образом один возбудитель вызывает разные болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004. № 1. С. 36–41.
3. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004. № 1 (внеочередной вып.). С. 12–18.
4. Бабак О.Я. Современные представления об оценке риска развития и профилактике рака желудка // Сучас. гастроэнтерологія. 2009. № 6. С. 62–66.
5. Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Ткаченко Е.И. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией *Helicobacter pylori*: обоснование необходимости использования препаратов висмута // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2009. № 6. С. 116–121.
6. Денисов Н.Л., Ивашкин В.Т., Лобзин Ю.В., Голофеевский В.Ю. Хронический гастрит с позиций взаимодействия иммунного, инфекционного и морфологического факторов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 6. С. 22–26.
7. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией *Helicobacter pylori*: диагностика, клиническое значение, прогноз: Пособие для врачей. М.: РГА. 2009. 23 с.
8. Кравцова Т.Ю., Щекотов В.В., Алеева Н.Г. Суточное мониторирование ЭКГ, артериального давления и психовегетативные расстройства в острый период язвенного гастродуоденального кровотечения при гипертонической болезни // Клиническая медицина. 2009. № 5. С. 47–52.
9. Колесников Д.Б., Рапопорт С.И. Роль депрессии в формировании симптомов функциональной диспепсии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 4. С. 22–26.
10. Лазебник Л.Б. Язвенная болезнь у пожилых (клинические, морфофункциональные особенности, тактика лечения) / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, И.Г. Горюновская и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. Тезисы статей, поданных к IV съезду НОГР. 2004. № 1. С. 125.
11. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите (Материалы консенсуса «Маастрихт-IV») // Фарматека. Прил.: Поликлиника. 2011. № 10. С. 10–17.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аллельный полиморфизм интерлейкина-1В при геликобактериозе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 5. С. 4–11.
13. Маев И.В. Эрозивный гастрит: отдельная нозологическая единица или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005. № 6. С. 53–60.
14. Михеева О.М., Лазебник Л.Б., Белостоцкий Н.И. Клинико-экспериментальное обоснование положительного воздействия гипотензивных препаратов на дефект слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 5. С. 11–20.
15. Оленко Е.С., Кирпичук В.Ф., Сачков С.В. Психологические характеристики больных артериальной гипертонией, находящихся в различных социальных условиях // Клиническая медицина. 2009. № 3. С. 38–53.
16. Провоторов В.М., Калинина О.А. Влияние ингибиторов АПФ на психический статус больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. 2009. № 4. С. 10–12.
17. Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Прощаев К.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели // Клиническая медицина. 2008. № 5. С. 28–30.
18. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение. Приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г.). М. 2010. 10 с.
19. Свиницкий А.С., Соловьева Г.А. Эрозии желудка: вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Клиническая медицина. 2008. № 9. С. 18–23.
20. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: Гэотар-Медиа. 2009. 416 с.
21. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы // Клиническая медицина. 2009. № 5. С. 9–14.
22. Циммерман Я.С., Субботина Л.В., Несчисляев В.А. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний // Клиническая медицина. 2010. № 4. С. 35–42.
23. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клиническая медицина. 2008. № 5. С. 13–21.
24. Циммерман Я.С. Современные методы исследования функции желудка и их диагностические возможности // РЖГГК. 2011. Т. 21. № 5. С. 4–16.
25. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство. 2010. 528 с.
26. Чернин В.В. Хронический гастрит. Тверь: Триада. 2006. 304 с.
27. Шептулин А.А., Киприанис В.А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3»: по материалам Всемирного конгресса гастроэнтерологов в Монреале и Европейской недели гастроэнтерологов в Копенгагене // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. № 2. С. 88–91.
28. Шангина О.А., Жилина Н.В., Марьина А.В. Влияние депрессии у пациентов пожилого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями на агрегатное состояние крови // Клиническая медицина. 2008. № 1. С. 31–34.
29. Эседов Э.М., Магомедэминова А.С. Влияние эрадикационной терапии на активность оксида азота в желудочном соке у больных с хроническим гастритом и язвенной болезнью // Клиническая медицина. 2009. № 7. С. 50–53.
30. Bartnik W. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection // Pol. Arch. Med. Wewn. 2008, Jul Aug. Vol. 118(7–8). P. 426–430.
31. Copps J., Murphy R.F., Lovas S. The production and role of gastrin-17 and gastrin-17-gly in gastrointestinal cancers. // Protein Pept. Lett. 2009. Vol. 16(12). P. 1504–1518.
32. Coelho L. G. V., Moretzsohn L.D., Vieira W. L. S. et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: A pilot study. Alim. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. P. 783–787.
33. Di Mario F., Cavallaro L.G. Non-invasive tests in gastric disease // Dig Liver Dis. 2008. Vol. 40 (7). P. 523–530.
34. Dicksved J., Lindberg M., Rosenquist M. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls // J. Med. Microbiol. 2009, Apr. Vol. 58 (Pt 4). P. 509–516.
35. De Schryver A.A., Van Winekel M.A. *Helicobacter*

- pylori-infection: Epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2001. Vol. 30 (5). P. 457–463.
36. El-Zimaity H. Gastritis and gastric atrophy // *Curr Opin Gastroenterol*. 2008, Nov. Vol. 24 (6). P. 682–686.
37. Eussen S.J., Vollset S.E., Hustad S. Vitamins B2 and B6 and genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism as risk factors for gastric adenocarcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010, Jan. Vol. 19 (1). P. 28–38.
38. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005. Vol. 365 (9455). P. 217–223.
39. Kodama M., Murakami K., Okimoto T. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori*-Maastricht III-2005 and Japanese guidelines // *Nippon Rinsho*. 2008. Apr. Vol. 66 (4). P. 804–810.
40. Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowski T. *Helicobacter pylori* infection in gastric cancerogenesis // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009, Sep. Vol. 60 (3). P. 3–21.
41. Kirchhoff P., Geibel J.P. Role of calcium and other trace elements in the gastrointestinal physiology // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 20. P. 3229–3236.
42. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Law M.R. et al. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006. Vol. 24 (3). P. 413–422.
43. Liu Y.E., Gong Y.H., Sun L.P. Detection of *Helicobacter pylori* genotypes from human gastric mucosa and its association with gastric diseases // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008, May. Vol. 88 (19). P. 1342–1346.
44. Marusawa H. Mechanisms of *H. pylori* infection-induced gastric carcinogenesis // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010, Jan. Vol. 37 (1). P. 23–27.
45. Neesse A., Michl P., Barth P. Multifocal early gastric cancer in a patient with autoimmune atrophic gastritis and iron deficiency anaemia // *Gastroenterol.* 2009. Feb. Vol. 47 (2). P. 223–227.
46. Nayak V., Patil P.A., Antidepressant activity of fosinopril, ramipril and losartan, but not of lisinopril in depressive paradigm of albino rats and mice. *Indian J. Exp. Biol.* 2008. Vol. 46. P. 180–184.
47. Proença-Modena J.L., Acrani G.O., Brocchi M. *Helicobacter pylori*: phenotypes, genotypes and virulence genes // *Future Microbiol.* 2009. Mar. Vol. 4 (2). P. 223–240.
48. Rugge M., DE Boni M., Pennelli G. Gastritis OLGA-staging & gastric cancer risk: a twelve year clinicopathological follow-up study // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2010. Mar. Vol. 56 (1). P. 13–17.
49. Rugge M., Correa P., Di Mario F. OLGA staging for gastritis: a tutorial // *Dig Liver Dis.* 2008. Aug. Vol. 40 (8). P. 650–658.
50. Rugge M., Correa P., Dixon M.F. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. P. 1249–1259.
51. Rugge M., Correa P., Dixon M.F. Gastric dysplasia. The Padova international classification // *Am. J. Surg. Pathol.* 2000. Vol. 24 (2). P. 167–176.
52. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // *Gut*. 2000. Vol. 47. P. 251–255.
53. Sierra R., Une C., Ramirez V. Relation of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori*-CagA(+) and interleukin-1 gene polymorphisms // *World J Gastroenterol.* 2008. Nov. Vol. 14 (42). P. 6481–6487.
54. Stec-Michalska K., Peczek L., Michalski B. *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer decrease expression of FHIT tumor suppressor gene in gastric mucosa of dyspeptic patients // *Helicobacter*. 2009. Oct. Vol. 14 (5). P. 126–134.
55. Suriani R., Colozza M., Cardesi E. CagA and VacA *Helicobacter pylori* antibodies in gastric cancer // *Can. J. Gastroenterol.* 2008. Mar. Vol. 22 (3). P. 255–258.
56. Tanko M.N., Manasseh A.N., Echejoh G.O. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia // *Niger J. Clin. Pract.* 2008. Sep. Vol. 11 (3). P. 270–274.
57. Torisu T., Matsumoto T., Takata Y. Atrophic gastritis, but not antibody to *Helicobacter pylori*, is associated with body mass index in a Japanese population // *J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43 (10). P. 762–766.
58. Vannella L., Lahner E., Osborn J. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Feb. Vol. 13 (2). P. 94–100.
59. Veijola L.I., Oksanen A.M., Sipponen P.I. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection // *World J. Gastroenterol.* 2010. Jan. Vol. 16 (1). P. 83–88.
60. Vorobjova T., Maaros H.I., Uibo R. Immune response to *Helicobacter pylori* and its association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus // *APMIS*. 2008. Jun. Vol. 116 (6). P. 465–476.
61. Wenzl T.G., Moroder C., Trachternd M. et al. Esophageal pH-monitoring and impedance measurement: A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 34. № 5. P. 519–523.
62. WHO. The World Health Report, 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization. 2002.
63. Yeh L.Y., Raj M., Hassan S. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori* // *Indian J. Gastroenterol.* 2009. Mar. Apr. Vol. 28 (2). P. 49–52.

Сведения об авторах

Леушина Елена Александровна – очный аспирант кафедры внутренних болезней Кировской ГМА; e-mail: lena050486@mail.ru.

Чичерина Елена Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней; тел.: (8332) 60-40-38, e-mail: e-chicherina@bk.ru.

УДК 612.118+612.627+612.73+612.172+612.621.31+612.621.5

О.В. Колчанова¹, В.И. Циркин^{1,2}

ЭНДОГЕННЫЙ АКТИВАТОР И ЭНДОГЕННЫЙ ИНГИБИТОР СОКРАТИМОСТИ МИОЦИТОВ

O.V. Kolchanova¹, V.I. Tsirkin^{1,2}

ENDOGENOUS ACTIVATOR AND ENDOGENOUS INHIBITOR OF MYOCYTES CONTRACTILITY (LITERATURE REVIEW)

¹Вятский государственный
гуманитарный университет

²Казанский государственный
медицинский университет

В обзоре представлены результаты 20-летнего изучения миоцитстимулирующей (МС-) и миоцитингибирующей (МИ-) активности сыворотки крови и других биожидкостей (околоплодные воды, моча, слюна, ликвор) человека и животных, полученных, преимущественно, в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс.

Ключевые слова: кровь, миометрий, миокард, гормоны, эстральный цикл, беременность.

This review presents the results of a 20-year study of blood serum and other biofluids (amniotic fluid, urine, saliva, cerebrospinal fluid) of humans and animals, obtained mainly in experiments with longitudinal strips of uterine horn nonpregnant rats.

Key words: blood, myometrium, myocardium, hormones, the estrous cycle, pregnancy.

Введение

Ранее была выявлена способность сыворотки крови (как правило, в разведениях 1:10, 1:50, 1:100, 1:500) человека повышать сократительную активность (СА) миометрия крысы [4, 5, 11, 14, 15, 18, 20, 23, 25–29], миокарда крысы [13] и миокарда человека [9]. Это объяснялось авторами наличием в сыворотке крови эндогенного активатора сократимости миоцитов (ЭАСМ). В этих же опытах была выявлена способность сыворотки крови в больших разведениях (1:10³ и выше) снижать фазную и тоническую СА миометрия крыс [5, 15, 20, 22–24]. Первоначально это объяснялось наличием в крови эндогенного бета-адреномиметика, или ЭБМ [5, 15], а затем – наличием эндогенного ингибитора сократимости миоцитов (ЭИСМ) [20, 22–25]. Оказалось, что проявление миоцитстимулирующей (МС-) и миоцитингибирующей (МИ-) активности сыворотки крови, а следовательно, и содержание в крови ЭАСМ и ЭИСМ зависит от пола, а у женщин – от этапа репродуктивного процесса. Предваряя более детальное рассмотрение этих данных, выскажем нашу рабочую гипотезу в отношении МС- и МИ-активности сыворотки крови и других биологических жидкостей. Согласно этой ги-

потезе, сыворотка крови содержит ЭАСМ и ЭИСМ. При доминировании в ней ЭАСМ сыворотка проявляет МС-активность, а при доминировании ЭИСМ – МИ-активность. Содержание в крови ЭАСМ не зависит от уровня половых гормонов, в то время как содержание ЭИСМ находится под контролем половых гормонов, в частности – оно возрастает при увеличении в крови уровня прогестерона. При этом не исключается, что функцию ЭИСМ непосредственно выполняет прогестерон.

Проявление МС- и МИ-активности сыворотки крови человека и животных в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс

МС- и МИ-активность сыворотки крови мужчин, самцов крыс и быков. Установлено (табл.), что у студентов медицинского вуза (Челябинск) сыворотка крови проявляет МС-активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:250 [15], у студентов факультета физической культуры (г. Киров) – разведения 1:50, 1:100, 1:250, 1:500 и 1:1000 [5], а у студентов неспортивных специальностей (г. Киров) – 1:50 [12]. Такая неоднозначность сведений о проявлении МС-активности позволяет предположить, что содержание в крови ЭАСМ у молодых мужчин зависит от уровня физической подготовленности и двигательной активности – чем она выше, тем выше содержание ЭАСМ.

У здоровых мужчин зрелого возраста МС-активность проявляют разведения 1:50 и 1:100 [4]. Это говорит о том, что с возрастом МС-активность у мужчин, не занимающихся спортом, не меняется. Однако при наличии у мужчин артериальной гипертензии (АГ) II ст. МС-активность проявляют разведения 1:50, 1:100 и 1:500, а при АГ III степени – 1:50 и 1:500 [4]. Эти данные позволяют утверждать, что при АГ II ст. содержание ЭАСМ в крови повышено. Однако пока неясно – является ли повышение содержания ЭАСМ причиной развития АГ или ее следствием.

У здоровых 6–8-летних детей МС-активность проявляет разведение сыворотки 1:50, а у их сверстников с бронхиальной астмой (БА) – 1:50 и 1:100 [8]. Это означает, что при БА содержание ЭАСМ повышено.

