

# ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

## № 2 (54), 2017

ISSN-2220-7880

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с марта 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 2(54), 2017

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2017

Главный редактор  
Заместитель главного редактора  
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор И.В. Шешунов  
д.м.н., доцент Н.К. Мазина  
к.б.н. Л.К. Ковалева

**Редакционная коллегия:** В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Ю.В. Кислицын, д.м.н., профессор; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; В.А. Кудрявцев, к.ф.н., доцент; С.А. Куковякин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; М.П. Разин, д.м.н., профессор; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; П.И. Цапок, д.м.н., профессор.

**Редакционный совет:** Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор, (Россия); В.П. Адашкевич, д.м.н., профессор, (Белоруссия); Д. Бани, д.м.н., профессор, (Италия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Колосов, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор, (Россия); В.Н. Олисова, д.м.н., профессор, (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор, (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор, (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор, (Италия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор, (Германия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН, (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор, (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор, (Узбекистан).

**Редакция журнала:**

Заведующий редакцией  
Переводчики  
Технический редактор

Е.И. Рыкова  
Т.Б. Агалакова, Н.В. Огородникова  
О.М. Садыкова

**Учредитель:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

В журнале «Вятский медицинский вестник» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, результаты оригинальных исследований, отражающие достижения в современной медицинской науке. Материалы, публикуемые в журнале, предназначены для широкого круга читателей: преподавателей и студентов медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. Журнал рекомендован для читателей старше 16 лет.

Авторы несут ответственность за достоверность публикуемых материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

**Адрес редакции, издателя:** 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 37-45-80; 37-57-16; 32-24-49. Факс: (8332) 64-07-34

**Электронная почта:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

**Интернет-страница издания:** <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте:

[www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) по ссылке: <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

**Объем данных:** 4.5 МБ

**Комплектация:** 1 CD

**Дата подписания к использованию:** 20.06.2017.

**Тираж:** 150

**Минимальные системные требования:**

- операционная система Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- процессор Intel Pentium 133 МГц и выше (или совместимый аналог)
- 64 МБ оперативной памяти
- CD-ROM - устройство
- Adobe Acrobat Reader 6.0 и выше

Editor-in-chief  
Deputy chief editor  
Executive editor

I.V. Sheshunov, MD, DMSci, professor  
N.K. Mazina, MD, DMSci, associate professor  
L.K. Kovaleva, PhD in Biological Sciences

**Editorial team:**

V.A. Bakhtin, MD, DMSci, professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci, professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci, professor; S.A. Dvoryanskiy, MD, DMSci, professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci, professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci, professor; Yu.V. Kislitsyn, MD, DMSci, professor; A.G. Kislichko, MD, DMSci, professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci, professor; V.A. Kudryavtsev, PhD in Physics, associate professor; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci, professor; B.A. Petrov, MD, DMSci, professor; M.P. Razin, MD, DMSci, professor; O.V. Solovyev, MD, DMSci, professor; P.I. Tsapok, MD, DMSci, professor.

**Editorial board:** T.G. Abdullin, MD, DMSci, professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci, professor (Belarus); D. Bani, professor (Italy); G.A. Zaitseva, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Kolosov, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci, professor (Russia); V.N. Olisova, MD, DMSci, professor, (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, MD, DMSci, professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci, professor, (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci, professor (Italy); T. Ruzichka, MD, DMSci, professor (Germany); A.V. Uspenskiy correspondent member of RAS (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci, professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci, professor (Uzbekistan).

**Newsletter staff:**

Managing editor  
Translators  
Editor

E.I. Rykova  
T.B. Agalakova, N.V. Ogorodnikova  
O.M. Sadykova

**Founder:** Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia)

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № III 77-12440 from 19. 04. 2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru).

Publication index in unit catalogue "Russian Press": 70579

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Authors are responsible for the accuracy of the published materials. Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

**Postal address of Publisher and Editorial office:** 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34

**E-mail:** [kgmu\\_vmv\\_redakcia@mail.ru](mailto:kgmu_vmv_redakcia@mail.ru); [kf39@kirovgma.ru](mailto:kf39@kirovgma.ru)

Web version of the newsletter: <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website [www.kirovgma.ru](http://www.kirovgma.ru) by <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

**System requirements:**

- Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- Intel Pentium 133 or above
- 64 Mb RAM
- CD-ROM drive
- Adobe Acrobat Reader 6.0 or above

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА</b> .....	<b>4</b>
Аксельров М.А., Емельянова В.А., Разин М.П., Сергиенко Т.В., Супрунец С.Н., Аксельров А.М., Киселева Н.В., Анохина И.Г. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИИ НЕДОНОШЕННЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ, СТРАДАЮЩИМ НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ.....	4
Борщук Е.Л., Чупров А.Д., Лосицкий А.О. АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ПАТОЛОГИИ ХРУСТАЛИКА В ОРЕНБУРГСКОМ ФИЛИАЛЕ ФГАУ МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМ. АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА ЗА 2011–2015 ГГ. ....	7
Чичерина Е.Н., Пинегина Ю.В. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ОПЕРАЦИИ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ РОССИЙСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА</b> .....	<b>19</b>
Виноградов А.А., Павлов А.В., Андреева И.В., Жеребятьева С.Р., Бахарев И.В. ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ НАДГЛАЗНИЧНОГО КРАЯ НА СТРОЕНИЕ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ .....	19
Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Овчинников В.В., Игнатьев С.В., Ярыгин Д.Н., Парамонов И.В. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTNFR, MTR, MTRR С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН .....	24
Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D С НЕКОТОРЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛОВЕКА.....	30
Саввин В.Н., Короткова О.Л., Шишкин Г.П. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОДХОДОВ ТЕРМОДИНАМИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЖИВОЙ СИСТЕМЫ.....	40
Циркин В.И., Хлыбова С.В., Сизова Е.Н. ЭНДОГЕННЫЕ МОДУЛЯТОРЫ БЕТА- И АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И Н <sub>1</sub> -ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. Часть 2 (обзор литературы) .....	44
<b>ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА</b> .....	<b>54</b>
Баянова Н.А., Борщук Е.Л., Смирнова С.А. ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ УЧАСТКОВЫХ ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ .....	54
Губина А.Е. СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ .....	58
Зыков В.В., Мальцев А.Е. СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА САМОУБИЙСТВ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ .....	62
Лагоша Р.Ю., Дворянский С.А., Яговкина Н.В. СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (обзор литературы).....	67
Луценко Е.В. РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....	73
Сунгурова Е.А., Чиркова И.А. СИСТЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ .....	77
Частоедова И.А., Мухачева Е.А. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РАЗЛИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ .....	80
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b> .....	<b>85</b>
Синбухова Е.В., Кравчук А.Д., Чобулов С.А. ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТА НА ЭТАПЕ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ.....	85
<b>СТОМАТОЛОГИЯ</b> .....	<b>88</b>
Данилова М.А., Бронников В.А., Залазаева Е.А. ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ И РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ .....	88
Калиниченко Ю.А., Колесник К.А., Сиротченко Т.А. ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСЪЕМНОЙ АППАРАТУРЫ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА.....	92
<b>АНОНС УЧЕБНИКА «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»</b> , авторы: Разин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А., Стрелков Н.С., Жидовинов А.А. ....	<b>97</b>