Показано, что у мужчин и детей, независимо от возраста, физической активности и наличия соматической патологии ни в одном из исследуемых разведений сыворотка крови не проявляла МИ-активность [4, 5, 8, 12, 15]. Косвенно это означает, что у мужчин и детей уровень ЭИСМ в крови намного меньше, чем уровень ЭАСМ.

Нами [7] показано, что сыворотка крови самцов крыс проявляет МС-активность в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000, не проявляя при этом МИ-активность. Сизовой Е.Н. [18] установлено, что сыворотка крови быков, полученная в момент их забоя, проявляет МС-активность в разведениях 1:10 (в 50% опытов), 1:50 (в 50%) и 1:100 (40% опытов) и реже – в разведении 1:500 (в 20%); остальные разведения (1:1000 и выше) не проявляли МС-активность. МИ-

активность у этих животных не выявлена. Таким образом, можно утверждать, что сыворотка крови и мужчин, и самцов животных (крыс, быков) обладает МС-активностью, но не проявляет МИ-активность. Это говорит о том, что у человека и животных сыворотка крови содержит ЭАСМ, а уровень ЭИСМ либо близок к нулю, либо он отсутствует. Это согласует с нашей гипотезой о том, что ЭИСМ в крови появляется при высоком уровне прогестерона.

МС- и МИ-активность сыворотки крови небеременных женщин, небеременных крыс и коров. У молодых женщин сыворотка крови проявляет МС-активность, но сведения о кратности разведений, при котором она выявляется, противоречивы. Так, в исследованиях, проведенных без учета фазы менструального цикла (МЦ), было показано, что у студенток медицинского вуза (Челябинск) сыворотка крови проявляет МС-активность в разведениях 1:100, 1:250, 1:500 [15], у студенток педагогического вуза (г. Киров) ее проявляет либо только разведение 1:50 [5], либо разведения 1:50, 1:100 и 1:500 [20, 23, 24]. Мы объясняем такую неоднозначность данных тем, что забор крови проводился в различные фазы цикла. Не исключено, что МС-активность у женщин повышена в фолликулярную фазу и снижена (за счет повышения содержания ЭИСМ под влиянием прогестерона) в лютеиновую фазу. Косвенно это предположение подтверждают данные Морозовой М.А. [12], согласно которым у девушек в фолликулярной фазе МС-активность сыворотка крови проявляет в разведениях 1:50 и 1:500, а также данные Джергения С.Л. [5] – у девушек, находящихся в фолликулярной фазе МЦ моча проявляла МС-активность в разведениях 1:10, 1:100 и 1:250, а находящиеся в лютеиновой фазе – ни в одном из разведений.

У женщин зрелого возраста (40–55 лет), имеющих признаки климактерического синдрома, сыворотка крови, по данным Тумановой Т.В. [23], проявляла МС-активность в разведениях 1:50 и 1:100. По данным Деминой Н.Л. и соавт. [4], у соматически здоровых 40–55-летних женщин сыворотка проявляла МС-активность в разведении 1:50, при наличии АГ II ст. – в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000, а при наличии АГ III ст. – 1:50. Таким образом, у женщин (как и у мужчин) АГ может протекать на фоне повышенного содержания ЭАСМ. Не исключено, что это обусловлено низким уровнем прогестерона (следовательно, и низким содержанием ЭИСМ, что и способствует формированию АГ).

Исследуя сыворотку крови небеременных крыс, находящихся в разных фазах эстрального цикла (ЭЦ), нами [7] выявлена зависимость проявления МС-активности от фазы ЭЦ. Так, сыворотка крови, полученная в проэструсе, дозозависимо проявляла МС-активность (судя по изменению суммарной фазной СА и/или базального тонуса) в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), отражающий зависимость выраженности МС-активности сыворотки от кратности разведения, составил соответственно 0,312 ($p = 0,05$) и 0,476 ($p = 0,002$). Сыворотка, полученная в фазу эструса, проявляла МС-активность

в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500 ($r_s = 0,518$ при $p = 0,001$ и $r_s = 0,509$ при $p = 0,001$). В фазе метаэструса сыворотка проявляла МС-активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500 ($r_s = 0,390$ при $p = 0,012$ и $r_s = 0,366$ при $p = 0,022$), а в фазе диэструса – в разведениях 1:50 и 1:100 ($r_s = 0,392$ при $p = 0,013$ и $r_s = 0,466$ при $p = 0,003$). Таким образом, самая высокая МС-активность характерна для проэструса, а самая низкая – для диэструса. Известно [35], что у крыс содержание эстрогенов в крови максимально в проэструсе и минимально – в диэструсе, а содержание прогестерона, наоборот. В целом мы предполагаем, что низкая МС-активность сыворотки крови (и мочи) у женщин в лютеиновую фазу цикла (как и у крыс в фазу диэструса) обусловлена тем, что на фоне неизменного содержания ЭАСМ под влиянием прогестерона повышается содержание ЭИСМ, который и препятствует проявлению МС-активности.

Сизовой Е.Н. [18] установлено, что сыворотка крови, полученная от интактных небеременных коров (без учета состояния полового цикла), проявляет МС-активность только в разведениях 1:10 и 1:50, а сыворотка крови убойных коров не проявляла ее.

Таким образом, можно утверждать, что МС-активность сыворотки крови характерна не только для небеременных женщин, но и для небеременных животных (крыса, корова), а ее выраженность, судя по исследованиям сыворотки крови крысы, зависит от фазы цикла.

В отношении МИ-активности сыворотки крови установлено, что у молодых небеременных женщин (без учета фазы цикла) сыворотка крови, по одним данным, проявляет ее в разведении 1:1000 [15], а по другим – она не проявляет ее ни в одном из разведений [5, 20, 23, 24]. Сыворотка крови женщин зрелого возраста (40–55 лет), с признаками климактерического синдрома проявляет МИ-активность в разведении 1:1000 [23]. У небеременных крыс [7] и у небеременных коров [18] выявить проявление МИ-активности не удалось.

Таким образом, очевидно, что у небеременных женщин и у небеременных животных содержание в крови ЭИСМ относительно низкое, а ЭАСМ высокое. Поэтому лишь в отдельных опытах удается наблюдать способность сыворотки крови проявлять МИ-активность.

МС- и МИ-активность сыворотки крови беременных женщин и животных. У женщин в I триместре беременности МС-активность проявляют разведения 1:50 и 1:100 [5], т.е. она такая же, как у небеременных. Но по данным Сизовой Е.Н. [20] и Хлыбовой С.В. [24], сыворотка крови не проявляет МС-активность ни в одном из разведений, что указывает на повышение в крови содержания ЭИСМ.

У женщин во II триместре беременности, по данным Джергения С.Л. [5], МС-активность проявляет разведение 1:50, т.е. активность снижена, что автором объясняется появлением в крови эндогенного бета-адреномиметика (ЭБМ), так как МС-активность возрастает при блокаде бета-адренорецепторов (АР) обзиданом. По данным Сизовой Е.Н. [20] и Хлыбовой С.В. [24], МС-активность сыворотки крови, сни-

женная в I триместре беременности, сохраняется на этом уровне и во II триместре, что объясняется авторами снижением в крови содержания ЭАСМ или повышением содержания в ней ЭИСМ.

В III триместре беременности [15] сыворотка крови на интактном миоцитрии не оказывает МС-эффекта, но на фоне блокады бета-АР обзиданом она проявляла его в разведениях 1:50, 1:100, 1:250. Это объяснялось тем, что помимо ЭАСМ в крови присутствует ЭБМ, отличный от адреналина, который препятствовал проявлению МС-активности. Морозовой М.А. [12] также показано, что сыворотка крови, полученная в III триместре беременности, не проявляет МС-активность. Однако в отличие от Помаскина И.Н. [15], она считала, что такая низкая МС-активность сыворотки крови связана со снижением в крови содержания ЭАСМ. Другие исследователи выявили, что сыворотка крови беременных женщин (III триместр) проявляет МС-активность в разведении 1:50 [5, 20, 24] и 1:100 [22]. Все это указывает на то, что сыворотка крови в III триместре беременности (как в I и II триместрах) обладает низкой МС-активностью, которая по мере приближения к родам, частично восстанавливается.

Таким образом, исследования показывают, что при беременности, начиная с ее I триместра, снижается МС-активность сыворотки крови. Это, согласно нашей концепции, объясняется повышением под влиянием прогестерона содержания в крови ЭИСМ. Как известно [2, 15], у женщин уровень прогестерона существенно возрастает (с 10–30 нг/мл в первые недели беременности до 100–300 нг/мл к концу беременности) и сохраняется на высоком уровне вплоть до окончания родов.

По нашим данным [7], у крыс на 5–14 день беременности МС-активность сыворотки крови оказалась ниже, чем у небеременных – ее проявляло только разведение 1:50. При этом отсутствовала и зависимость выраженности МС-активности (судя по изменению суммарной СА тест-объекта) от кратности разведения сыворотки в среде ($r_s = 0,208$, $p = 0,191$), хотя в отношении базального тонуса такая зависимость была выявлена ($r_s = 0,318$, $p = 0,040$). Более того, в отдельных опытах 50-, 100-, 500- и 1000-кратные разведения проявляли МИ-активность, угнетая СА полосок матки. Известно [33, 36, 38], что у крыс на протяжении первых двух недель беременности уровень прогестерона в крови прогрессивно возрастает, оставаясь высоким до 18 дня беременности, а перед родами (21–22 день беременности) он резко снижается. Косвенно это указывает на то, что прогестерон помимо повышения эффективности активации бета₂-АР миоцитов матки реализует предназначенную ему функцию и за счет повышения продукции ЭИСМ. По нашим данным [7], у крыс на 15–21 день беременности происходит частичное восстановление МС-активности сыворотки крови до уровня, характерного для небеременных крыс – ее проявляют разведения 1:50, 1:100 и 1:500. Однако при этом еще не восстанавливается зависимость выраженности МС-активности сыворотки крови от кратности ее разведения, судя по изменению сум-

марной СА ($r_s = 0,246$, $p = 0,073$), но относительно базального тонуса эта зависимость существует ($r_s = 0,430$, $p = 0,001$).

Таким образом, при беременности у крыс, как и у женщин, происходит снижение МС-активности сыворотки крови, что объясняется нами повышением содержания ЭИСМ, вызванным прогестероном.

По данным Сизовой Е.Н. [18], сыворотка крови коров, полученная на 18–39 неделях беременности, которая длится 40 недель [25], проявляет МС-активность (как и у небеременных коров) в разведениях 1:10 и 1:50. Таким образом, это исследование не выявило снижения МС-активности. Не исключено, что это связано с тем, что животные не были разделены по срокам беременности.

Таким образом, можно говорить о том, что при беременности и у женщин, и у крыс (и, возможно, у коров) существенно снижается МС-активность сыворотки крови.

Относительно МИ-активности сыворотки крови беременных в исследованиях Джергения С.Л. [5] было показано, что у женщин в I триместре ее проявляет разведение 1:250, во II триместре – разведения 1:10¹¹ и 1:10¹², а в III триместре – разведения 1:500. Однако автор не стал объяснять эту активность наличием в крови ЭИСМ, так как в части опытов она блокировалась обзиданом. Это дало основание считать, что в крови содержится ЭБМ. По данным Циркина В.И., Дворянского С.А. [25], у женщин во II и III триместрах беременности сыворотка проявляла МИ-активность лишь в больших разведениях (1:10⁴, 1:10⁶, ..., 1:10¹²), что отмечено в 33–78% опытов. По данным других исследователей, оценивших эффекты сыворотки при относительно невысоких ее разведениях (1:10–1:1000), сыворотка крови, полученная во II триместре, не проявляет МИ-активность [12, 20, 24], а полученная в III триместре, в частности на 38–39 неделях, сыворотка крови, согласно данным Трухина А.Н. [22], проявляла МИ-активность в разведении 1:1000, а полученная на 26–36 неделях, по данным Помаскина И.Н. [15], проявляла МИ-активность в разведениях 1:50, 1:250, 1:500 и 1:1000 (хотя в среднем снижение суммарной СА тест-объекта для каждого из указанных разведений было статистически незначимо). Помаскин И.Н. [15] расценивал эту способность как проявление наличия в крови ЭБМ и полагал, что у беременных женщин она выше, чем у небеременных, у которых, как отмечено выше, ее проявляло лишь разведение 1:1000. В последующем представление Джергения С.Л. [5] и Помаскина И.Н. [14, 15] о том, что МИ-активность сыворотки крови обусловлена наличием в ней ЭБМ, было пересмотрено, так как далеко не во всех случаях МИ-активность сыворотки блокировалась обзиданом [5], и заменено на представление о том, что МИ-активность обусловлена наличием в крови ЭИСМ [20, 24].

Таким образом, при исследовании сыворотки крови беременных женщин удалось непосредственно показать, что она не просто утрачивает способность проявлять МС-активность, но и приобретает способность проявлять МИ-активность. Это доказывает

нашу гипотезу о том, что под влиянием прогестерона в крови возрастает содержание ЭИСМ. Когда его содержание в условиях конкретного разведения сыворотки крови становится выше содержания ЭАСМ, сыворотка крови проявляет МИ-активность.

При исследовании сыворотки крови крыс нами было установлено [7], что на сроке 5–14 дней беременности в ряде случаев сыворотка в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 проявляла МИ-активность. Это также доказывает наличие в сыворотке крови ЭИСМ. В то же время при исследовании сыворотки крови беременных коров выявить МИ-активность не удалось [18].

МС- и МИ-активность сыворотки крови рожавших женщин. По данным Джергения С.Л. [5] и Морозовой М.А. [12], у женщин в I периоде родов сыворотка проявляет МС-активность в разведении 1:50, т.е. как и у небеременных и беременных женщин. По данным других авторов, помимо разведения 1:50 ее проявляет разведение 1:100 [15, 20, 24], т.е. в I периоде родов, по мнению этих авторов, МС-активность сыворотки крови становится выше, чем у беременных, хотя и не превышает МС-активность сыворотки крови небеременных женщин. У женщин во II периоде родов, по данным Джергения С.Л. [5], сыворотка проявляет МС-активность только в разведении 1:50. Косвенно это говорит о том, что у женщин во время потужной деятельности не происходит значительного повышения МС-активности сыворотки крови. Очевидно, что окситоцин, серотонин, простагландины и другие эндогенные утеростимуляторы, инициирующие и поддерживающие родовую деятельность, не сохраняются длительно в сыворотке крови и по этой причине не проявляют свой эффект в отношении продольных полосок рога матки крысы, которые, как известно [25], повышают свою СА под влиянием указанных веществ. В целом можно заключить, что в родах содержание ЭАСМ не возрастает. Это подтверждает нашу гипотезу о том, что продукция этого фактора не контролируется половыми гормонами. В то же время, можно утверждать, что в родах в сыворотке крови все еще сохраняется высокое содержание ЭИСМ, так как у женщин, как известно [2, 25], в этот период сохраняется высокий уровень прогестерона. Косвенно наше предположение подтверждают и сведения о МИ-активности сыворотки крови у рожениц. По данным Помаскина И.Н. [15], сыворотка крови, полученная в I периоде родов, способна ее проявлять в разведении 1:1000, т.е. как и у небеременных женщин, хотя по данным Джергения С.Л. [5], и в I, и во II периодах родов сыворотка не проявляет МИ-активность.

Данные в отношении МС- и МИ-активности сыворотки крови животных в литературе отсутствуют.

МС- и МИ-активность сыворотки крови женщин и животных в послеродовом периоде. Сыворотка крови, полученная у женщин в первые сутки после родов, проявляет МС-активность только в разведении 1:50 [5], т.е. как и у беременных и рожениц, а по данным других авторов [20, 24], она не проявляет ее ни в одном из исследованных разведений, в

связи с чем авторы утверждают, что МС-активность в этот период сохраняется такой же низкой, как при беременности. По нашему мнению, такая ситуация связана с тем, что у женщин в ранний послеродовой период некоторое время (в пределах суток) все еще сохраняется высокий уровень прогестерона. Однако это предположение не подтверждается имеющимися данными – сыворотка крови, полученная в первые сутки после родов, не проявляет МИ-активность [5, 24].

По нашим данным [7], сыворотка крови крыс, полученная спустя 3–5 часов после родов, проявляет МС-активность только в разведениях 1:50 и 1:100. Это означает, что выраженность МС-активности в этот момент у нее выше, чем у крыс на 5–14 день беременности, но ниже, чем у крыс на 15–21 день. В этот период зависимость проявления МС-активности от кратности разведения сохраняется статистически значимой в отношении изменения базального тонуса ($r_s = 0,455$ при $p = 0,003$) и вновь появляется в отношении изменения суммарной СА ($r_s = 0,553$ при $p = 0,001$). Выявить проявление МИ-активности в этих опытах не удалось. Таким образом, можно утверждать, что после родов и у женщин, и у крыс частично восстанавливается МС-активность сыворотки крови. Это, вероятно, связано с постепенным уменьшением содержания в крови ЭИСМ, так как уровень прогестерона в этот период, по крайней мере, у крыс снижен.

МС- и МИ-активность сыворотки крови новорожденных. Показано [16, 27], что сыворотка пуповинной крови (СПК) новорожденных, внутриутробное развитие которых протекало без наличия у матери акушерских осложнений, проявляла МС-активность в разведении 1:50 и 1:100, т.е. была примерно такой же, как у женщин в I периоде [15, 20, 24] и во II периоде родов [5]. Это означает, что сыворотка крови плода, как и сыворотка крови матери, содержит ЭАСМ, который может регулировать СДМ матери при беременности и в родах. Показано [16, 27], что СПК новорожденных проявляет МИ-активность в разведениях 1:10⁴ и 1:10⁶. Это указывает на наличие в сыворотке крови плодов и новорожденных ЭИСМ.

МС- и МИ-активность сыворотки крови и беременных, и рожениц при наличии акушерских осложнений. В нашей лаборатории была исследована способность сыворотки крови матери и/или плода влиять на фазную СА продольных полосок рога матки при наличии у женщин одной из таких акушерских патологий, как угроза преждевременных родов (УПР), слабость родовой деятельности (СРД), гестоз, анемия или плацентарная недостаточность (ПН).

Показано [25], что разведения сыворотки крови 1:10, 1:50, 1:100 и 1:500 проявляли МС-активность у женщин с УПР на 25–28 неделях беременности, соответственно в 86%, 86%, 57% и 17% опытов, у женщин контрольной группы – соответственно в 100%, 56%, 33% и 22% (различия между группами незначимы по критерию хи-квадрат). Аналогично, у женщин с УПР на сроках 29–28 недель эти разведения проявляли МС-активность соответственно в 100%, 85%,

64%, 46% и 28% опытов, а у женщин контрольной группы – в 100%, 100%, 50%, 35% и 5% опытов (различия между группами также незначимы). Это позволило заключить, что МС-активность сыворотки крови при УПР не изменена, а, следовательно, ЭАСМ не имеет отношения к развитию УПР. При исследовании МИ-активности сыворотки установлено [25], что у женщин с УПР на 25–28 нед. сыворотка крови проявляет ее в разведениях 1:500, 1:10³, 1:10⁴, 1:10⁶, 1:10⁸, 1:10¹⁰, 1:10¹² соответственно в 61%, 70%, 60%, 65%[#], 61%, 57% и 74%[#] опытов (символ «#» означает статистически значимые различия с аналогичными разведениями контрольной группы), а в контрольной группе – соответственно в 56%, 78%, 78%, 44%, 67%, 67%, 33% опытов. На сроке 29–35 недель у женщин с УПР эти разведения проявляли МИ-активность соответственно в 46%, 86%[#], 71%, 75%, 75%, 75% и 71% опытов, а в контрольной группе – в 35%, 50%, 75%, 50%, 70%, 55% и 70% опытов. Эти данные косвенно указывают на то, что при УПР содержание ЭИСМ выше, чем у женщин без УПР. Это можно расценивать как проявление компенсаторных механизмов, направленных на торможение СДМ. Мы не исключаем, что это связано с компенсаторным повышением уровня прогестерона в целях пролонгирования беременности.

Показано [16, 27], что у женщин с *первичной СРД* СПК новорожденных проявляет такую же МС-активность (в разведениях 1:50 и 1:100), как и у новорожденных контрольной группы. При этом МИ-активность сыворотки крови при СРД и в контрольной группе отмечена для разведений 1:10⁴ и 1:10⁶. Косвенно это означает, что при СРД содержание ЭАСМ и ЭИСМ в сыворотке крови матери сохраняется таким же, как у женщин без нарушений СДМ. Следовательно, ЭАСМ и ЭИСМ не имеют отношения к развитию СРД.

Показано [16, 27], что у женщин с *гестозом или с анемией* СПК новорожденных проявляет такую же МС-активность (в разведениях 1:50 и 1:100) и МИ-активность (1:10⁶), как и в контрольной группе. Это означает, что при гестозе или при анемии содержание ЭАСМ и ЭИСМ в сыворотке крови матери сохраняется таким же, как у женщин без акушерских осложнений.

Показано [16, 27], что у *женщин с плацентарной недостаточностью* СПК новорожденных проявляет МС-активность в разведениях 1:50, 1:100 и 1:500, а в контрольной группе – в разведениях 1:50 и 1:100, а МИ-активность в обеих группах в разведениях 1:10⁴ и 1:10⁶. Следовательно, при плацентарной недостаточности повышено содержание ЭАСМ, что может способствовать развитию этого осложнения.

Проявление МС- и МИ-активности сыворотки крови человека на других тест-объектах

Миометрий беременных женщин. При исследовании сыворотки крови беременных женщин на сроке 22–39 недель в опытах с миометрием беременных женщин, иссеченном при плановом кесаревом сечении, показано [18], что МС-активность проявля-

ет только 50-кратное разведение, и ни одно из разведений не проявляло МИ-активность. Это означает, что сыворотка крови женщин способна повышать сократимость не только миоцитов матки крысы, но и миоцитов матки беременных женщин.

Миометрий кроликов. В опытах с продольными полосками рога матки небеременных кроликов показано [15], что плазма крови небеременных женщин в разведениях 1:2, 1:10, 1:25, 1:50 и 1:100 проявляет МС-активность соответственно в 20%, 75%, 75%, 60% и 25% опытов. Разведение 1:500 не проявило МС-активность. Это означает, что МС-активность может проявлять не только сыворотка крови, но и плазма, и эту активность можно наблюдать в опытах с миометрием кролика. Кроме стимулирующих эффектов в опытах с миометрием кролика плазма небеременных женщин оказывала и угнетающий эффект, т.е. проявляла МИ-активность, в том числе в разведениях 1:1 (в 60% опытов) и 1:10 (в 12,5% опытов). Косвенно это доказывает предположение о наличии в крови ЭИСМ, способного снижать сокращения миоцитов матки, в том числе кролика.

Гладкие мышцы желудка. Показано [11], что МС-активность крови человека проявляется также в опытах с циркулярными гладкомышечными полосками, иссеченными из области дна желудка крыс – в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и даже 1:1000 она дозозависимо и обратимо повышает тонус этих полосок (соответственно до 2,3±0,25 мН, 2,3±0,28 мН, 1,73±0,26 мН и 1,51±0,18 мН) на фоне ГРК-вызванного тонуса полосок фундального отдела желудка крысы. МС-активность проявляла СПК новорожденных в разведениях 1:50, 1:500 и 1:1000. МИ-активность сыворотка крови, в том числе и СПК не проявляла.

Гладкие мышцы сосудов. Сыворотка крови небеременных и беременных женщин не проявляла МС- и МИ-активность в опытах с циркулярными сегментами аорты крысы [17], с циркулярными сегментами почечной артерии коровы [6]. Сыворотка пуповинной крови новорожденных (в разведении 1:100), в том числе при наличии у матери акушерских осложнений (СРД, гестоза, анемии, ПН) не проявляла МС- или МИ-активность в опытах с кольцевыми сегментами артерий и вены пуповины новорожденных [16]. Все это означает, что способность ЭАСМ и ЭИСМ изменять СА гладких мышц выражена лишь в отношении отдельных видов гладкомышечных клеток.

Миокард человека и животных. В опытах с изолированным сердцем лягушки сыворотка крови человека не проявляла МС-активности [4, 22]. В опытах с полосками миокарда правого желудочка крысы сыворотка крови небеременных женщин повышала амплитуду их вызванных электростимулами сокращений, т.е. проявляла МС-активность, причем, по данным Пенкиной Ю.А. [13], в разведениях 1:100, 1:500, 1:1000, а по данным Коротяевой К.Н. и соавт. [9, 10], только в разведениях 1:5. В опытах с биоптатами из ушка правого предсердия пациентов, подвергнутых оперативному лечению ишемической болезни сердца, сыворотка крови небеременных женщин также проявляла МС-активность, но при

Наличие миоцитстимулирующей активности сыворотки крови разных групп доноров в % к исходному уровню в экспериментах на продольных полосках рога матки небеременных крыс

Автор	Группы доноров	Кратность разведения сыворотки			
		50	100	500	1000
<i>Мужчины</i>					
Помаскин И.Н. [15]	Студенты, г. Челябинск	▲	▲	—	—
Джергения С.Л. [5]	Студенты, г. Киров (фак. физ. восп.)	▲	▲	▲	▲
Морозова М.А. [12]	Студенты, г. Киров (фак. физ. восп.)	▲	—	—	—
Демина Н.Л. [3]	40–55 лет, без арт. гипертен. (АГ)	▲	▲	—	—
Демина Н.Л. и соавт. [4]	40–55 лет, АГ II степени	▲	▲	▲	—
	40–55 лет, АГ III степени	▲	—	▲	—
<i>Небеременные женщины</i>					
Помаскин И.Н. [15]	Студентки, г. Челябинск	—	▲	▲	↓
Джергения С.Л. [5]	Студентки, г. Киров	▲	—	—	—
Хлыбова С.В. [24]	18–22 года	▲	▲	▲	—
Морозова М.А. [12]	18–25 лет, фолликулярная фаза	▲	—	▲	—
Туманова Т.В. [23]	19–26 лет	▲	▲	▲	—
Демина Н.Л. [3]	40–55 лет, без АГ	▲	—	—	—
Демина Н.Л. и соавт. [4]	40–55 лет, АГ II ст.	▲	▲	▲	▲
	40–55 лет, АГ III ст.	▲	—	—	—
Туманова Т.В. [23]	40–55 лет, климактер. синдром	▲	▲	—	↓
<i>Беременные</i>					
Помаскин И.Н. [15]	III триместр	—	—	—	—
Джергения С.Л. [5]	I триместр	▲	▲	—	—
	II триместр	▲	—	—	—
	III триместр	▲	—	—	↓
Хлыбова С.В. [24]	4–11 недель	—	—	—	—
	27–33 недели	—	—	—	—
	38–40 недель	▲	—	—	—
Трухин А.Н. [22]	конец III триместра	Z	▲	—	↓
	конец III триместра, ВСД	Z	—	▲	—
	III триместр, АГ I–II ст.	Z	—	—	—
Морозова М.А. [12]	25–33 нед., смешан. гр.	—	—	—	—
	36–40 нед., смешан. гр.	—	—	—	—
<i>Роженицы</i>					
Помаскин И.Н. [15]	1 период родов	▲	▲	—	↓
Джергения С.Л. [5]	1 период родов	▲	—	—	—
	2 период родов	▲	—	—	—
Хлыбова С.В. [24]	1 период родов	▲	▲	—	—
Морозова М.А. [12]	1 период родов	▲	—	—	—
<i>Родильницы</i>					
Джергения С.Л. [5]	1 сутки	▲	—	—	—
Хлыбова С.В. [24]	1 сутки	—	—	—	—
<i>Сыворотка пуповинной крови</i>					
Сазанова М.Л. [16]	Без осложнений	▲	▲	—	—
	Слабость род. деят.	▲	▲	—	—
	Гестоз	▲	▲	—	—
	Анемия беременных	▲	▲	—	—
	Плацентар. недостат.	▲	▲	▲	—
<i>Сыворотка венозной крови детей 6–8 лет</i>					
Кононова Т.Н. [8]	Без бронх. астмы (БА)	▲	—	—	—
	БА сред. и тяж. ст.	▲	▲	—	—
<i>Сыворотка крови крыс</i>					
Колчанова О.В., Циркин В.И. [7]	Самки в фазе проэструса	▲	▲	▲	▲
	Самки в фазе эструса	▲	▲	▲	—
	Самки в фазе метаэструса	▲	▲	▲	—
	Самки в фазе диэструса	▲	▲	—	—
	Беременные (5–14 дней)	▲	—	—	—
	Беременные (15–21 день)	▲	▲	▲	—
	Через 3–5 ч. после родов	▲	▲	—	—
	Самцы	▲	▲	▲	▲

Примечание: Символ «▲» означает наличие статистически значимой МС-активности сыворотки крови; «↓» – наличие МИ-активности сыворотки крови; «—» – отсутствие каких-либо миоцитативных факторов, «Z» – исследования не проводились.