## CONTENTS

<b>CLINICAL MEDICINE</b> .....	4
Aksel'rov M.A., Emelyanova V.A., Razin M.P., Sergienko T.V., Suprunec S.N., Aksel'rov A.M., Kiseleva N.V., Anohina I.G. FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC DIAGNOSTICS WITH THE UNEMPLOYED NEWBORN TESTED NECROTISING ENTERHEROLITE.....	4
Borshchuk E.L., Chuprov A.D., Lositskiy A.O. ANALYSIS OF SOME SIGNIFICANT CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WHO UNDERWENT TREATMENT FOR LENS PATHOLOGY IN ORENBURG BRANCH OF S. FYODOROV EYE MICROSURGERY FEDERAL STATE INSTITUTION IN 2011–2015.....	7
Chicherina E.N., Pinegina Yu.V. FACTORS AFFECTING THE OUTCOMES OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE RUSSIAN SCIENTIFIC WORKS.....	13
<b>EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS</b> .....	19
Vinogradov A.A., Pavlov A.V., Andreeva I.V., Zherybat'yeva S.R., Bakharev I.V. INFLUENCE OF SUPRAORBITAL RIM FORM ON THE STRUCTURE OF FRONTAL SINUS.....	19
Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaitseva G.A., Ovchinnikov V.V., Ignatiev S.V., Yarygin D.N., Paramonov I.V. ASSOCIATION OF GENES POLYMORPHISM F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR WITH IMPAIRMENTS OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN.....	24
Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. ASSOCIATIONS BETWEEN POLYMORPHISMS OF VITAMIN D SYSTEM GENES AND DIFFERENT DISEASES .....	30
Savvin V.N., Korotkova O.L., Shishkin G.P. THE USE OF THERMODYNAMICS APPROACHES IN THE LIVING SYSTEM STATE ESTIMATION .....	40
Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Sizova E.N. ENDOGENOUS MODULATORS OF BETA- AND ALPHA-ADRENERGIC RECEPTORS AND H <sub>1</sub> -HISTAMINE RECEPTORS AS COMPONENTS OF THE HUMORAL ARM OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (review of literature; part 2) .....	44
<b>PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE</b> .....	54
Bayanova N.A., Borschuk E.L., Smirnova S.A. PRIMARY CARE DOCTORS' LIFESTYLE FEATURES .....	54
Gubina A.E. SEASONAL DYNAMICS OF IMMUNOGRAM INDICATORS AND HORMONAL STATUS IN GIRLS WITH DIFFERENT PHYSICAL ACTIVITY IN THE NATURAL AND CLIMATIC CONDITIONS OF THE MIDDLE OB .....	58
Zykov V.V., Maltsev A.E. FORENSIC EVALUATION OF CHRONOLOGICAL RISK FACTORS FOR SUICIDES IN KIROV REGION....	63
Lagosha R.Yu., Dvoryansky S.A., Yagovkina N.V. SOCIAL RISK FACTORS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS (literature review) .....	67
Lutsenko E.V. DEVELOPMENT OF MEDICAL INFORMATION TECHNOLOGIES IN THE RUSSIAN FEDERATION.....	73
Sungurova E.A., Chirkova I.A. SYSTEM OF THE ASSESSMENT OF QUALITY MEDICAL CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION.....	77
Chastoedova I.A., Muhacheva E.A. A COMPARATIVE ANALYSIS OF EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME MANIFESTATIONS AMONG MEDICAL NURSES OF VARIOUS SPECIALISATIONS .....	80
<b>CLINICAL CASE</b> .....	85
Sinbukhova E.V., Kravchuk A.D., Chobulov S.A. EMOTIONAL STATE OF THE PATIENT AT THE STAGE OF RECONSTRUCTIVE SURGERY .....	85
<b>DENTISTRY</b> .....	88
Danilova M.A., Bronnikov V.A., Zalazaeva E.A. THE INFLUENCE OF PRENATAL RISK FACTORS ON THE FORMATION OF DENTAL AND SPEECH DISORDERS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PARALYSIS .....	88
Kalinichenko Yu.A., Kolesnik K.A., Sirotchenko T.A. FEATURES OF IMMUNE REACTIONS IN ADOLESCENTS WITH DIGESTIVE TRACT PATHOLOGY AND TREATMENT BY FIXED CURATIVE ORTHODONTIC APPLIANCES .....	92
<b>ANNOUNCEMENT OF THE NEW TEXTBOOK «PEDIATRIC SURGERY»</b> , authors: Razin M.P., Minaev S.V., Turabov I.A., Strelkov N.S., Zhidovinov A.A. ....	97

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.348-002-053.32-072.1

## ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИИ НЕДОНОШЕННЫМ НОВОРОЖДЕННЫМ, СТРАДАЮЩИМ НЕКРОТИЗИРУЮЩИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ

<sup>1,2</sup>Аксельров М.А., <sup>2</sup>Емельянова В.А., <sup>3</sup>Разин М.П., <sup>2</sup>Сергиенко Т.В., <sup>1,2</sup>Супрунец С.Н., <sup>1</sup>Аксельров А.М., <sup>2</sup>Киселева Н.В., <sup>2</sup>Анохина И.Г.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Тюмень, Россия (625023, ул. Одесская, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень, Россия (625039, ул. Мельникайте, 75), e-mail: oria@yandex.ru

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

## FIRST EXPERIENCE OF LAPAROSCOPIC DIAGNOSTICS WITH THE UNEMPLOYED NEWBORN TESTED NECROTISING ENTERHEROLITE

<sup>1,2</sup>Aksel'rov M.A., <sup>2</sup>Emelyanova V.A., <sup>3</sup>Razin M.P., <sup>2</sup>Sergienko T.V., <sup>1,2</sup>Suprunec S.N., <sup>1</sup>Aksel'rov A.M., <sup>2</sup>Kiseleva N.V., <sup>2</sup>Anohina I.G.

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia (625023, Odesskaya Street, 54), e-mail: akselerov@mail.ru

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia (625039, Mel'nikayte Street, 75), e-mail: oria@yandex.ru

<sup>3</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: mprazin@yandex.ru

В статье описываются результаты лечения недоношенных детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК), которым с лечебно-диагностической целью выполнялась лапароскопия. С августа 2016-го по январь 2017 г. под наблюдением находилось 5 недоношенных детей (мальчиков – 3; девочек – 2) с установленным и прогрессирующим НЭК (классификация Walsh, Kliegman, 1986), в отношении которых как метод оперативного лечения была применена лапароскопия. Средний гестационный возраст составил 28,6 недели, средняя масса тела при рождении составила 1132 грамма. В некоторых случаях у глубоко недоношенных детей некротические изменения и перфорации кишечника протекают нетипично. Традиционная диагностика порой занимает много времени. У глубоко недоношенных детей некротические изменения в брюшной полости и даже перфорация стенки кишки не всегда могут быть своевременно диагностированы. Лапароскопия позволяет осмотреть и санировать брюшную полость, а при невозможности закончить операцию скопически возможно выполнение конверсии с использованием мини-лапаротомии. Данный подход нов в нашей клинике, но, тем не менее, мы считаем его прогрессивным и требующим дальнейшего использования и совершенствования.

Ключевые слова: недоношенные дети, некротизирующий энтероколит, лапароскопия.