использовании ее лишь в небольших разведениях – 1:5 и 1:10 [9, 10]. В целом, все это указывает на то, что ЭАСМ может повышать сократимость миокарда теплокровных животных и человека, но чувствительность кардиомиоцитов к ЭАСМ ниже, чем у миоцитов матки и желудка. Открытие способности сыворотки крови усиливать сократимость миокарда человека существенно повышает интерес к ЭАСМ как фактору, который можно использовать у пациентов с сердечной недостаточностью. Сыворотка крови небеременных женщин в разведении 1:500 достоверно снижала амплитуду вызванных сокращений миокарда самцов крыс, т. е. проявляла МИ-активность [10]. Это означает, что ЭАСМ может уменьшать сократимость не только миоцитов матки, но и кардиомиоцитов теплокровных животных и, вероятно, человека. Не исключено, что в лютеиновую фазу цикла, в связи с повышением содержания прогестерона и ЭАСМ, сократимость миокарда у женщин будет ниже. Можно предположить, что более низкие (по сравнению с мужчинами) показатели систолического и минутного объемов сердца, характерные, как известно [1], для женщин, также обусловлены более высоким содержанием прогестерона. Недавно было показано [39], что вероятность развития сердечных инцидентов связана с повышенным уровнем сывороточного прогестерона.

МС- и МИ-активность мочи, ликвора, слюны и околоплодных вод в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс

Моча. У детей, у небеременных, беременных и рожаящих женщин моча проявляет МС-активность [5]. В частности моча мальчиков и девочек проявляла ее в разведениях 1:10 и 1:50, моча небеременных женщин, находящихся в фолликулярной фазе цикла – в разведениях 1:10, 1:100 и 1:250 (у женщин, находящихся в лютеиновой фазе, она не проявляет МС-активность). В I триместре беременности моча оказывает МС-активность в разведении 1:10, во II триместре – в разведениях 1:10, 1:50 и 1:100, в III триместре – в разведении 1:10. В I и во II периодах родов она проявляет МС-активность лишь в разведении 1:10. Моча мужчин не проявляла МС-активность ни в одном из разведений. На основании этих данных сделано заключение о том, что моча человека содержит ЭАСМ, но в более низкой концентрации, чем сыворотка крови. При этом содержание ЭАСМ в моче зависит от гормонального фона – например, у женщин оно выше в фолликулярную фазу цикла, чем в лютеиновую. При беременности в сравнении с женщинами с фолликулярной фазой цикла – в I триместре содержание ЭАСМ снижается, во II триместре возрастает, а в III триместре и в родах (I и II периоды) вновь уменьшается. У мужчин содержание ЭАСМ в моче, вероятно, такое же, как у женщин в лютеиновую фазу цикла, т. е. очень низкое. Этот факт противоречит нашей концепции и требует дополнительной проверки. По данным Кононовой Т.Н. [8], у здоровых 6–8-летних детей МС-активность проявляют разведения 1:20 и 1:30, а у детей с бронхиальной

астмой – только разведение 1:40. По данным Тумановой Т.В. [23], МС-активность проявляет неразведенная моча небеременных женщин.

Таким образом, эти исследования указывают на то, что ЭАСМ проходит в мочу. С учетом того, что через мембрану Боумена-Шумлянскогo фильтруются лишь вещества, имеющие, как правило, небольшую молекулярную массу [1], эти данные позволяют утверждать, что ЭАСМ относится к такому типу веществ. При этом мы не исключаем, что ЭАСМ может быть низкомолекулярным белком или пептидом. Полагаем, что моча не отражает в полной степени содержание ЭАСМ в сыворотке крови – например, при беременности содержание ЭАСМ в сыворотке снижается, а в моче остается на таком же уровне, как у небеременных. Не исключено, что при беременности в почках усиливается выведение ЭАСМ из организма. Крайним вариантом такого состояния, возможно, является гестоз, при котором, как известно [2], наблюдается протеинурия. Возможно, что появление белка в моче отражает попытку организма «избавиться» от ЭАСМ, избыток которого в крови, с одной стороны, может повысить сократительную деятельность матки (СДМ), а с другой – повысить сократимость миокарда, что может приводить к развитию гипертензии как основного симптома гестоза.

Джержения С.Л. [5] показала, что моча проявляет МИ-активность, в том числе моча мальчиков (1:10⁵), мужчин (1:10⁵ и 1:10⁷), девочек (1:10⁴), небеременных женщин, без учета фазы цикла (1:10³), женщин в лютеиновую фазу цикла (1:250, 1:10⁵ и 1:10⁶; в фолликулярной фазе – ни в одном из разведений не проявляет ее), беременных во II триместре (1:500; у беременных в I и III триместрах ее не проявляет ни одно из разведений мочи), рожениц в I периоде родов (1:250, 1:10⁶) и во II периоде (1:10³) и родильниц в первые сутки после родов (1:250). По данным Кононовой Т.Н. [8], у здоровых детей моча проявляла МИ-активность в разведениях 1:10⁴ и 1:10⁵, а у детей с бронхиальной астмой – в разведениях 1:10³ и 1:10⁵. Все эти данные указывают на то, что ЭАСМ проходит через почечный барьер.

Если предположить, что продукция ЭАСМ возрастает под влиянием прогестерона, то данные Джержения С.Л. [5], полученные при исследовании мочи небеременных женщин, подтверждают эту гипотезу, так как МИ-активность выявляется в лютеиновую фазу цикла, но не проявляется в фолликулярную фазу цикла. Более того, МИ-активность у женщин выше, чем у мужчин. Однако данные, полученные при исследовании мочи беременных, рожениц и родильниц, подтверждают эту гипотезу лишь частично – у женщин в I и III триместрах МИ-активность не обнаруживается, хотя уровень прогестерона в этот период уже высокий [2, 25].

Ликвор и слюна. В опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс ни одно из исследованных разведений ликвора мужчин и женщин не проявляло МС-активность, в то время как разведения 1:50, 1:500, 1:10⁴, 1:10⁶ и 1:10¹⁰ (у женщин) и разведения 1:10⁶, 1:10⁸, 1:10¹⁰ (у мужчин) проявляли МИ-активность [18, 19]. Цельный ликвор мужчин и

женщин также не проявлял МС-активность [23]. Все это указывает на то, что ЭАСМ не проходит через гематоэнцефалический барьер, а ЭИСМ проходит. Эти данные также косвенно подтверждают гипотезу о том, что продукция ЭИСМ контролируется прогестероном, так как у женщин МИ-активность проявляется при использовании широкого диапазона разведений ликвора, начиная с 50-кратного. Показано [18], что слюна мужчин и беременных (34–38 недель) женщин ни в одном из исследованных разведений не проявляет МС-активность, а МИ-активность она проявляет в разведениях 1:100 и 1:10⁶ (женщины) или 1:50 (мужчины). Это означает, что ЭАСМ не проходит через гематосаливационный барьер, а ЭИСМ проходит. Результаты этих исследований позволяют говорить о том, что ЭАСМ по своей природе, вероятнее всего, является низкомолекулярным белком или пептидом, а ЭИСМ – веществом с более низкой молекулярной массой, чем ЭАСМ.

Околоплодные воды. По данным Джергения С.Л. [5], околоплодные воды, полученные на 20–27 нед. беременности или при срочных родах, не проявляют МС-активность в опытах с продольными полосками рога матки крыс, в том числе на фоне обзидана. В то же время они проявляли МИ-активность, в частности, полученные на 20–27 неделях (цельные и в разведении 1:10³ и 1:10¹⁰) и при срочных родах (1:10⁴, 1:10⁵, 1:10⁷, 1:10⁸ и 1:10⁹). Однако обзидан снижал проявление МИ-активности. Это дало основание автору [5] утверждать, что МИ-активность вызвана не ЭИСМ, а ЭБМ. Тумановой Т.В. [23] показано, что цельные околоплодные воды, полученные на 19–23 нед. беременности, не проявляют МС-активность. Сизова Е.Н. [18] в опытах с полосками миометрия беременных женщин, иссеченных при плановом кесаревом сечении, показала, что околоплодные воды, полученные при индукции срочных родов, не изменяли суммарную СА тест-объекта. В целом все эти данные указывают на то, что околоплодные воды женщин не содержат ЭАСМ. Следовательно, ЭАСМ не проходит через гематомиотральную барьер, а структуры, продуцирующие околоплодные воды, не синтезируют ЭАСМ. Это подтверждает предположение о том, что ЭАСМ по своей природе является низкомолекулярным белком или пептидом. Вопрос о наличии ЭИСМ в околоплодных водах остается открытым, так как не исключено, что ингибирование СА тест-объекта при воздействии околоплодных вод связано с наличием в них ЭБМ.

Механизм действия и природа ЭАСМ и ЭИСМ

Установлено, что блокаторы кальциевой проницаемости снижают МС-активность сыворотки крови человека – это показано в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс при использовании дилтиазема (10⁻⁷ г/мл) [11, 28] и в опытах с миокардом крысы при действии верапамила (10⁻⁶ г/мл) [10]. Это означает, что в основе действия ЭАСМ лежит повышение входа ионов Са²⁺ из внеклеточной среды внутрь миоцитов или кардиомиоцитов, что повышает силу их сокращений. Полагаем, что

ЭИСМ оказывает противоположное действие, т.е. он снижает вход Са²⁺ внутрь миоцитов. С этих позиций можно утверждать, что ЭАСМ и ЭИСМ играют важную роль в гомеостазе ионов Са²⁺ в среде, регулируя проницаемость клеток для того иона. Нами в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс, тонус которых был повышен деполяризующим гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором, показано, что ни одно из исследуемых разведений сыворотки крови небеременных и беременных крыс (1:50, 1:100, 1:500 и 1:1000) не проявляли в этих условиях ни МС-, ни МИ-активность. Это означает, что ЭАСМ и ЭИСМ оказывают свой эффект за счет изменения мембранного потенциала, вызывая соответственно деполяризацию или гиперполяризацию миоцитов и кардиомиоцитов.

Попытка изучить природу ЭАСМ и ЭИСМ была предпринята Тумановой Т.В. [23]. В частности, она оценивала МС- и МИ-активность сыворотки крови исходно и после ее фильтрации через искусственные мембраны, пропускающие вещества с молекулярной массой до 5 кД, через сорбенты Toyopearl HW 60F или Sephadex G-10, разделяющие биополимеры соответственно с молекулярной массой от 5 до 1000 кД или от 0,1 до 1 кД, либо после ее кипячения и хранения в различных условиях. Результаты исследования Тумановой Т.В. позволили ей предположить, что ЭАСМ представляет собой водорастворимый фактор, который не является альбумином, глобулином и фибриногеном и действует в нейтральной и кислой среде и который разрушается при кипячении, при суточном хранении в условиях 37°C, частично проходит через сорбент хроматографических колонок, пропускающий вещества с молекулярной массой от 0,1 кД до 1,0 кД, а также проходит через почечный фильтр и через искусственные мембраны, пропускающие вещества с молекулярной массой до 5 кД, но, как уже отмечалось, не проходит через гематомиотральную, гематоэнцефалическую и гематосаливационную барьеры, хотя проходит через почечный фильтр. Все это позволило рассматривать ЭАСМ как смесь среднемолекулярных пептидов, масса которых ориентировочно составляет 0,8–2,0 кД [23]. Коротаева К.Н. и соавт. [10] на основании результатов опытов с миокардом крысы пришли к заключению, что ЭАСМ является термолабильным соединением, которое не является ангиотензином II, так как 40-минутная инкубация сыворотки в водяной бане существенно уменьшает ее МС-активность, а блокатор ангиотензиновых рецепторов лозап не влияет на проявление МС-активности. Результаты наших исследований [7] позволяют заключить, что ЭАСМ содержится не только у человека, но и у животных, а его продукция не зависит от содержания в крови эстрогенов и прогестерона.

В отношении ЭИСМ Туманова Т.В. [23] приходит к заключению, что это водорастворимый фактор, который по своей природе не является альбумином, глобулином и фибриногеном, действует в нейтральной и кислой среде, устойчив при хранении в различных условиях, проходит через гематомиотральную барьер, гематоэнцефалический, гема-

тосаливарный и почечный барьеры, а также через искусственные мембраны, пропускающие вещества с молекулярной массой до 5 кД, и через сорбент, пропускающий вещества с молекулярной массой от 0,1 до 1 кД. Все это дает основание рассматривать ЭИСМ как низкомолекулярное вещество с массой в пределах 100–150 Д. Результаты наших исследований [7] позволяют утверждать, что ЭИСМ содержится не только у человека, но и у животных, а его продукция зависит от уровня в крови прогестерона – с ростом содержания прогестерона растет и его содержание. Еще в 1989 году было показано, что под влиянием прогестерона лимфоциты женщин в условиях *in vitro* способны продуцировать фактор, который снижает иммунологическую реакцию матери на антигены плода и который получил название прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (ПИБФ) [41]. В последующем было показано, что ПИБФ содержится в сыворотке крови [30, 31, 34, 42, 43] и в моче [37, 40, 43] беременных женщин. Он является пептидом с молекулярной массой 0,34 кД [34, 41, 43]. Его содержание при преждевременных родах оказалось ниже, чем при физиологически протекающей беременности [32, 37, 40–43]. Все эти данные позволяют нам предположить, что ЭИСМ может относиться к группе факторов, которые подобно ПИБФ синтезируются под влиянием прогестерона, способствуя торможению СДМ при беременности. Как известно [21], прогестерон способен экспрессировать до 1800 генов. Поэтому вполне уместна и постановка вопроса об идентичности ЭИСМ и ПИБФ.

Заключение

Обобщая результаты исследований, представленные в обзоре, можно заключить, что в сыворотке крови и других биожидкостях человека и животных есть два фактора, регулирующих сократимость гладких мышц матки, пищеварительного тракта и миокарда – ЭАСМ и ЭИСМ. У женщин и у самок крыс эффективность их воздействия зависит от этапа репродуктивного процесса, так как продукция ЭИСМ, скорее всего, зависит от уровня прогестерона, в то время как продукция ЭАСМ не является гормонозависимой. Наиболее вероятно, что механизм действия ЭАСМ и ЭИСМ связан с изменением входа Ca^{2+} в клетки (ЭАСМ повышает его, ЭИСМ снижает). Не исключено, что ЭАСМ, ЭИСМ и их аналоги могут найти применение в клинической практике, в частности ЭАСМ – для повышения сократимости миомерии при слабости родовой деятельности и для повышения сократимости миокарда при сердечной недостаточности, а ЭИСМ – при борьбе с преждевременными родами и при лечении артериальной гипертензии. Очевидно также, что ЭАСМ и ЭИСМ могут быть включены в число компонентов системы регуляции СДМ женщин.

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Тель Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Физиология человека. М.: Медицинская книга. Н. Новгород, изд-во НГМА. 2009. 526 с.
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. GEOTAR-Media. 2009. 569 с.
3. Демина Н.Л. Роль эндогенных модуляторов α - и β -адрено- и М-холинореактивности в регуляции артериального давления и патогенезе артериальной гипертензии // Автореф. дис... к.б.н. Киров: КГМА. 2007. 20 с.
4. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. α и β -адрено-, М-холиномодулирующая активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
5. Джергения С.Л. Гуморальные компоненты системы регуляции сократительной деятельности матки беременных женщин // Автореф. дисс. ... к.б.н. М.: РУДН. 1995. 19 с.
6. Кашин Р.Ю., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Модуляция сократительных ответов гладких мышц почечной артерии коровы на адренергические, холинергические и депполяризующие воздействия // Вестник СПбГУ. Сер. 3 (биология). 2010. Вып. 1. С. 55–71.
7. Колчанова О.В., Циркин В.И. Миоцитстимулирующая активность сыворотки крови крыс в зависимости от пола и этапа репродуктивного процесса // Физиология кровообращения: Сборник тезисов V Всероссийской школы-конференции. М. 2012. С. 80.
8. Кононова Т.Н. Роль эндогенных β -адрено- и М-холиномодуляторов в регуляции деятельности систем организма человека // Автореф. дис... к.б.н. Киров: КГМА. 2004. 20 с.
9. Коротаева К.Н., Вязников В.А., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние сыворотки крови человека на сократимость и β -адренореактивность изолированного миокарда человека // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 2. С. 1–9.
10. Коротаева К.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки небеременных женщин и лизофосфатидилхолина на эффективность активации М-холинорецепторов миокарда крысы // Вестник СПбГУ. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 3. С. 57–65.
11. Куншин А.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Трухина С.И., Дворянский С.А., Помаскина Т.В., Гуляева С.Ф., Костяев А.Н. Влияние сыворотки крови человека на М-холино- и α -, β -адренореактивность гладких мышц желудка крысы // Вестн. СПбГУ. Сер. 3. 2007. № 3. С. 40–53.
12. Морозова М.А. Роль нервных и гуморальных факторов в срочной регуляции бета-адренореактивности миомерии человека и животных // Автореф. дисс.... к.б.н. М.: МПГУ. 2000. 18 с.
13. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // Вестник СПбГУ. Серия 3 (биология). 2008. Вып. 1. С. 55–68.
14. Помаскин И.Н. Клинико-экспериментальная характеристика бета-адренорецепторного ингибирующего механизма у беременных и рожениц // Автореф. дисс. ... к.м.н. Омск: ОГМИ. 1990. 19 с.
15. Помаскин И.Н., Медведев Б.И., Циркин В.И., Захаров В.В. Эндогенный β -адреномиметик как компонент β -адренорецепторного ингибирующего механизма // Акуш. и гинек. 1989. № 6. С. 23–27.
16. Сазанова М.Л. Влияние сыворотки пуповинной крови человека на гладкие мышцы матки и сосудов пуповины // Автореф. дисс... к.б.н. Киров: КГМА. 2002. 17 с.
17. Самоделькина Е.О., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Адренореактивность гладких мышц аорты крысы и влияние на нее сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник СПбГУ. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 4. С. 84–98.
18. Сизова Е.Н. Физиологическая характеристика

- ка эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов и других гуморальных компонентов β -адренорецепторного ингибирующего механизма // Автореф. дис... к.б.н. М.: МПГУ. 1998. 16 с.
19. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Трухин А.Н. Наличие в крови и ликворе человека эндогенных модуляторов М-холинорецепторов // Вестник Поморского университета. Серия «Физиологические и психолого-педагогические науки». 2004. № 2 (6). С. 22–31.
20. Сизова Е.Н. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β -адрено- и М-холинореактивности и их участие в регуляции деятельности различных систем организма человека и животных // Автореф. дисс. ... д.б.н. М.: РУДН. 2005. 32 с.
21. Сухих Г.Т., Торшин И.Ю., Громова О.А., Юргель И.С., Галицкая С.А. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Часть 1. Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестинными рецепторами методами молекулярной механики // Проблемы репродукции. 2010. № 1. С. 14–23.
22. Трухин А.Н. Влияние эндогенных модуляторов бета-адрено- и М-холинорецепторов на хемореактивность миометрия, миокарда и вариабельность сердечного ритма // Автореф. дисс... к.б.н. Киров: КГМА. 2003. 20 с.
23. Туманова Т.В. Изучение природы эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов и других факторов, регулирующих сократимость и адренореактивность гладкой мускулатуры // Автореф. дисс. ...к.б.н. М.: МПГУ. 1998. 17 с.
24. Хлыбова С.В. Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений // Автореф. дисс... д.м.н. М.: РУДН. 2007. 32 с.
25. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров. 1997. 270 с.
26. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л., Неганова М.А., Братухина С.В., Сизова Е.Н., Шушканова Е.Г., Видякина Г.Я., Туманова Т.В. β -адреномиметический эффект сыворотки крови человека и животных // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 3. С. 88–96.
27. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные, β -адреномодулирующие и М-холинномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека // Доклады РАН. 2003. Т. 388. № 5. С. 704–707.
28. Циркин В.И., Демина Н.Л., Сизова Е.Н., Хлыбова С.В., Куншин А.А., Пенкина Ю.А., Кашин Р.Ю. Эндогенный активатор сократимости миоцитов и артериальная гипертензия // Вятский медицинский вестник. 2008. № 1. С. 55–66.
29. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Хлыбова С.В., Демина Н.Л. Содержание в сыворотке крови эндогенных модуляторов адренореактивности и эндогенного активатора сократимости миоцитов как отражение их участия в регуляции артериального давления // Вестник СПбГУ. Серия 3 (биология). 2008. Выпуск 2. С. 69–82.
30. Beta J., Szekeres-Bartho J., Skyfta E., Akolekar R., Nicolaidis K.H. Maternal serum progesterone-induced blocking factor at 11–13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery // Fetal Diagn Ther. 2011. Vol. 29. № 3. P. 197–200.
31. Check J., Szekeres-Bartho J., O'Shaughnessy A. Progesterone induced blocking factor seen in pregnancy lymphocytes soon after implantation // Am J Reprod Immunol. 1996. Vol. 35. № 3. P. 277–280.
32. Check J., Levin E., Bollendorf A., Locuniak J. Miscarriage in the first trimester according to the presence or absence of the progesterone-induced blocking factor at three to five weeks from conception in progesterone supplemented women // Clin Exp Obstet Gynecol. 2005. Vol. 32. № 1. P. 13–14.
33. Chun-Ying Ku, Dilyara A. Murtazina, Yoon-Sun Kim, Robert E. Garfield, Barbara M. Sanborn Changes in Rat Myometrial Plasma Membrane Protein Kinase A are Confined to Parturition // Reprod Sci. 2010. Vol. 17. № 7. P. 696–704.
34. Ermisch C., Markert U.R. [PIBF – Progesterone-Induced Blocking Factor] // Z Geburtshilfe Neonatol. 2011. Vol. 215. № 3. P. 93–97.
35. Flores A., Velasco J., Gallegos A., Mendoza F., Everardo P., Cruz M.-E., Domínguez R. Acute effects of unilateral sectioning the superior ovarian nerve of rats with unilateral ovariectomy on ovarian hormones (progesterone, testosterone and estradiol) levels vary during the estrous cycle // Reprod. Biol. Endocrinol., 2011. Vol. 9. № 34.
36. Fuchs A.-R. Hormonal control of miometrial function during pregnancy and parturition. NY. 1978. 70 p.
37. Hudić I., Fatusić Z. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion // J Perinat Med. 2009. Vol. 37. № 4. P. 338–342.
38. Kishikawa T. Alterations in the properties of the rat miometrium during gestation and post partum // Jap. J. Physiol. 1981. Vol. 31. № 4. P. 515–536.
39. Nilsson S., Fransson E., Brismar K. Relationship between serum progesterone concentrations and cardiovascular disease, diabetes, and mortality in elderly Swedish men and women: An 8-year prospective study // Gend. Med. 2009. Vol. 6. № 3. P. 433–443.
40. Polgár B., Nagy E., Mikó E., Varga P., Szekeres-Barthó J. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome // Biol Reprod. 2004. Vol. 71. № 5. P. 1699–1705.
41. Szekeres-Bartho J., Varga P., Pejtsik B. ELISA test for the detection of an immunological blocking factor in human pregnancy serum // J Reprod Immunol. 1989. Vol. 16. № 1. P. 19–29.
42. Szekeres-Bartho J., Faust Z., Varga P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes // Am J Reprod Immunol. 1995. Vol. 34. № 6. P. 342–348.
43. Szekeres-Bartho J., Polgar B., Kozma N., Miko E., Par G., Szereday L., Barakonyi A., Palkovics T., Papp O., Varga P. Progesterone-dependent immunomodulation // Chem Immunol Allergy. 2005. № 89. P. 118–125.

Сведения об авторах

Колчанова Ольга Владимировна – очный аспирант кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета (специальность 03.03.01 – физиология); e-mail: o.kolchanova@mail.ru.

Циркин Виктор Иванович – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, профессор кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета, e-mail: tsirkin@list.ru.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 613.63

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.В. Сапожникова,
О.Л. Игнатова, В.Н. Шевнин

МАТЕРИАЛЫ ПО ЕДИНОМУ ГИГИЕНИЧЕСКОМУ НОРМИРОВАНИЮ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ, КОМПЛЕКСНОМ, СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ

V.F. Trushkov, K.A. Perminov, V.V. Sapozhnikova,
O.L. Ignatova, V.N. Shevnin

MATERIALS ON UNITED HYGIENIC RATE SETTING IN COMBINED, COMPLEX, CONJUNCT INFLUENCE ON THE ORGANISM

*Кировская государственная
медицинская академия*

При выполнении исследований проводилось ортогональное планирование эксперимента. Представлено уравнение единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм. Представлены перспективы определения токсичности и методология единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

Ключевые слова: производство, излучение, воздействие, токсичность, опасность, норма.

Orthogonal planning of the experiment was carried out by fulfilment of the investigations. Equation of united hygienic rate setting in combined, complex, conjunct influence on the organism is presented. Prospects of determination of toxicity and methodology of united hygienic rate setting in combined, complex, conjunct influence on the organism are presented.

Key words: enterprise, irradiation, influence, toxicity, danger, norm.

В настоящее время на многих промышленных предприятиях встречаются массовые производственные операции, при выполнении которых имеется реальная опасность воздействия на организм разнообразных химических и физических факторов

производственной среды. Проявляется комбинированное действие многих химических веществ при поступлении одним путем, например, ингаляционно или перкутанно. Возможно комплексное действие химических соединений одновременно при поступлении в организм различными путями. Не исключается сочетанное действие химических соединений и физических факторов производственной среды, например, ультрафиолетового излучения в создании электронных схем в электронной и электротехнической промышленности. Проблема единого гигиенического нормирования является актуальной гигиенической проблемой, в разработке которой проводятся первоначальные исследования [3]. *Задачей настоящих исследований* явилась разработка методологии единого гигиенического нормирования химических соединений при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

Материалы и методы

С целью изучения комбинированного, комплексного, сочетанного воздействия факторов производственной среды проводились токсикологические исследования основных компонентов прогрессивных композиционных материалов: триэтиленгликоль диметакрилата (ТГМ-3), диметакрилат-бис-этиленгликоль фталата (МГФ-1). Опыты выполнялись на белых крысах при воздействии изучаемых соединений ингаляционным, перкутанном путем в пороговых и подпороговых уровнях, установленных ранее в ходе острых опытов. При этом подпороговые уровни воздействия по результатам предыдущих исследований составляли 1/5 пороговых величин. Численные данные о действующих производственных факторах представлены в таблице 1.

Дополнительно к действию исследуемых химических веществ проводилось изучение влияния ультрафиолетового излучения на пороговом и подпороговом уровне, соответственно, 6,48 Вт/м² и 1,29 Вт/м². При постановке экспериментальных исследований действия парных сочетаний веществ и ультрафиолетового излучения, оценке полученных результатов в проводимой работе, наряду с использованием метода ортогонального планирования факторного эксперимента, вводились дробные реплики, насыщенные факторные планы, учитывались материалы планирования эксперимента на диаграммах «состав-свойство» [1, 2]; использовались метод Гаусса, а также

Таблица № 1

Уровни порогового и подпорогового воздействия исследуемых химических факторов
производства печатных плат

Химическое вещество	Ингаляционно (мг/м ³)		Перкутанно (мг/см ²)	
	Пороговый уровень	Подпороговый уровень	Пороговый уровень	Подпороговый уровень
ТГМ-3	1315	263	6,25	1,25
МГФ-1	2180	436	7,60	1,52

методики его усовершенствования – импульсный, полиномиальный методы [6, 7]. Осуществлялось ортогональное планирование и проведение эксперимента, матрица которого представлена в таблице 2.

Для оценки комбинированного, комплексного, сочетанного воздействия на организм на основе анализа 108 веществ в проводимых ранее исследованиях [4, 5] с учетом среднесмертельных доз, кон-

Таблица № 2

Планирование экспериментальных исследований по изучению комбинированного, комплексного, сочетанного действия факторов производственной среды

Ингаляционное воздействие		Перкутанное воздействие		Ультрафиолетовое излучение	Изменение эффекта (y) в %	
ТГМ-3	МГФ-1	ТГМ-3	МГФ-1		ожидаемое	фактическое
Доля порогового воздействия						
X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅		
1	1	1	1	1		
0,2	1	1	1	0,2		
1	0,2	1	1	0,2		
0,2	0,2	1	1	1		
1	1	0,2	1	0,2		
0,2	1	0,2	1	1		
1	0,2	0,2	1	1		
0,2	0,2	0,2	1	0,2		
1	1	1	0,2	0,2		
0,2	1	1	0,2	1		
1	0,2	1	0,2	1		
0,2	0,2	1	0,2	0,2		
1	1	0,2	0,2	0,2		
0,2	1	0,2	0,2	0,2		
1	0,2	0,2	0,2	0,2		
0,2	0,2	0,2	0,2	0,2		

Экспериментальная матрица имеет вид:

1 1 1 1 1
0 1 1 1 0

0 0 0 0 1

Матрица является импульсной, где учитываются коэффициенты воздействий полинома вида:

$$b_1x_1^{имп} + b_2x_2^{имп} + b_3x_3^{имп} + b_4x_4^{имп} + b_5x_5^{имп} = y^{имп},$$

где: x^{имп.} – соответствующий фактор в импульсной матрице, y – результирующий эффект.

центраций, порогов острого действия, энтальпии химических соединений выделены 4 группы веществ и использованы соответствующие зависимости: зависимость № 1 – особо ядовитые вещества с высоким полярным эффектом соединений; зависимость № 2 – сильная ядовитые вещества с менее выраженным полярным эффектом; зависимость № 3 – среднеядовитые вещества с незначительным полярным эффектом за счет больших радикалов; зависимость № 4 – малоядовитые вещества, где полярный эффект почти отсутствует.