The results of treatment for necrotizing enterocolitis in premature children are described in the article. The children had laparoscopy done for diagnosis. 5 premature children (3 boys and 2 girls) with confirmed and progressive necrotizing enterocolitis (Walsh and Kliegman classification, 1986) were under medical supervision from August 2016 to January 2017 after laparoscopy performed as an operative treatment method. Average gestational age was 28,6 days, average weight on birth was 1132 grams. Necrotic changes and intestinal perforations in some cases were atypical in severely premature children. Traditional diagnosis takes a lot of time sometimes. Necrotic changes in the abdominal cavity and even intestinal wall perforation in severely premature children are not always subject to be diagnosed in proper time. Laparoscopy allows to examine and to sanify the abdominal cavity; if it is not possible to complete the operation endoscopically conversion to mini-laparotomy can be performed. This approach is new in our clinic, however we consider it progressive and requiring further implication and improvement.

Key words: prematurity, necrotizing enterocolitis, laparoscopy.

### Введение

Современные достижения в перинатологии позволяют осуществлять выхаживание недоношенных детей с очень низкой массой тела, что способствует значительному учащению заболеваемости некротизирующим энтероколитом [4, 6].

Механизмами, запускающими процесс, являются ишемия и циркуляторные нарушения в кишке на фоне стрессовых ситуаций, вызывающих у новорож-

денных централизацию кровообращения или локальное нарушение мезентериального кровотока, в результате чего нарушается барьерная функция слизистой кишечной трубки, происходят интрамуральная транслокация микроорганизмов, изъязвление слизистой, коагуляционный некроз и перфорация кишечной стенки. Возникновение деструктивных изменений со стороны кишки неизбежно требует оперативного лечения. Описаны различные подходы к решению хирургической

проблемы: ушивание перфораций, резекция кишки с анастомозом, выведение кишечных стом. Несмотря на большой спектр предложенных вмешательств, улучшение качества шовного материала, оптимизацию анестезиолого-реанимационного пособия, результаты лечения осложненных форм заболевания остаются неутешительными. Летальность, даже в ведущих клиниках, держится на уровне 30–40%, а при обширном поражении достигает 80–100% [2–5].

Цель: улучшить результаты лечения недоношенных, маловесных детей с НЭК путем внедрения лечебно-диагностической лапароскопии.

### Материал и методы

С августа 2016-го по январь 2017 г. под нашим наблюдением находилось 5 (мальчиков – 3; девочек – 2) недоношенных детей с установленным и прогрессирующим НЭК (классификация Walsh, Kliegman, 1986), в отношении которых как метод оперативного лечения была применена лапароскопия.

Все матери больных во время беременности страдали тяжелым гестозом, хронической плацентарной недостаточностью с клинической картиной угрожающего выкидыша. Все дети в период внутриутробного развития, в процессе рождения или в первые дни жизни подвергались влиянию различных факторов, обусловивших гипоксию. Факт внутриутробного инфицирования также установлен во всех случаях. Средний гестационный возраст составил 28,6 (с 26 по 31) недели. Средняя масса тела при рождении составила 1132 (от 870 до 1670) грамма.

Некроз и перфорации в кишечнике у детей возникали в период от 3 до 17 суток, в среднем на 11-й день после рождения. У трех детей при установке диагноза отмечалось выраженное повышение внутрибрюшного давления. С целью снижения интраабдоминальной гипертензии им на этапе перинатального центра (перед транспортировкой) проводились пункция и дренирование брюшной полости [1].

В наш стационар больные поступали в тяжелом состоянии, обусловленном клиникой энтеральной недостаточности, синдромом внутрибрюшного напряжения, водно-электролитными нарушениями различной степени выраженности, проявлениями ДВС-синдрома. Предоперационная подготовка занимала от 3 до 5 часов и была направлена на стабилизацию гемодинамики, нормализацию гемостаза (перели-

вание СЗП и/или тромбоконцентрата). Критериями готовности ребенка к лапароскопии считали стабильные показатели артериального давления, частоты пульса, уровень тромбоцитов не ниже 50 тыс. в 1 мкл.

Ребенок укладывался на спину. Хирург и ассистент располагались слева от больного, операционная сестра у ножного конца стола, анестезиолог в голове, монитор справа от ребенка. Операция проводилась под эндотрахеальным наркозом с миорелаксацией. Первый троакар 3 мм заводили (при ранее выполненном лапароцентезе) через место стояния дренажной трубки, остальным детям пункционно по нижней умбиликальной складке. Углекислый газ инсуфлировали под давлением 5 мм рт. ст. со скоростью потока 1–2 л/мин. После введения оптической системы 3 мм, 30 г проводили ревизию брюшной полости. При необходимости вводили дополнительные троакары 3 мм для инструментов.

### Результаты и их обсуждение

У одного пациента при лапароскопии во всех отделах брюшной полости обнаружен светлый желтый выпот. Имелся незначительный налет фибрина в правом боковом канале. Петли тонкой кишки были гиперемированы, однако участков некроза не обнаружено. Выполнена санация брюшной полости асептическим раствором. В послеоперационном периоде данный пациент получал терапию согласно протоколу (голодная пауза до восстановления пассажа по ЖКТ, антибактериальная терапия, парентеральное питание). Явления некротизирующего энтероколита купированы.

У двух детей при лапароскопической ревизии во всех отделах брюшной полости наблюдалось большое количество мутного выпота с фибрином. В одном случае (ребенок А) петля подвздошной кишки протяженностью около 7 см гиперемирована, имеются участки грязно-серого цвета. Выполнена мини-лапаротомия в правой подвздошной области. В рану выведена пораженная петля кишки. Выполнена резекция некротически измененного участка (примерно 7–10 см). Дистальная граница резекции 10 см до купола слепой кишки. Брюшная полость промыта физиологическим раствором. Операция закончена формированием 2-концевой энтеростомы (рис. 1–4).



Рис. 1. Ребенок А. перед операцией

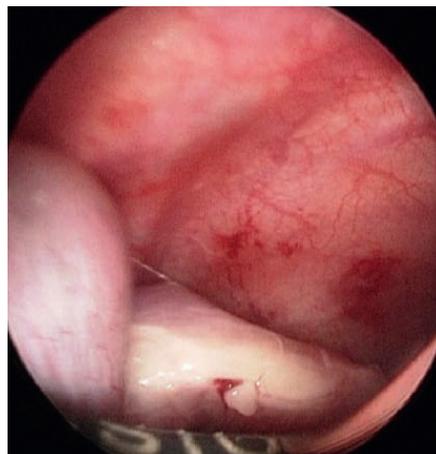


Рис. 2. Ребенок А. – лапароскопия. Пораженная петля подвздошной кишки, виден налет фибрина



Рис. 3. Ребенок А. – пораженная петля подвздошной кишки выведена из брюшной полости через мини-доступ



Рис. 4. Ребенок А. – вид после окончания операции

Послеоперационный период протекал тяжело за счет сопутствующей патологии (открытый артериальный проток, легочная недостаточность недоношенного). На фоне проводимой терапии купировалась интоксикация, нормализовались гемодинамика, кислотно-щелочное состояние. Пассаж по ЖКТ восстановился на 4-е сутки послеоперационного периода. Стабилизация пациента позволила через 30 дней выполнить видеоассистированное снятие энтеростома.