Таблица № 3

Коэффициенты импульсного полинома для описания воздействия веществ разных групп перкутанном, ингаляционным путем и УФ-излучения

Показатель	Группа № 1		Группа № 2		Группа № 3		Группа № 4		УФ-излучение
	Ингаляционно	Перкутанно	Ингаляционно	Перкутанно	Ингаляционно	Перкутанно	Ингаляционно	Перкутанно	
Фагоцитарное число	20,97	13,66	19,10	16,95	15,60	19,10	9,96	22,04	17,30
Фагоцитарный индекс	2,28	2,66	3,20	3,90	4,90	4,70	7,63	5,79	4,70
Истинная кислотность мочи	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80	10,80
Содержание гликогена в нейтрофилах крови	7,20	8,93	7,60	8,0	8,30	7,40	9,42	6,58	7,20
Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови	6,91	5,29	7,85	7,00	9,60	8,10	12,41	9,60	6,90
Активность цитохромоксидазы в нейтрофилах крови	8,83	2,37	9,00	5,45	9,30	8,80	9,78	13,37	8,50

Результаты и обсуждение

Для веществ каждой группы коэффициенты импульсного полинома по результатам проводимых острых опытов на животных с определением среднесмертельных доз (LD_{50}), среднесмертельных концентраций (LK_{50}), порогов острого действия (Lim_{ac}) имеют строго определенную величину (таблица 3).

В производственных условиях у работающих анализировались гематологические показатели и свойства мочи. Определены средние коэффициенты импульсного полинома для ингаляционного и перкутанного воздействия химических веществ, которые учтены в ходе гигиенического нормирования. Данные представлены в таблице 4.

Между данными острых опытов и хронического воздействия определены корреляционная связь и поправочные функции ($f(x)$). Изменения физиологических показателей организма представлены в виде $\Delta\phi_{хрон.} = \Delta\phi_{остр.} + f(x)$. Определены уровни параболической зависимости в действии веществ: $y = ax^2 + bx + c$.

Путем обработки на ЭВМ методом наименьших квадратов получены коэффициенты «а», «в» и «с» параболических зависимостей для всех показателей жизнедеятельности организма, исследованных в острых опытах на животных и при хроническом воздействии у работающих в условиях производства, и по ним вычислены поправочные функции $f(x)$.

Для большинства медико-биологических исследований достоверными считаются доверительные границы, установленные при вероятности безошибочного прогноза $P = 95\%$ и более. В экспериментальных исследованиях различия биологического эффекта в условиях опыта, по сравнению с контролем, менее 5, в том числе 4,99% следует считать недостоверными. Следовательно, на основании того, что безопасным является наличие биологического

эффекта и уровень воздействия до 5%, по сравнению с контролем, проводится и последующее гигиеническое нормирование многофакторных комплексов химических веществ. Изолированной нормой является норма при воздействии одного вещества в одном направлении. Она вычисляется следующим образом:

$$a_i \cdot x_i = 4,99\%,$$

где: a – коэффициент полинома, описывающий действие вещества в данном направлении (перкутанно, ингаляционно и т.п.).

$$x_i = \frac{C_i}{Lim_{ac.}}$$

где: C_i – концентрация вещества; $Lim_{ac.}$ – порог острого действия вещества.

На основании проведенных исследований выполнен расчет допустимых уровней веществ по уравнению единого гигиенического нормирования.

Пример расчета

Проводится изучение системы действующих факторов: триэтиленгликоль диметакрилат (ТГМ-3), диметакрилат-бис-этиленгликольфталата (МГФ-1) ингаляционно и перкутанно в сочетании с УФ-излучением в условиях производства.

Ставится задача: определить допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны ($C_{ингал.}^{МГФ-1}$). Определение по лимитирующему показателю: «активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови». Оба вещества относятся к третьей группе. Действует УФ-излучение. Коэффициенты импульсного полинома для веществ третьей группы: $a_{ингал.} = 9,6$; $a_{перкутан.} = 8,1$. Для УФ-излучения $a_{УФ} = 6,9$. Определяется поправочная функция для активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови. Уравнение полинома приобретает вид:

Таблица № 4

Коэффициенты a_i импульсного полинома

Действующий фактор	Показатели организма с учетом вида воздействия фактора									
	Фагоцитарное число		Фагоцитарный индекс		Содержание гликогена в нейтрофилах крови		Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови		Истинная кислотность мочи	
	ингаляционно	перкутанно	ингаляционно	перкутанно	ингаляционно	перкутанно	ингаляционно	перкутанно	ингаляционно	перкутанно
Ультрафиолетовое излучение	17,3		4,7		7,2		6,9		10,8	
Диметакрилат-бис-этиленгликоль фталат (МГФ-1)	15,6	16,5	5,2	6,4	7,6	7,6	9,6	10,5	10,8	10,8
Триэтиленгликоль диметакрилат (ТГМ-3)	15,7	18,3	4,9	4,7	8,0	6,5	9,6	7,9	28,6	10,8
Средний коэффициент для «средне-ядовитых» веществ	15,6	19,1	4,9	4,7	8,3	7,4	9,6	8,1	10,8	10,8
Средний коэффициент для «высокоядовитых» веществ	19,1	16,9	3,2	3,9	7,6	8,0	7,85	7,0	10,8	10,8

$$4,99 = 9,6x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан}} + 9,6x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан}} + 6,9x_{\text{УФО}} - 934,23(\Sigma x)^2 + 219,63(\Sigma x)$$

где: $\Sigma x = x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал}} + x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан}} + x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал}} + x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан}}$.

$$4,99 = 9,6 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + 9,6 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} + 6,9 \frac{d_{\text{УФО}}}{\text{Lim}_{\text{ас.}}^{\text{УФО}}} - 934,23 \left(\frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right)^2 + 219,63 \left(\frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right).$$

Вводя в уравнение все известные величины по данным острых опытов:

$$\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}} = 7,60 \text{ мг/см}^2; \text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}} = 2,18 \text{ мг/л}; \text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}} = 6,25 \text{ мг/см}^2;$$

$$\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}} = 1,31 \text{ мг/л}; \text{Lim}_{\text{ас.}}^{\text{УФО}} = 6,48 \text{ Вт/м}^2,$$

с учетом фактических уровней действующих производственных факторов:

$$C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}} = 2,91 \text{ мг/м}^3; C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}} = 0,012 \text{ мг/см}^2; C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}} = 0,015 \text{ мг/см}^2;$$

$$d_{\text{УФО}} = 0,009 \text{ Вт/м}^2,$$

проводится определение допустимой концентрации ($C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}$) в воздухе рабочей зоны путем решения уравнения математического анализа:

$$4,99 = 9,6 C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}} + 219,63 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} - 934,23 \left(\frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{ингал.}}} \right)^2 - 2934,23 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} \cdot \left(\frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right) + 9,6 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + 8,1 \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} - 934,23 \left(\frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right)^2 + 219,63 \left(\frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{ингал.}}} + \frac{C_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.МГФ-1}}^{\text{перкутан.}}} + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} \right) + \frac{C_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}}{\text{Lim}_{\text{ас.ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}}} - \frac{0,009}{6,48}$$

Определена $C_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}}$ на уровне 11,22 мг/м³. Таким образом, на основе импульсного полиномиального метода установлена недействующая допустимая концентрация диметакрилат-бис-этиленгликольфталата в воздухе рабочей зоны при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм на уровне 11,22 мг/м³. Эта концентрация близка к недействующему уровню, опре-

деляемому опытным путем (4,83 мг/м³), она является закономерно более низкой, чем при изолированном воздействии (26,5 мг/м³). По результатам исследований рекомендовано осуществлять определение допустимых уровней новых химических веществ в бинарных смесях и физических факторов в условиях производства по уравнению единого гигиенического нормирования:

$$9,6x_{\text{вещ.А}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{вещ.А}}^{\text{перкутан}} + 9,6x_{\text{вещ.Б}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{вещ.Б}}^{\text{перкутан}} + 6,9x_{\text{физич. возд-я}} - 934,23(\Sigma x_{\text{ингал}} + \Sigma x_{\text{перкутан}})^2 + 219,63(\Sigma x_{\text{ингал}} + \Sigma x_{\text{перкутан}}) = 4,99$$

Выводы

1. На основании ортогонального планирования эксперимента с применением импульсного полиномиального метода выполнены исследования по оценке комбинированного, комплексного, сочетанного действия химических веществ, определена взаимосвязь данных острой токсичности, порогов острого действия на лабораторных животных и результатов хронического воздействия на организм работающих в условиях производства.

2. Материалы проводимых исследований положены в основу единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

Список литературы

1. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1971. 82 с.
2. Пулькин С.П., Никольская М.Н., Дьячков Л.С. Вычислительная математика. М.: Просвещение, 1980. 126 с.
3. Трушков В.Ф., Перминов К.А., Сапожникова В.В., Игнатова О.Л. Определение взаимосвязи термодинамических свойств и параметров токсичности чистых химических веществ для единого гигиенического нормирования // Экология человека. 2012. № 3. С. 3–10.
4. Трушков В.Ф., Перминов К.А. Связь структуры и действия веществ. Уравнение единого гигиенического нормирования химических соединений. Palmarium

Academic Publishing, ISBN: 978-3-8473-9250-7. 2012. 288 с.

5. Трушков В.Ф., Перминов К.А. Клинико-гигиеническая апробация нормативов химических веществ и единого гигиенического нормирования при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм // Вятский медицинский вестник. 2011. № 2. С. 57–61.

6. Эберт К., Эдерер Х. Компьютеры. Применение в химии. М.: «Мир», 1978. 175–178 с.

7. H. Scheffé. The Simplex-Centroid Design for experiments with mixtures. I. Roy. Stat. Soc. Ser. B. 1963. 25. № 2. 235 p.

Сведения об авторах

Трушков Виктор Федорович – заведующий кафедрой гигиены, д.м.н., профессор ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: trushkov@kirovgma.ru, тел.: (8332) 37-48-70.

Перминов Константин Аркадиевич – старший преподаватель кафедры гигиены ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: perminov@kirovgma.ru.

Сапожникова Вера Викторовна – клинический интерн ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России.

Игнатова Оксана Леонидовна – аспирант кафедры гигиены ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России.

Шевнин Владимир Николаевич – директор оздоровительного центра NEWAYS.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 37.034+614.2

Л.Г. Сахарова¹, О.Е. Гвоздецкий², В.Е. Слотин¹

РАЗВИТИЕ ИДЕИ СОЦИАЛЬНОЙ СПРАВЕДЛИВОСТИ В РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЕ: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

L.G. Sakharova¹, O.E. Gwosdezki², W.E. Slotin¹

THE DEVELOPMENT OF THE IDEA OF SOCIAL JUSTICE IN RUSSIAN MEDICINE: HISTORY AND MODERN TIMES

¹Кировская государственная медицинская академия

²Арзамасская городская больница № 3

В данной статье рассматривается развитие идеи социальной справедливости в российской медицине.

Ключевые слова: социальная справедливость, принцип социальной справедливости, государственная политика в области здравоохранения.

The article is dedicated to the development of the social justice idea in Russian medicine.

Key words: social justice, the principle of social justice, health care state policy.

Понятие «социальная справедливость»

Справедливость не есть особая добродетель, отдельная от милосердия, а лишь прямое выражение общего нравственного принципа альтруизма, имеющего различные степени и формы своего применения, но всегда заключающего в себе идею справедливости.

Владимир Соловьев

Проблема реализации принципа социальной справедливости — одна из центральных проблем в медицине. Ориентация на соблюдение принципа социальной справедливости является частью духовно-нравственного и профессионального образа врача [1].

В России реализация принципа справедливости в медицине в большей степени зависела от медицинских работников и политики государства. Российские врачи ориентировались на классическую формулировку принципа справедливости Аристотеля, Гиппократа, И. Канта [2]. И. Кант ставит добродетель справедливости выше всех других добродетелей — всюду, где возникает ситуация неравных отношений между людьми.

Христианско-антропологическое направление, рассматривающее проблему социальной справедливости в медицине, представлено в трудах известного врача, философа и педагога второй половины XIX века Н.И. Пирогова.

Он дал философское обоснование таким аспектам справедливости в медицине, как справедливое

отношение к больному, социальная роль государства в организации здравоохранения, развитие общественного милосердия. Н.И. Пирогов затрагивал ее не только как теоретическую проблему медицины, но наполнял ее социальным смыслом, связывая с «общественным милосердием», которое «принадлежит к убеждениям новейшего времени, еще совсем не укоренившимся» [3]. Он придает этой проблеме практическое значение:

- как, сообразуясь с телесностью человека, решать вопросы организации его лечения;
- какие типы госпитальных сооружений наиболее оптимальны для массового лечения людей;
- какое значение имеет гигиена в жизни людей и в их лечении;
- как должна быть организована профилактика заболеваний.

Врач-философ предложил план совершенствования системы постройки госпиталей, считал необходимым увеличить расходы на административно-гигиенические меры для предотвращения болезней в массах, «скученных» в столицах и больших городах. Прогресс медицины Н.И. Пирогов видел в гигиене, в медицине предохранительной. Под широкопроводимыми гигиеническими мероприятиями он имел в виду и улучшение быта рабочего люда. Идеи врача получили продолжение в трудах его учеников и деятельности Пироговского общества в конце XX—начале XXI вв. С момента первого в 1885 г. до последнего в досоветский период чрезвычайного Пироговского съезда в апреле 1917 г. на них было заслушано и обсуждено 3299 докладов по многим проблемам клиники, профилактики, распространенности заболеваний и борьбе с ними. Узловой темой практически на всех съездах была проблема создания государственной системы здравоохранения с высшим врачебным представительством в виде самостоятельного Министерства здравоохранения. Единый врачебный закон, отражающий идею великого хирурга, появился в России лишь в 1857 году и с незначительными частными дополнениями просуществовал вплоть до октября 1917 года.

Либерально-революционные идеи справедливости в медицине представлены в трудах В.В. Вересаева и И.М. Сеченова. В.В. Вересаев отмечал: «И в Западной Европе массы врачей не находят себе дела, разумеется, вовсе не потому, что потребность общества во врачебной помощи вполне насыщена: и там, как у нас, для громадных слоев населения врачебная помощь представляет недоступную роскошь. Это просто частичное проявление тех поражающих противоречий, которые, как корни дуба в почву, прочно и глубоко проникают в самые основания нынешней жизни. Тысячи пудов хлеба и мяса гниют, не находя сбыта, а рядом тысячи людей умирают с голоду». Являясь сторонником «народничества», он подвергал критике «теорию малых дел» (работа врачей в отдаленных селах, деятельность по профилактике болезней на уровне отдельных населенных пунктов и др.).

В.В. Вересаев поддерживал идеи социал-демократов (В.И. Ленин) о государственном характере организации здравоохранения и внедрении принципа равного доступа к нему [4].

И.М. Сеченов, развивая идеи справедливости в медицине, опроверг теорию расизма. Он считал, что психическая деятельность человека, его умственный кругозор и уровень культурного развития определяются не той или иной расой, а теми условиями, в которых живет человек.