Пациенту сформирован энтеро-энтероанастомоз. Во втором случае обнаружена перфорация сигмовидной кишки. Также выполнена мини-лапаротомия, но в левой подвздошной области. В рану выведена пораженная петля кишки, которая экстраабдоминально резецирована (около 5 см), операция закончена формированием концевой колостомы. Послеоперационный период протекал без осложнений.

У двух новорожденных при лапароскопии во всех отделах брюшной полости обнаружено большое количество калового выпота. Выраженные изменения кишечника не позволили провести лапароскопическую ревизию щадяще, проведена конверсия. Одному из этих детей после резекции пораженного участка тонкой кишки сформирован первичный анастомоз, второму наложена двойная раздельная энтеростомы. Через 10 дней, в связи с эвентрацией кишки через кожный дефект, ребенок был взят на ревизию. Внешне патологический процесс в стенке кишки купировался, и ребенку был сформирован прямой межкишечный анастомоз. Послеоперационный период протекал благополучно. На 3-и сутки восстановился пассаж по ЖКТ. Начато энтеральное питание с расширением объема по принятому протоколу.

### Заключение

У глубоко недоношенных детей некротические изменения в брюшной полости и даже перфорация стенки кишки не всегда могут быть своевременно диагностированы. Лапароскопия позволяет осмотреть и санировать брюшную полость, а при невозможности закончить операцию скопически возможно выполнение конверсии с использованием мини-лапаротомии. Данный подход нов в нашей клинике, но, тем не менее, мы считаем его прогрессивным и требуем дальнейшего совершенствования и использования.

### Список литературы

1. Аксельров М.А., Емельянова В.А., Сергиенко Т.В. Хирургическая проблема неонатального периода – прогрессирующий некротизирующий энтероко-

лит – и пути ее преодоления // Вятский медицинский вестник. 2015. № 2. С. 17–20.

2. Аксельров М.А., Иванов В.В., Аксельров А.М., Сергиенко Т.В., Супрунец С.Н., Киселева Н.В. Этапное лечение осложненных форм прогрессирующего некротического энтероколита у новорожденных // Медицинская наука и образование Урала. 2010. № 4. Т. 64. С. 101–105.

3. Караваева С.А. Хирургическое лечение некротического энтероколита: автореф. ... дис. докт. мед. наук. СПб., 2002. 42 с.

4. Разин М.П., Минаев С.В., Скобелев В.А., Стрелков Н.С. Неотложная хирургия детского возраста: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 328 с.

5. Разумовский А.Ю., Мокрушина О.Г. Эндоскопические операции у новорожденных – М.: Медицинское информационное агентство, 2015. С. 217–231.

6. Bolissety S., Lui K., Oei J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis // Acta Paediatr. 2000. Vol. 89. № 10. P. 1226–1230.

### References

1. Aksel'rov M.A., Yemelyanova V.A., Sergienko T.V. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik – Medical Newsletter of Vyatka*, 2015, № 2, pp. 17–20.

2. Aksel'rov M.A., Ivanov V.V., Aksel'rov A.M., Sergienko T.V., Suprunec S.N., Kiseleva N.V. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala – Medical science and education of Ural*, 2010, № 4, vol. 64, pp. 101–105.

3. Karavaeva S.A. *Khirurgicheskoe lechenie nekroticheskogo enterokolita* [Surgical treatment of necrotizing enterocolitis] (PhD Thesis). St. Petersburg, 2002, 42 p.

4. Razin M.P., Minaev S.V., Skobelev V.A., Strelkov N.S. *Neotlozhnaya khirurgiya detskogo vozrasta: uchebnoe posobie* [Emergency surgery in children: the textbook], Moscow: GEOTAR-Media, 2015, 328 p.

5. Razumovskiy A.Yu., Mokrushina O.G. *Endokhirurgicheskie operatsii u novorozhdennykh* [Endosurgical operations in newborns]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015, pp. 217–231.

6. Bolissety S., Lui K., Oei J. A regional study of underlying congenital diseases in term neonates with necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*, 2000, vol. 89, № 10, pp. 1226–1230.

## **АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ПАТОЛОГИИ ХРУСТАЛИКА В ОРЕНБУРГСКОМ ФИЛИАЛЕ ФГАУ МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА» ИМ. АКАДЕМИКА С.Н. ФЕДОРОВА ЗА 2011–2015 ГГ.**

<sup>1</sup>Борищук Е.Л., <sup>2</sup>Чупров А.Д., <sup>2</sup>Лосицкий А.О.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: be@nm.ru

<sup>2</sup>Оренбургский филиал ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, Оренбург, Россия (460047, г. Оренбург, ул. Салмышская, 17), e-mail: nauka@ofmntk.ru

## **ANALYSIS OF SOME SIGNIFICANT CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WHO UNDERWENT TREATMENT FOR LENS PATHOLOGY IN ORENBURG BRANCH OF S. FYODOROV EYE MICROSURGERY FEDERAL STATE INSTITUTION IN 2011–2015**

<sup>1</sup>Borshchuk E.L., <sup>2</sup>Chuprov A.D., <sup>2</sup>Lositskiy A.O.

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya Street, 6), e-mail: be@nm.ru

<sup>2</sup>Orenburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg, Russia (460047, Orenburg, Salmyshskaya Street, 17), e-mail: nauka@ofmntk.ru

**Цель исследования:** провести оценку управляемых факторов риска развития хирургических осложнений у пациентов, получивших оперативное лечение по поводу катаракты в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» за 2011–2015 гг., и клинически значимых характеристик исходного состояния пациентов для достижения наименьшего количества операционных и послеоперационных осложнений.

В данное исследование включены пациенты, достигшие возраста 18 лет, получившие лечение в Оренбургском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в 2011–2015 гг. Перечислены и описаны параметры, характеризующие лечебный процесс, относящиеся к управляемым факторам развития риска осложнений (метод оперативного пособия; анестезиологическое сопровождение; операционные осложнения; послеоперационные осложнения), а также факторы, на которые медицинская организация не может оказать влияния (возраст пациента; диагноз основного заболевания; диагноз сопутствующего заболевания).

Всего за 5 лет проведено 23855 операций. Минимальный возраст пациента составил 18,07 года, максимальный – 95,54. Факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ была выполнена в 98,86% случаев (23583 операции). Операционные осложнения произошли в 169 случаях (0,71%), 23686 операций (99,29%) прошли без операционных осложнений. В 97,09% случаев (23162 операции) послеоперационных осложнений (управляемый фактор) не возникло.

Воздействуя на управляемые факторы и прогнозируя факторы, на которые медицинская организация не может оказать влияние, учреждение может значительно увеличить эффективность лечебного процесса: снизить количество осложнений, сократить издержки.

**Ключевые слова:** хирургия, офтальмология, катаракта, ультразвуковая факоэмульсификация, осложнения, качество.

**Purpose.** To evaluate the modifiable risk factors for surgical complications in patients who underwent surgical treatment for cataract in Orenburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in 2011–2015, and clinically significant characteristics of initial state of the patients in order to achieve the lowest number of operative and postoperative complications.

All the patients over 18 years who underwent treatment in Orenburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution in 2011–2015 took part in the research. The modifiable risk factors for complications, such as surgery method; anesthetic support; surgical complications; postoperative complications, are described. The factors, which can't be modified, include patient's age; diagnosis of primary disease; diagnosis of concomitant disease.

23855 surgeries were conducted in our Institution for 5 years. The minimum age of the patients was 18,07 years old, the maximum one was 95,54. Phacoemulsification with IOL implantation was performed in 98,86% of the cases (23583 surgeries). Surgical complications occurred in 169 cases (0,71%) and 23686 (99,29%) surgeries didn't have any complications. 97,09% of the cases (23162 surgeries) didn't have any postoperative complications (modifiable factors). Health care institution can influence the modifiable factors and prevent the nonmodifiable ones, hence significantly increasing the efficiency of treatment.

**Key words:** surgery, ophthalmology, cataract, ultrasound phacoemulsification, complications, quality.

«Золотым» стандартом лечения катаракты на современном этапе является ультразвуковая экстракция мутного хрусталика через самогерметизирующийся тоннельный доступ с имплантацией мягкой интраокулярной линзы [3].

Значимым аспектом организации современной медицинской помощи является прогноз и планирование деятельности медицинской организации. При хирургии катаракты затраты на оказание медицинской помощи зависят от наличия осложнений: операционных, послеоперационных.

К факторам, влияющим на наличие осложнений при хирургии катаракты, относятся:

1. Управляемые факторы:
  - А) оснащение клиники;
  - Б) навыки медицинского персонала;
  - В) наличие расходных материалов;
  - Г) наличие медикаментов [6].
2. Факторы, на которые медицинская организация не может оказать влияния:
  - А) возраст пациента;
  - Б) наличие соматической патологии [1];
  - В) наличие сопутствующей патологии органа зрения [4].

Для снижения количества осложнений современной медицинской организации необходимо прогнозировать наличие в планируемом периоде факторов, оказать влияние на которые (избежать которых) она не в состоянии [2]. Совокупность данных факторов в нашей статье мы называем клинически значимыми характеристиками пациентов.

К клинически значимым характеристикам пациентов при анализе данных, влияющих на процесс организации медицинской помощи при катаракте, мы относим остроту зрения с коррекцией после операции с документацией причины низкой остроты зрения (менее 0,4).

Цель исследования – провести оценку управляемых факторов риска развития хирургических осложнений у пациентов, получивших оперативное лечение по поводу катаракты в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» за 2011–2015 гг., и клинически значимых характеристик исходного состояния пациентов для достижения наименьшего количества операционных и послеоперационных осложнений.

### Материал и методы

В данное исследование включены все пациенты, достигшие возраста 18 лет, получившие лечение в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова в 2011–2015 гг.

Перечислены и описаны параметры, характеризующие лечебный процесс, относящиеся к управляемым факторам развития риска осложнений:

- метод оперативного пособия;
- операционные осложнения;
- послеоперационные осложнения.

Факторы, на которые медицинская организация не может оказать влияния:

- возраст пациента;
- диагноз основного заболевания;
- диагноз сопутствующего заболевания.

### Результаты и их обсуждение

Всего за 5 лет методом ультразвуковой экстракции катаракты проведено 23855 операций.

Минимальный возраст пациента данного исследования составил 18,07 года, максимальный – 95,54, средний возраст – 69 лет. Среднее значение, медиана и мода данных возраста близки друг другу, распределение можем считать нормальным с незначительной асимметрией (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

**Статистическое описание характеристик возраста пациентов, получивших оперативное лечение – удаление хрусталика по поводу катаракты, в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова**

Характеристика возраста	Описание
Среднее	69,02174186
Медиана	71,46027397
Мода	73,69315068
Асимметричность	-0,926982452
Минимум	18,07671233
Максимум	95,54794521
Счет	23855

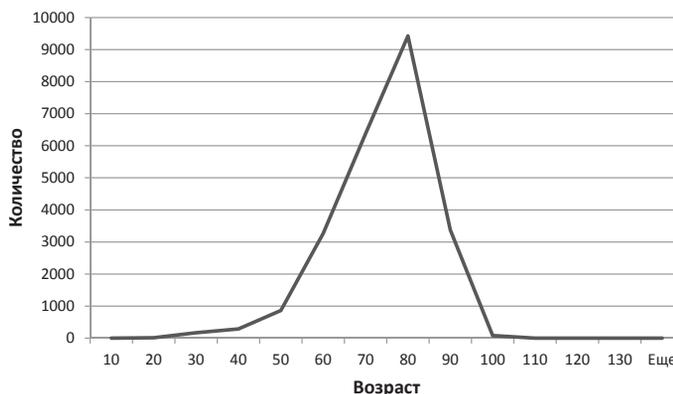


Рис. 1. Гистограмма возраста пациентов, оперированных методом удаления хрусталика

Мужчинам было проведено 9199 операций (38%), женщинам – 14656 (62%). Значительное отличие количества женщин в выборке по отношению к количеству мужчин связано со средним возрастом оперативного лечения – 69 лет, тогда как средняя продолжительность жизни у мужчин в России – 59,1 года, женщин – 73 года [5].

Большая часть – 9999 операций (41,92%) – была проведена по поводу осложненной катаракты, 38,75% (9244 операции) по поводу старческой ядерной катаракты, 883 (3,7%) по поводу начальной старческой катаракты, 349 (1,46%) по поводу травматической катаракты, 52 (0,22%) по поводу врожденной катаракты (табл. 2).

Таблица 2

#### Распределение операций в зависимости от диагнозов

Вид катаракты	Кол-во операций	Процентное соотношение
Осложненная катаракта	9999	41,92%
Старческая ядерная катаракта	9244	38,75%
Другие старческие катаракты	2258	9,47%
Начальная старческая катаракта	883	3,70%
Старческая морганиева катаракта	576	2,41%
Травматическая катаракта	349	1,46%
Другая уточненная катаракта	333	1,40%
Прочее	115	0,48%
Врожденная катаракта	52	0,22%
Вывих хрусталика	29	0,12%
Детская, юношеская и пресенильная катаракта	17	0,07%
<b>ИТОГО</b>	<b>23855</b>	<b>100,00%</b>

Большое процентное соотношение осложненной катаракты по отношению к старческой ядерной катаракте обусловлено спецификой рассматриваемого медицинского учреждения – федеральное государственное учреждение является учреждением 3 уровня, оказывающим медицинскую помощь одномоментно жителям нескольких регионов: Оренбургской области, Республики Башкортостан, Челябинской области, Республики Казахстан (Западно-Казахстанская область, Актюбинская область, Атырауская область, Мангистауская область).

Оперативное пособие «Удаление мутного хрусталика» выполнялось несколькими методами: факоемульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ была выполнена в 98,86% случаев (23582 операции), интракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ – в 0,58% (138 операций), экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ – в 0,27% (64 операции), 71 операция (0,3% случаев) выполнена другими методами, в том числе в виде комбинаций с другими оперативными пособиями (табл. 3).