Философские идеи справедливости в медицине, позиция медицинского сообщества отчасти являлась основой государственной политики в области медицины в рамках либеральных реформ второй половины XIX в.

Именно в этот период в России принят Врачебный Устав – первый систематизированный документ, определявший правовое обеспечение здравоохранения в России. Существовало три редакции Врачебного Устава, датированные 1857, 1892 и 1905 гг. Вторая половина XIX века в России характеризуется развитием ряда социальных программ, направленных на поддержание и помощь бедным и нуждающимся. В организационно-правовом отношении системы здравоохранения это выразилось в появлении так называемой «приказной медицины», другое название которой – медицина приказов общественного призрения. Основное предназначение Приказов общественного призрения – создание новой системы помощи бедным и нуждающимся, которая объединила в себе учреждения общественного призрения и медицинской помощи. Важным обстоятельством была финансово-хозяйственная самостоятельность учреждений Приказов общественного призрения: при образовании каждый приказ получал определенную сумму денежных средств (15 тыс. руб.), которые могли быть использованы по надобности. Учитывая возможность получения доходов иными, не запрещенными законом способами, можно предположить, что лечебные учреждения, входящие в состав Приказов общественного призрения, существовали на принципах частичного самофинансирования.

Вводился контроль за деятельностью медицинских учреждений. Инспекторы врачебных управлений обязаны были несколько раз в год «обозревать больничные заведения». Инспекторы имели право также вникать не только непосредственно в медицинские, врачебные вопросы, но и в хозяйственные проблемы, от решения которых также зависело состояние здоровья призреваемых. Для управления больницами и решения лечебных, хозяйственных вопросов предусматривался штат смотрителей, надзирателей, разных приставников и служителей, а также медиков и фельдшеров.

Функцию социальной справедливости в медицине, в первую очередь, выполняли больницы, входящие в Приказ общественного призрения, в которых проходили лечение бесплатно бедные и неимущие и имущие больные за умеренную плату и при наличии свободных мест. Важную роль в развитии здравоохранения в России сыграли земские больницы, кото-

рые обеспечивали медицинскую помощь основной массе населения в сельской местности.

Подобный порядок практически полностью соответствует сегодняшней системе организации медицинской помощи в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения в части оказания платных услуг и бесплатной помощи в рамках Программы государственных гарантий бесплатной медицинской помощи гражданам РФ. По действующему законодательству РФ платные услуги могут оказываться только при выполнении гарантированного объема бесплатной помощи.

Таким образом, в XIX в. философские идеи справедливости в медицине находили поддержку в российском обществе, в медицинском сообществе и государственной политике в области здравоохранения. Ряд объективных и субъективных причин (большие масштабы территории, недостаточно развитая подготовка врачей, недостаточное финансирование медицины и др.) ориентировали на поиск новых теоретических и практических подходов к развитию здравоохранения в России.

Социально-философская идея справедливости в медицине в советское время (конец 1917–1991 гг.)

Философско-теоретической основой советского здравоохранения и медицины в СССР являлся марксистский подход, опирающийся на принцип справедливости в медицине «каждому по потребностям», диалектический метод изучения природы и общества и на материалистическую теорию познания.

Социально-философская концепция социальной справедливости в медицине в советский период была сформулирована в трудах В.И. Ленина:

– Ликвидация противоречий между общественно-экономическим строем и народным здоровьем: «Тысячи и десятки тысяч людей, трудящихся всю жизнь над созданием чужого богатства, гибнут от голодовок и от постоянного недоедания, умирают преждевременно от болезней, порождаемых отвратительными условиями труда, нищенской обстановкой жилищ, недостатком отдыха».

– Провозглашение ответственности государства за состояние здоровья народа и государственно-характера медицины: «Вопрос о борьбе в государственном масштабе с заболеваемостью, смертностью и антисанитарными условиями жизни широких масс населения».

– Равная доступность здравоохранения для всех граждан [5].

Практическая реализация идей справедливости в советской медицине осуществлялась благодаря теоретическим разработкам организации здравоохранения в СССР и практическому воплощению. Н.А. Семашко: «Каждый строй имеет свою медицину. Организация охраны здоровья принадлежит к тем идеологическим надстройкам, которые строятся на определенном социально-экономическом фундаменте и определяются им. Больше того: даже научная ме-

дицина испытывает на себе влияние этого социально-экономического фактора. Октябрьская революция, в корне изменившая социально-экономическую структуру общества в нашей стране, естественно, не могла не изменить в корне организацию и направление деятельности в области здравоохранения. Влияние советского строя сказалось не только в принципиальных установках, не только в системе организации и не только в направлении практических мероприятий; оно сказалось и в направлении научной медицинской мысли. Научное медицинское мышление, даже чисто клиническая медицина импрегнируются (пропитываются) социально-гигиеническим содержанием. Учение о болезни как социальном явлении, учет социальных и профессиональных факторов в развитии болезненных явлений, социальная профилактика и социальные методы лечения – все это, правда, медленно, но настойчиво проникает в область научной медицинской мысли. Не только профилактические дисциплины *par excellence* (гигиена и санитария, охрана материнства и младенчества, борьба с социальными болезнями и т. п.), но и чисто клинические дисциплины (гинекология и акушерство, внутренние, хирургические и особенно нервные болезни) – все это анализируется теперь все больше и больше с социально-профессиональной точки зрения» [6].

Уникальной попыткой приблизить и реализовать идеал справедливости как распределения благ, в данном случае медицинской помощи, «по потребностям», а не «по труду» явилась система государственного (народного) здравоохранения в СССР. 11 июля 1918 г. В.И. Ленин подписал декрет об организации Народного комиссариата здравоохранения, первого в мире государственного центра охраны здоровья.

VIII съезд РКП (б) в марте 1919 г. принял программу партии, в которой были определены задачи в области здравоохранения. Деятельность в области охраны народного здоровья РКП (б) предполагала проведение широких оздоровительных и санитарных мер, имеющих целью предупреждение развития заболеваний. Диктатура пролетариата позволила в краткие сроки провести в жизнь целый ряд оздоровительных и лечебных мероприятий, неосуществимых в рамках буржуазного общества: национализацию аптечного дела, крупных частнопредпринимательских лечебных учреждений, курортов, трудовую повинность медицинских рабочих сил.

В феврале 1919 года было ликвидировано сосуществование двух параллельных систем здравоохранения – «рабочей страховой медицины», подчиненной Народному комиссариату труда, и «советской медицины», созданной на основе земской и городской медицины и подчиненной Народному комиссариату здравоохранения.

В СССР охрана здоровья граждан осуществлялась «через общественные фонды», т.е. независимо от трудового вклада каждого. В советском здравоохранении достигнуто социальное равенство возможностей всех членов общества, равенство, которое ориентировано на принцип коммунистиче-

ского распределения по потребностям. Социально-философские идеи справедливости в здравоохранении были положены в основу советского законодательства.

Конституция СССР, принятая 5 декабря 1936 г., содержала ряд статей, относящихся непосредственно к здравоохранению. В разделе «Основные права и обязанности граждан» были закреплены права на бесплатную медицинскую помощь.

Конституция СССР, принятая сессией Верховного Совета СССР 7 октября 1977 г., гарантировала гражданам право на охрану здоровья, которое обеспечивалось бесплатной, квалифицированной помощью, оказываемой государственными учреждениями здравоохранения, расширением сети учреждений для лечения и укрепления здоровья граждан, проведением широких профилактических мероприятий, особой заботой о здоровье подрастающего поколения, развертыванием научных исследований, направленных на предупреждение и снижение заболеваемости.

Реализация принципа справедливости в медицине в советском варианте имела позитивные результаты. В постановлении Центрального Комитета Коммунистической партии Советского Союза и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему улучшению медицинского обслуживания и охраны здоровья населения СССР», принятом в январе 1960 г., было отмечено, что в результате неуклонного повышения уровня жизни народа, создания широкой сети медицинских учреждений, успешного развития медицинской науки и широкого распространения физической культуры достигнуто укрепление здоровья населения Советского Союза. За годы советской власти значительно уменьшилась заболеваемость среди населения, общая смертность снизилась более чем в 4 раза, детская смертность – почти в 7 раз. Средняя продолжительность жизни советских людей увеличилась более чем в 2 раза. В СССР ликвидированы такие инфекционные заболевания, как холера, чума, оспа, паразитарные тифы, приносившие бедствия народу.

Однако анализ исторического опыта организации здравоохранения в СССР показывает, что обеспечение бесплатной медицинской помощью всех советских граждан не было столь справедливым относительно объема медицинских услуг и их качества. Ведомственные «медсанчасти» отличались от районных, городских и сельских больниц. Среди элитных ведомственных клиник тоже была своя иерархия, которая строилась в соответствии с партийной и государственной иерархией бюрократии – чем выше положение в иерархии, тем выше качество медицинского обслуживания, тем полнее объем медицинской помощи.

Идеология справедливости в советской медицине не в полном объеме соответствовала практике организации здравоохранения.

Исторический пример реализации принципа справедливости в медицине в СССР показал возможность реализации идеи равенства и права на бесплатное здравоохранение на основе принципа «каждому

по потребности» в условиях превалирования государственной системы здравоохранения. Однако данный подход не совсем приемлем для современного общества, ориентирующегося на либеральные идеи и возможность лишь частичных гарантий социальной защиты граждан.

Современные философские идеи социальной справедливости в медицине

В Российской Федерации отмечается преемственность в развитии идеи социальной справедливости в медицине умеренно либерального плана. Идея справедливости рассматривается не только в социально-философском аспекте, но и в рамках нового этико-философского направления – биоэтики.

Современная идея справедливости в медицине развивается в трудах отечественных философов и биоэтиков Ф.Я. Иванюшкина, М.Н. Жаровой, И.В. Силуяновой, П.Д. Тищенко, Б.Г. Юдиной, а также в социально-политических трудах Т.А. Голиковой, В.В. Путина, Л.М. Рошала и др. И.В. Силуянова суть современной проблемы справедливости определяет следующим образом: «Преодоление неравенства – сложный и длительный процесс. В настоящее время нет страны, которая была бы окончательно удовлетворена состоянием своей системы здравоохранения. Практически в каждой стране осуществляется ее коррекция, ведутся преобразования, а порой и реформы. Не вызывает сомнений одна из основных задач этих преобразований – справедливость, т.е. равенство всех граждан в доступе к медицинской помощи высокого качества [7].

В трудах М.Н. Жаровой рассматривается справедливость в медицине с общефилософских и правовых позиций справедливости, основанных на равенстве права на жизнь всех людей, независимо от их национальности, социального положения и прочих факторов [8, с. 16, 19].

Особое значение имеет точка зрения российского медицинского сообщества, выраженная в документах философско-этического плана. В 1994 г. Ассамблеей врачей России был принят «Этический кодекс российского врача». В документе констатируется, что справедливое отношение к пациенту превращается в одну из основных моральных обязанностей врача.

Проблема справедливости в медицине становится одной из ключевых на современных российских медицинских форумах. По инициативе Отдела этики науки и технологии Сектора социальных и гуманитарных наук ЮНЕСКО 7–8 декабря 2005 г. в Московском гуманитарном университете была проведена конференция «Социальная справедливость в здравоохранении: биоэтика и права человека».

В итоговом документе и рекомендациях Конференции провозглашаются основные принципы деятельности государственных, международных, медицинских, общественных и иных учреждений в сфере медицины и здравоохранения:

1. Социальная справедливость в здравоохранении находит выражение в следующем:

– укрепление и охрана здоровья людей без ограничений, по каким бы то ни было признакам или индивидуальным характеристикам;

– обеспечение универсального доступа к качественной медицинской помощи;

– обеспечение справедливого доступа к медицинским, научным и техническим достижениям;

– обеспечение профилактических мер, направленных на предотвращение заболеваний, препятствующих реализации человеком своего потенциала.

Вопросы социальной справедливости должны найти свое место в национальных планах развития здравоохранения; их следует определять в связи с общими целями политики здравоохранения и политики социально-экономического и культурного развития.

2. Социальная справедливость в здравоохранении должна реализовываться исходя из следующих принципов:

– она должна основываться на потребности каждого человека иметь хорошее здоровье;

– первоочередное внимание должно быть уделено группам, находящимся в менее благоприятном положении с точки зрения обеспечения медицинской помощи;

– она должна полагаться на возможности и стремление всех людей к укреплению своего физического и духовного здоровья;

– она должна обеспечивать возможности для каждого члена общества реализовать свой потенциал в тех областях, которые представляются данному индивиду наиболее важными и ценными для него.

3. Органам государственной власти следует:

– признать требования социальной справедливости необходимым и специфическим компонентом всей системы здравоохранения;

– разработать и принять закон о биомедицинских исследованиях;

– создавать структуры, разрабатывать и осуществлять программы, отвечающие потребностям всех категорий населения, нуждающихся в медицинской помощи;

– обеспечивать равноправный доступ к квалифицированной медицинской помощи;

– принимать меры в целях содействия тому, чтобы программы здравоохранения были направлены на улучшение социального положения наиболее уязвимых групп;

– обеспечить правовые, экономические, организационные и информационные условия вовлечения институтов гражданского общества в выработку и реализацию политики в области здравоохранения.

4. Социальная справедливость в здравоохранении предполагает не только осуществление аффирмативных (поддерживающих) мер со стороны людей, принимающих решения, но и разнообразные формы активного участия людей, нуждающихся в медицинской помощи. Наличие основных прав, в том числе основополагающего права на достижение наивысших возможных стандартов здоровья, предполагает деятельность по реализации этих прав, в

том числе деятельность, направленную на их защиту путем создания добровольных объединений (ассоциаций) граждан.

Социально-философские идеи справедливости в медицине отражены в Федеральном Законе «Об основах охраны здоровья и прав граждан» (2011): «Охрана здоровья граждан (далее – охрана здоровья) – система мер политического, экономического, правового, социального, научного, медицинского, в том числе санитарно-противоэпидемического (профилактического) характера, осуществляемых органами государственной власти Российской Федерации, органами государственной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления, организациями, их должностными лицами и иными лицами, гражданами в целях профилактики заболеваний, сохранения и укрепления физического и психического здоровья каждого человека, поддержания его долголетней активной жизни, предоставления ему медицинской помощи [9].

Таким образом, современные подходы к справедливости в медицине ориентируются на либеральные идеи справедливости, основанные на соблюдении основных прав и свобод человека, преимущественном обеспечении принципа равенства, сохранении государственной роли в регулировании и поддержке здравоохранения.