Таблица 3

#### Распределение методов оперативного пособия

Наименование операции	Кол-во	Доля
Факоемульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ	23582	98,86%
Интракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ	138	0,58%
Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ	64	0,27%
Факоемульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ + Антиглаукоматозная операция	35	0,15%
Факоемульсификация катаракты без имплантации ИОЛ	29	0,12%
Факоемульсификация катаракты с имплантацией двух ИОЛ	4	0,02%
Факоемульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ + Антиглаукоматозная операция	3	0,01%
<b>Общий итог</b>	<b>23855</b>	<b>100,00%</b>

Имплантация ИОЛ проходила в зависимости от метода и выбора имплантируемой интраокулярной линзы: в 40 случаях (0,15%) был выполнен доступ с помощью микроножа фиксированного размера

1,8 мм, в 21896 случаях (94,7%) разрез был выполнен кератомом фиксированным размером 2,2 мм, 449 оперативных пособия (4,77%) выполнены с имплантацией жесткой ИОЛ, разрез микроножом фиксиро-

ванного размера 5,2 мм, в остальных случаях был выполнен корнеосклеральный разрез алмазным керамическим типом «Соха» в меридиане с 9 до 3 ч.

Во всех случаях проводился анализ операционных и послеоперационных осложнений. Операцион-

ные осложнения мы относим к управляемому фактору развития осложнений при хирургии хрусталика. Осложнения произошли в 169 случаях (0,71%), 23686 операций (99,29%) прошли без операционных осложнений (табл. 4).

Таблица 4

## Операционные осложнения

Наименование осложнения	Количество	Частота встречаемости
Дислокация ИОЛ в стекловидное тело	1	0,004%
Измельчение передней камеры	1	0,004%
Повреждение ИОЛ	1	0,004%
Повреждение хрусталика	1	0,004%
Потеря стекловидного тела через зрачок	1	0,004%
Технические сложности с операционным оборудованием	1	0,004%
Прочие осложнения	2	0,008%
Экспульсивная геморрагия	3	0,013%
Повреждение радужки	25	0,105%
Разрыв капсулы хрусталика	133	0,549%
Без осложнений	23686	99,292%
<b>Общий итог</b>	<b>23855</b>	<b>100,000%</b>

Послеоперационные осложнения мы относим к управляемому фактору развития осложнений при хирургии хрусталика. В 97,09% случаев (23162

операции) послеоперационных осложнений не возникло, распределение остальных представлено в таблице 5.

Таблица 5

## Распределение ранних послеоперационных осложнений

Наименование	Количество	Частота встречаемости
Гемофтальм	1	0,004%
Зрачковая пленка	1	0,004%
ИОЛ в задней камере	1	0,004%
Остатки хруст. масс, плавающие в стекловидном теле	1	0,004%
Разрыв сетчатки	1	0,004%
Увеит	1	0,004%
ИОЛ в стекловидном теле	2	0,008%
Развитие передних синехий	2	0,008%
Эндофтальмит	2	0,008%
Повышение ВГД	3	0,013%
Гифема	4	0,017%
Децентрация ИОЛ	4	0,017%
Оперированный астигматизм	4	0,017%
Иридоциклит	12	0,050%
Остатки хрусталиковых масс	13	0,054%
Отслойка сосудистой оболочки	22	0,092%
Прочие осложнения	46	0,193%
Отек роговицы	218	0,914%

Десцemetит	355	1,488%
Без осложнений	23162	97,095%
<b>Общий итог</b>	<b>23855</b>	<b>100,000%</b>

Средняя острота зрения с коррекцией после операции составила 0,73, при минимальном значении – 0, максимальном – 1,6 (табл. 6, рис. 2).

Таблица 6

**Статистическое описание остроты зрения с коррекцией после операции – удаление хрусталика по поводу катаракты**

Характеристика возраста	Описание
Среднее	0,732117
Медиана	0,8
Мода	1
Интервал	1,6
Минимум	0
Максимум	1,6
Счет	23855

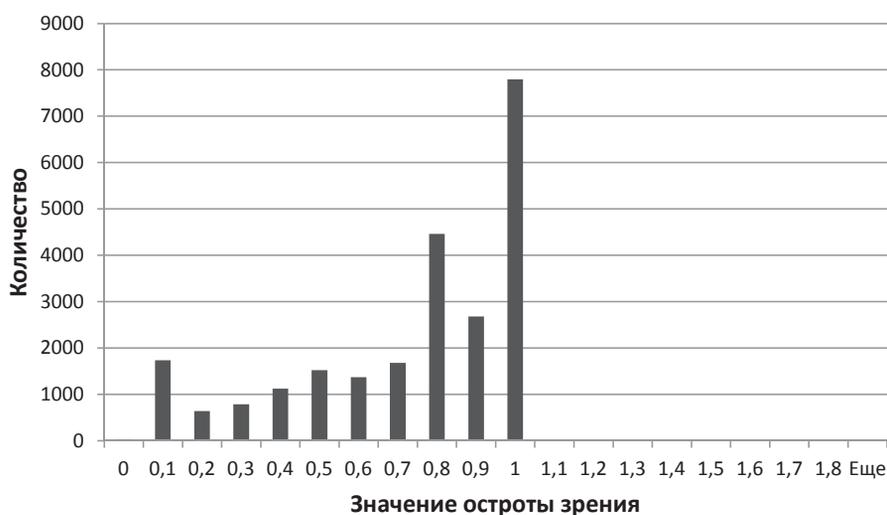


Рис. 2. Количество пациентов, имеющих максимальную корригированную остроту зрения более 0

В случаях остроты зрения с коррекцией менее 0,4 проводился анализ причины (табл. 7).

Всего при 3197 клинических случаях при выписке пациенты имели остроту зрения на оперированном глазу менее 0,4 (13,4% от всех случаев), в случае остроты

зрения более 0,4 в информационную систему клиники ставился код «БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ», наиболее частой причиной низкой остроты зрения является макулодистрофия (1115 случаев, 4,67% от всех случаев), глаукомная оптиконейропатия – 542 случая (2,27%).

Таблица 7

**Анализ причины низкой остроты зрения (VISUS с максимальной коррекцией <0,4) после хирургии хрусталика за 2011–2015 гг.**

Наименование	Количество	Частота
Вторичная катаракта	1	0,004%
Послеоперационный астигматизм	1	0,004%
Пигментная дегенерация сетчатки	23	0,096%
Фиброз капсулы	26	0,109%
ЭЭД	30	0,126%
Деструкция стекловидного тела	44	0,184%

Помутнение роговицы	55	0,231%
Травматическая ретинопатия	55	0,231%
Миопическая дегенерация сетчатки	212	0,889%
Атрофия зрительного нерва	228	0,956%
Ретинопатия диабетическая	237	0,994%
Амблиопия	261	1,094%
Старая отслойка	367	1,538%
3 стадия глаукомы	542	2,272%
Макулодистрофия	1115	4,674%
Без осложнений	20658	86,598%
<b>Общий итог</b>	<b>23855</b>	<b>100,000%</b>

### Выводы

Описание параметров лечебного процесса, относящихся к управляемым факторам риска развития осложнений и некоторых клинически значимых характеристик пациентов, при проведении хирургического лечения по поводу катаракты в Оренбургском филиале ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза» за 2011–2015 гг. имеет важное значение в управлении медицинской организацией. Воздействуя на управляемые факторы и прогнозируя факторы, на которые медицинская организация не может оказать влияние, учреждение может значительно увеличить эффективность лечебного процесса: снизить количество осложнений, сократить издержки.