Особенности современных управленческих подходов к реализации современных философских идей социальной справедливости в медицине

Современное понятие справедливости в медицине отражено в работе В.В. Путина «Строительство справедливости. Социальная справедливость для России» [10], где он определил основные управленческие подходы к реализации идей справедливости в медицине. В 2011 году была создана принципиально новая правовая база развития российского здравоохранения. Модернизация здравоохранения предполагает преобладание в реализации либеральных идей справедливости в медицине. В Федеральном Законе «Об основах охраны здоровья и прав граждан» (2011) отражено современное понимание справедливости в медицине:

– Мероприятия по охране здоровья должны проводиться на основе признания соблюдения прав граждан и в соответствии с общепризнанными принципами и нормами международного права.

– Государство обеспечивает гражданам охрану здоровья независимо от пола, расы, возраста, национальности, языка, наличия заболеваний, состояния происхождения, имущественного и должностного положения, места жительства, отношения к религии, убеждений, принадлежности к общественным объединениям и от других обстоятельств.

– Государство гарантирует защиту от любых форм дискриминации, обусловленной наличием у них каких-либо заболеваний [9].

Президентом Российской Федерации В.В. Путиным [10] определены основные направления но-

вых управленческих подходов к реализации новой доктрины реформирования здравоохранения и принципа справедливости в медицине: «С ее помощью четче и справедливее будут распределяться средства на финансирование медицины, а пациенты получат широкие возможности выбирать врача и лечебное учреждение. На полную реализацию возможностей, которую создает правовая база, уйдет несколько лет. В это время необходимо решить еще целый ряд проблем отечественного здравоохранения.

Первое. Пациенты не удовлетворены качеством медицинской услуг. В первую очередь это связано с квалификацией врачей и медсестер. Одновременно с обеспечением конкурентоспособной зарплаты медиков необходимо в течение ближайших 4 лет провести оценку уровня профессиональной квалификации врачей, причем сделать это в сочетании с обновлением программ повышения квалификации. Профессиональные ассоциации медиков должны сыграть решающую роль в такой оценке.

Второе. Немалые резервы повышения качества медицинского обслуживания связаны с улучшением его организации. В большинстве случаев амбулаторное лечение комфортнее для пациента и дешевле для государства. Недаром в экономически развитых странах его доля в составе медицинской помощи намного выше, чем у нас.

Но, улучшая и развивая амбулаторное лечение, мы должны учитывать, что его эффективность зависит от применяемых медикаментов. Нужна продуманная дорожная карта развития лекарственного обеспечения. Иначе мы просто потратимся на подарок зарубежной фарминдустрии.

Мы уже приняли программу развития отечественной фармацевтической промышленности, производства медицинской техники, направив на эти цели большие средства – больше 120 миллиардов рублей. Теперь надо принять меры по организации рынка такой продукции, системе информирования потребителей. Последним должны заниматься врачи, их профессиональные сообщества, а не сами производители лекарств и оборудования.

Третье. Необходимо повысить ответственность каждого человека за состояние своего здоровья. Иначе никаких денег не хватит. Сегодня в России 80% людей не занимаются физкультурой или спортом, 65% регулярно употребляют крепкие спиртные напитки или курят, 60% проходят медобследования только в случае болезни. При этом большинство опрошенных уверены, что следят за своим здоровьем!

Четвертое. Охрана здоровья – это прежде всего предотвращение заболеваний, и ключевую роль здесь имеет формирование здорового образа жизни. Мы будем создавать условия для бесплатных занятий физкультурой по месту жительства и на работе, настойчиво и жестко бороться с распространением наркотиков, принимать меры, нацеленные на снижение потребления алкоголя и табака.

5. Учреждениям системы здравоохранения в целях обеспечения социальной справедливости рекомендуется:

– полностью использовать для выполнения всех поставленных целей существующую материальную базу здравоохранения и создавать новую там, где она отсутствует;

– делать необходимые капиталовложения в развитие системы здравоохранения: в подготовку врачей, младшего и среднего медицинского персонала, преподавателей медицинских учебных заведений, организаторов и инструкторов;

– содействовать разработке стратегии и методов развития системы здравоохранения;

– обеспечивать справедливое вознаграждение труда медицинских работников;

– устранять экономические и социальные препятствия на пути к получению качественной медицинской помощи.

Таким образом, мы можем увидеть, что необходимым условием для проведения эффективной политики в области охраны здоровья является организация деятельности, направленной на выявление нужд, потребностей и интересов прямых реципиентов этой политики. Важно обеспечить их полноправное участие в разработке и реализации этой политики, выражающееся в различных формах партнерства государства и общества в области охраны здоровья <...> 10].

Заключение

Одной из важнейших проблем, возникающих в медицине и здравоохранении на всем протяжении существования человечества и в настоящее время, является проблема справедливости.

Вопросы справедливости касаются не только медиков, но и каждого человека, поэтому их обсуждение является необходимым для каждого из нас.

В настоящее время сформированы общие философские подходы к понятию справедливость, однако продолжается дискуссия по уточнению этого понятия в связи с инновационными процессами в различных сферах жизни общества. Философские идеи справедливости в медицине закреплены в международном законодательстве и законах различных стран. Прежде всего, прослеживается связь с необходимостью реализации основных прав и свобод человека при оказании медицинской помощи.

Сложно определить эффективность новых подходов к реализации в современной России принципа справедливости в медицине (реализация принципа равенства в доступности медицинской помощи, доступности качественной медицинской помощи и др.) в силу социально-демографических причин (обширность территории, недостаточная обеспеченность квалифицированным медицинским персоналом медицинских учреждений, проблема обеспечения современным медицинским оборудованием, нехватка финансовых ресурсов и др.).

Таким образом, идея социальной справедливости в медицине является ведущей в процессе современной модернизации здравоохранения в Российской

Федерации. По мнению российских политиков (Т.А. Голикова, Д.А. Медведев, В.В. Путин и др.), потребуются несколько лет для реализации поставленных задач на основе новых подходов к принятию управленческих решений в процессе модернизации российской медицины.

Список литературы

1. Сахарова Л.Г., Сахаров В.А. Взаимосвязь духовно-нравственного и поликультурного воспитания студенческой молодежи [Текст] // Среднее профессиональное образование. 2011. № 11. С. 11–12; Сахарова Л.Г., Поляков А.Г. Формирование у студентов-медиков культуры межконфессиональных отношений [Текст] // Среднее профессиональное образование. 2011. № 11. С.15–16.

2. Аристотель. Никомахова этика [Текст] / Аристотель. М.: Эксмо-Пресс, 1997. 452 с.; Гиппократ [Текст] / Гиппократ / <http://nevrolog.narod.ru/gip.html>; Семашко Н.А. Очерки по теории организации советского здравоохранения: принципиальные основы советского здравоохранения [Текст]. М.: Изд-во Академии наук РСФСР. 1947. С. 102; Шамилева Р.Э. Проблема справедливости в философии Дж. Роулса [Текст] / Философия и общество. 2008. № 2 (5).

3. Пирогов Н.И. Собр. соч.: в 8 т. М. 1962. Т. 8. 394 с.

4. Вересаев В.В. Записки врача. М.: Медис. 2010. 362 с.

5. Ленин В.И. Полн. собр. соч. [Текст] / В.И. Ленин. М.: Изд-во политической литературы. 1967. С. 14, 78.

6. Семашко Н.А. Очерки по теории организации советского здравоохранения: принципиальные основы советского здравоохранения [Текст]. М.: Изд-во Академии наук РСФСР. 1947. С. 34, 97, 108.

7. Силюянова И.В. Этика врачевания. Современная медицина и Православие. [Текст] / И.В. Силюянова. М.: Московское подворье Св. Троицкой Сергиевой Лавры. 2001. 450 с.

8. Жарова М.Н. Принципы биоэтики и модели взаимодействия медицинских работников с пациентами [Текст] / М.Н. Жарова // Релга. 2012. № 6. С. 16, 19; Степанов К.С., Сахарова Л.Г. Клубные объединения молодежи как инновационная форма студенческого самоуправления // Среднее профессиональное образование. 2012. № 4. С. 51–52.

9. Федеральный Закон «Об основах охраны здоровья и прав граждан» [Текст] // <http://www.rg.ru/2011/11/23/zdorovie-dok.html>.

10. Путин В.В. Строительство справедливости. Социальная справедливость для России (статья В. Путина в «Комсомольской правде») [Текст] / В.В. Путин / Комсомольская правда. 2012. 13 февраля // <http://kp.ru/daily/3759/2807793/>.

Сведения об авторах

Сахарова Людмила Геннадьевна – кандидат исторических наук, доцент кафедры социальных наук ГБОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России; тел.: (8-8332) 67-06-04; e-mail: vas701@rambler.ru.

Гвоздецкий Олег Евгеньевич – соискатель, врач 1-й категории, ГБУЗ НО Арзамасская городская больница № 3; тел.: (8-83147)-3-05-16; e-mail: vestvgu@rambler.ru.

Слотин Владимир Евгеньевич – кандидат исторических наук, старший преподаватель кафедры социальных наук ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России; тел.: 67-06-04; e-mail: cosiology @ rambler.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник» является ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Журнал издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций под № ПИ 77-12-440 от 19.04.2002 г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам высших медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность выхода журнала составляет четыре раза в год.

Журнал предназначен как для научно-медицинской общестественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения.

«Вятский медицинский вестник» адресован не только профессионалам, но будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других вузов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Помимо этого журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, медицинской психологии, социологии, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения.

1. Редакция ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в «Вятский медицинский вестник», должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». Статьи, не отвечающие «Единым требованиям...», по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

3. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете или CD-диске с распечаткой на бумажном носителе в одном экземпляре, оформленной согласно пп. 2, 4 и 6–8.

4. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь направление, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа (с визой руководителя или уполномоченного лица с экспертным заключением о возможности опубликования). В случае, если статья написана единственным автором и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, необходима виза от научного руководителя или заве-

дующего кафедрой. Всем авторам надлежит подписать экземпляр статьи, расшифровав Ф.И.О. Ставя свои подписи под статьей, авторы передают права на издание рукописи редакции журнала.

5. Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

6. Авторам просим придерживаться следующих правил:

а) рукопись печатайте через один интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор Microsoft Word 97, 2000 или XP шрифт Times New Roman размером 14, стиль «обычный», подзаголовки выделяйте жирным шрифтом, ключевые слова в тексте – курсивом;

б) заголовок статьи оформляйте следующим образом в строгом порядке:

– УДК (выравнивание к правому краю);
– инициалы и фамилии авторов (выравнивание по центру);

– название статьи (целиком заглавными буквами, без точек, выравнивание по центру);

– сокращенное название учреждения, где выполнялась работа (курсивом, выравнивание по центру) – пример: *Кировская государственная медицинская академия*;

в) текст статьи должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций до 15 страниц, оригинальных – до 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы;

г) список литературы оформляйте в соответствии с требованиями п. 8;

д) после списка литературы обязательны (на русском и английском языке) инициалы и фамилии авторов, полное название статьи, название организации, резюме статьи размером 150–200 знаков и ключевые слова;

е) на последней странице файла необходимо предоставить сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, место работы, должность, почтовый адрес, номер телефона и e-mail);

ж) все разделы статьи тщательно выверите, на дискете или CD-диске запишите только конечную версию рукописи;

з) дайте файлу понятное название (по фамилии первого автора), укажите на наклейке дискеты или упаковке CD-диска название файла.

7. Библиографическое описание литературных источников в списке литературы приводится в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 – 2008 «Библиографическая ссылка». В тексте статьи цифровые ссылки на литературные источники даются в строгом соответствии со

списком литературы (в алфавитном порядке) и заключаются в квадратные скобки. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 60 источников. Выполнение перечисленных требований и следование приведенным ниже примерам оформления пристатейного списка исключит вмешательство редакции журнала в авторский оригинал и сократит срок опубликования рукописи.

Примеры библиографического описания источников в списке литературы:

а) Книга одного автора:

1. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. М.: Изд-во Дом МСП, 2001. 1120 с.

2. *Скулачев В.П.* Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.

б) Книга двух, трех авторов:

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.

2. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

в) Книга четырех и более авторов:

1. Основы научных исследований: Учебник для вузов / В.И. Крутов [и др.]. – М.: Высшая школа, 1989. 400 с.

2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. Челябинск, 2000. 167 с.

г) Статьи из книг, журналов, сборников:

1. *Лантева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. 2007. № 3. С. 28–32.

2. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н.* Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. Пущино, 2001. С. 19–20.

3. *Трифонов О.Ю., Хазанов В.А.* Регулятор энергетического обмена «Кардиоохит» в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. С. 114–119.

д) Иностранные издания:

1. *Lin M.T., Beal M.F.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature. 2006. Vol. 443. P. 787–795.

2. *Pengelly A., Bone K.* The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Wallingford: Allen & Unwin, 2004. 184 p.

е) Диссертации, авторефераты:

1. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

ж) Ссылки на электронные ресурсы:

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/whr/2008/whr08_ru.pdf (Дата обращения: 15.05.2009).

2. *Иванова А.Е.* Проблемы смертности в регионах Центрального федерального округа // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. [Электронный

ресурс]. № 2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/> (Дата обращения: 19.09.2009).

8. В качестве иллюстраций к статье принимаются черно-белые фотографии (в исключительных случаях цветные) в электронном виде (формат tiff или jpeg с разрешением до 600 dpi), включенные в файл статьи как целый внедренный объект. Графический материал в виде диаграмм и графиков должен быть подготовлен для черно-белой печати, серые и черные заливки следует заменить на косую, перекрестную или иную штриховку. Все буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими. Нумерация рисунков последовательная в соответствии с порядком упоминания в тексте. Крупные таблицы, графики и рисунки должны быть оформлены в виде приложения к основному тексту.

9. В конце рукописи должны присутствовать следующие пункты:

Ваша подпись и текст: Этой подписью я даю согласие на обработку редакцией журнала «Вятский медицинский вестник» своих персональных данных, то есть совершение, в том числе, следующих действий: обработку (включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, обезличивание, блокирование, уничтожение персональных данных), при этом общее описание вышеуказанных способов обработки данных приведено в ФЗ № 152 от 27.07.2006 г., а также на распространение персональных данных третьим лицам, использование персональных данных в случаях, установленных нормативными документами вышестоящих органов и законодательством.

Ваша подпись и текст: Этой подписью я даю свое согласие на внесение стилистических правок в моей рукописи редакцией журнала «Вятский медицинский вестник».

10. Журнал выдается бесплатно первым трем авторам, если таковые указаны.

Рукописи направляйте по адресу: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, Кировская государственная медицинская академия, редакция журнала «Вятский медицинский вестник», заведующему редакцией М.О. Колпащикову.

На страницах журнала допускается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.
1/1 210*280мм (А4)	2500
1/2	2000
1/4	1000
1/8	500
1/16	250
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см

Мнение редакции и авторов может не совпадать.

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Печать офсетная. Усл.п.л. 9,3. Тираж 200. Заказ 528.
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.
www.printkirov.ru