### Список литературы

1. Грачева А.С. О комплексном подходе к оказанию медицинской и социальной помощи пожилым людям // Вестник Росздравнадзора. 2011. № 1. С. 4–11.
2. Узенёва А.Н., Канюков В.Н., Багирова Г.Г., Мецеракова Г.Ф. Динамика показателей артериального давления и гидродинамики глаза у пациентов с артериальной гипертензией при хирургическом лечении глаукомы на фоне применения препарата эналаприл // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 93–95.
3. Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В. Модифицированный корнеосклеральный доступ при факоэмульсификации катаракты // Вестник Оренбургского государственного университета. 2014. № 12 (173). С. 205–207.
4. Николашин С.И., Фабрикантов О.Л. Опти-

мальные сроки хирургии катаракты на глазах с первичной глаукомой // Вестник Тамбовского государственного университета. 2013. № 1. С. 258–261.

5. Федеральная служба государственной статистики. Центральная база статистических данных [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi?pl=241500> (дата обращения 11.01.2017).

6. Чупров А.Д., Подыниогина Б.В., Зорин Л.М. Влияние интраоперационного анестезиологического пособия на возникновение осложнений в ходе факоэмульсификации катаракты // Вятский медицинский вестник. 2005. № 2. С. 31–33.

### References

1. Gracheva A.S. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2011, № 1, pp. 4–11.
2. Uzeneva A.N., Kanyukov V.N., Bagirova G.G., Meshcheryakova G.F. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, 2012, № 1, pp. 93–95.
3. Malov V.M., Eroshevskaja E.B., Malov I.V. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2014, № 12 (173), pp. 205–207.
4. Nikolashin S.I., Fabrikantov O.L. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, № 1, pp. 258–261.
5. *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. Tsentral'naya baza statisticheskikh dannykh* [Federal State Statistics Service. The central statistical database] Available at: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi?pl=241500> (accessed 11.01.2017).
6. Chuprov A.D., Podyninogina B.V., Zorin L.M. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2005, № 2, pp. 31–33.

УДК 616.132.2-089

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ОПЕРАЦИИ АОРТО-КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ РОССИЙСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Чичерина Е.Н., Пинегина Ю.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: e-chicherina@bk.ru

## FACTORS AFFECTING THE OUTCOMES OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING. A SYSTEMATIC REVIEW OF THE RUSSIAN SCIENTIFIC WORKS

Chicherina E.N., Pinegina Yu.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: e-chicherina@bk.ru

В настоящее время операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ) во всем мире является самым распространенным видом кардиохирургического вмешательства. Поэтому целью нашего исследования явился анализ наиболее важных факторов, влияющих на развитие осложнений и прогноз операции АКШ на основе современных исследований. Нами был проведен анализ результатов научных исследований, посвященных периоперационным факторам, осложняющим течение и исходы операции АКШ, опубликованных в российских изданиях не позднее 2007 года. Было показано, что риск послеоперационных осложнений АКШ зависит от многих факторов. Одним из наиболее весомых является суммарный балл по шкале EuroSCORE – 6 и более, что сопровождается двукратным увеличением риска периоперационных осложнений при проведении АКШ. Другим важным моментом является увеличение риска развития инфекционных послеоперационных осложнений АКШ на фоне декомпенсации сахарного диабета (СД) и ожирения. Кроме отрицательных – усугубляющих моментов в развитии осложнений при АКШ – существуют факторы, значимо улучшающие прогноз операции. К таким можно отнести периоперационный прием статинов, снижающий частоту развития: фибрилляции предсердий (ФП) в ранние сроки после АКШ, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и продолжительности пребывания пациентов в стационаре. Наиболее полная хирургическая реваскуляризация миокарда при АКШ (наложение 3 и более шунтов) у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) многократно снижает риск развития ишемических событий на протяжении года после операции.

Ключевые слова: систематический обзор, ишемическая болезнь сердца, аорто-коронарное шунтирование (АКШ), факторы риска АКШ, осложнения АКШ.

Currently, coronary artery bypass grafting (CABG) is the most common cardiac surgery in the world. Therefore, the aim of our research was to analyze the most important factors affecting the development of the complications and prognosis of the outcomes resulting from CABG based on the current research works in Russia. We have analyzed the results of investigations on the perioperative factors which complicate the outcomes of operations. Research published in Russian medical journals no later than 2007 has been in focus. This meta-analysis has shown that the risk of postoperative complications after CABG is quite multifactorial. One of the most powerful factors is the total score on the scale of EuroSCORE – 6 points or more which means a double increase of the risk of the perioperative complications during CABG. Another important point is the increase of risk in infectious postoperative complications after CABG combined with decompensation of diabetes mellitus and obesity. Alongside with negative factors there are some significantly improving operation prognosis. These included perioperative statin therapy that reduces the frequency of AF during the early stage after CABG, strokes and length of hospital stay. The most complete surgical myocardial revascularization in CABG (overlying 3 or more shunts) for patients with chronic ischemic heart disease reduces the risk of multiple ischemic episodes during the year after the operation.

Key words: systematic review, ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting (CABG), risk factors of CABG, complications of CABG.

### Актуальность

В настоящее время операция аорто-коронарного шунтирования (АКШ) во всем мире является самым распространенным видом кардиохирургического вмешательства [1]. Объем этих операций в России увеличивается с каждым годом, и в 2014 году составил 250,4 операции на миллион населения. Но если учесть опыт здравоохранения наиболее развитых стран Европы и США (например, в 1995 г. в Бельгии, Нидерландах и Швеции выполнено более 700 операций АКШ, в США за 2009 год проведено 780 операций на 1 млн. населения), то в России существует почти 3-кратная необходимость дальнейшего расширения числа данного вида операций [2]. Однако увеличение числа оперативных вмешательств сопровождается ростом частоты осложнений, возникающих в периоперационном периоде. Существует большое

число факторов, влияющих на исходы и осложнения АКШ. Исследования проводятся давно, но до сих пор остается много спорных вопросов.

Цель работы: на основе опубликованных результатов исследований произвести анализ наиболее важных факторов, влияющих на развитие осложнений и соответственно прогноз операции АКШ.

### Материал и методы

Проведен анализ результатов научных исследований (в виде систематического обзора), посвященных периоперационным факторам, осложняющим течение и исходы операции АКШ, опубликованных в российских изданиях не позднее 2007 года. Описание основных результатов приведено в таблице.

Перечень исходов АКШ по данным публикаций, включенных в метаанализ

№	Год публикации	Первый автор	Число больных	Летальность	Осложнения	Факторы, влияющие на исход АКШ
1	2015	Семенов М.Х.	831. 1 гр.: АКШ, стенозирующее поражение КА (85,5%) 2 гр.: АКШ с диффузным поражением КА (4%) 3 гр.: АКШ с диффузным поражением КА + ТМЛР (10,5%)	1 гр.: 2,4% 2 гр.: 12,1% 3 гр.: 1,15%	2 гр.: интраоперационный ИМ 16,6%; потребность ВАБК 11,1% 3 гр.: интраоперационный ИМ 1,15%; потребность в ВАБК 1,1%	ТМЛР в дополнение к АКШ при диффузном поражении КА снижает летальность и осложнения [3]
2	2007	Бокерия Л.А.	450.	3,5%	Послеоперационная ОСН – 10% Острый тромбоз – 1,2%	<b>Риск развития острого тромбоза шунтов после АКШ</b> увеличивается у больных с ИМ, интраоперационным ИМ, ОСН. <b>Риск развития ОСН после АКШ увеличивается:</b> многососудистое поражение (более 4-х КА), длительное время операции, реконструкцию полости ЛЖ при аневризме [4]
3	2016	Бокерия Л.А.	9369. 1 гр.: принимали статины (59,7%) 2 гр.: не принимали статины (40,3%)	Данные о летальности не указаны	Данные об осложнениях не указаны	Положительная роль периперационного использования статинов в уменьшении риска послеоперационных осложнений [5]
4	2013	Морозов В.В.	60. 1 гр.: наркот седофлураном и фентанилом (50%) 2 гр.: наркот пропофолом и фентанилом (50%)	Данные о летальности не указаны	1 гр.: нет – 0% 2 гр.: фибрилляция желудочков – 3,3%	Кардиопротективный эффект анестезии севофлураном снижает риск жизнеугрожающих аритмий [6]
5	2009	Абзалов Р.Р.	43. 1 гр.: инфузия левосимендана (72%) 2 гр.: контрольная (28%)	Данные о летальности не указаны	Данные об осложнениях не указаны	Предоперационная инфузия левосимендана сокращает среднюю дозу инотропной поддержки, ее длительность и сроки проведения ИВЛ после АКШ [7]
6	2007	Бокерия Л.А.	55. 1 гр.: выполнение АКШ у пациентов с МС (54%) 2 гр.: у пациентов без МС (46%)	0%	• ФП: 1 гр. – 12%, 2 гр. – 4% • осложнения со стороны дыхательной системы: • 1 гр. – 16%, 2 гр. – 8% • диастаз кожи и ПЖК, инфекция грудины: 1 гр. – 7%, 2 гр. – 0%	Наличие МС существенно увеличивает риск осложнений при АКШ [8]

7	2013	Белоусова Е.А.	22. 1 гр.: гладкое течение послеоперационного периода при АКШ (63%) 2 гр.: осложненное течение послеоперационного периода АКШ (37%)	0%	Выраженные нарушения в системе гемостаза во 2 гр.	Изменения в системе гемостаза до операции (снижение уровня тромбоцитов, ПТИ и повышение АЧТВ, фибриногена) увеличивают риск развития ДВС [9]
8	2012	Мусаев К.К.	90. 1 гр.: АКШ проведено до 24 ч. с момента развития ОКС (37%) 2 гр.: до 48 ч. (18%) 3 гр.: более 48 ч. (45%)	10% 1 гр.: 12% 2 гр.: 13% 3 гр.: 5%	30%: интраоперационный ИМ 1% при АКШ без АИК, аритмии 12% (из них ФП 1%); неврологические нарушения 3%, легочные осложнения 3%, острая почечная недостаточность 7%, раневая инфекция 1% (при АКШ с АИК), кровотечения 4%	Риск осложнений АКШ увеличивается: ИМ, с нестабильной гемодинамикой/шок до 24 ч. ОКС; стеноз ствола левой КА; ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ ; ИМ в анамнезе; интраоперационное подключение ВАБК; сочетанные операции КШ с коррекцией постинфарктных дефектов межжелудочковой перегородки и сопутствующих пороков сердца; ИК более 120 мин.; пережатие аорты более 90 мин.; при АКШ без АИК конверсия на АИК [10]
9	2011	Кремнева Л.В.	109. 1 гр.: пациенты с ишемическими событиями в течение года после операции (9%) 2 гр.: пациенты без ишемических событий (91%)	1,8%	ИМ – 2,75% Прогрессирующая стенокардия 5,5% (в периоде до 12 мес.)	Причины ОКС в периоде до 12 мес. после АКШ: активное воспаление; число имплантированных шунтов 2 и менее; операция на работающем сердце; рецидив стенокардии после вмешательства; перенесенный ИМ в срок от 2 до 12 месяцев до АКШ [11]
10	2012	Гелис Л.Г.	76. 1 гр.: пациенты с субэндокардиальным ИМ (31,5%) 2 гр.: пациенты с Q-ИМ, которым было выполнено АКШ по неотложным показаниям (68,5%)	Данные о летальности не указаны	Данные об осложнениях не указаны	Кардиопротективное действие корвитина (в кап. 1% р-р 100 мл в течение 3 суток до и 3–5 суток после АКШ в дополнение к базовой терапии [12])
11	2015	Кондрикова Н.В.	151. Большим с ИМ проведена оценка осложнений и прогноз по EuroSCORE в течение госпитального периода	2%	ФП (9,9%); желудочковая экстрасистолия (0,7%); ОСН (4,6%); гидроперикард (4,6%); рецидив ИМ (0,7%); пневмония (7,3%); гидрогортракс (15,2%); дыхательная недостаточность, потребовавшая ИВЛ более 24 ч. (0,7%); синдром полиорганной недостаточности (4%); послеоперационные кровотечения (4,6%)	Риск осложнений в послеоперационном периоде АКШ увеличивается при наличии суммы баллов по шкале EuroSCORE 6 и более у больных с ИМ в течение госпитального периода [13]
12	2015	Дембеле А.	63. АКШ проведено с момента развития ОКС 1 гр.: до 10 сут. (32%) 2 гр.: 10–30 сут. (32%) 3 гр.: 1–5 мес. (36%)	3,2% 1 гр.: 5% 2 гр.: 0% 3 гр.: 4,3%	1 гр.: ФП (25%), отрыв хорд митрального клапана (МК) (5%), ОСН (15%), ТЭЛА (5%), ОНМК (5%), интраоперационная ФЖ (10%), ХСН (85%), 2 гр.: ФП (20%), ХСН (100%), 3 гр.: ФП (13%), отрыв хорд МК (4,3%), послеоперационный делирий (4,3%), аневризма ЛЖ (4,3%)	Наиболее частое развитие угрожающих послеоперационных осложнений (ТЭЛА, ОНМК, ОСН, ФЖ, интраоперационного ИМ) при выполнении АКШ до 10 суток от момента развития острого ИМ [1]

## Результаты и их обсуждение

Анализ данных систематического обзора российских публикаций за 10-летний период (2007–2016) показал, что наибольшая летальность наблюдается при выполнении операции АКШ на фоне острого коронарного синдрома (ОКС) в первые 48 часов от его начала, при сочетании с диффузным поражением коронарных артерий (КА) [3, 10]. Из указанных исследований следует, что при выполнении оперативного вмешательства в пределах 48 часов с момента развития острого коронарного синдрома летальность достигала 12,5%. При выполнении АКШ в острый период инфаркта миокарда (ИМ), до 10 суток с момента болевого синдрома, имеется наиболее высокий риск развития острой сердечной недостаточности (ОСН) в послеоперационном периоде, которая достигает 15% [1]. При диффузном поражении КА летальность при выполнении АКШ составила 12,1% [3]. При выполнении АКШ с диффузным поражением КА риск интраоперационного ИМ очень высок и в этом исследовании составил 16,6%. При выполнении АКШ на фоне трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) у больных с диффузным поражением КА риск развития интраоперационного ИМ снижается на 1,15% [3]. Интраоперационный ИМ в 1,1% случаев может быть связан с выполнением операции АКШ без аппарата искусственного кровообращения (АИК). При выполнении АКШ с АИК этот риск равен нулю [10]. При многососудистом поражении, требующем реваскуляризации более 4-х коронарных артерий, удлиняется время операции. Необходимость реконструкции полости левого желудочка (ЛЖ) у больных с аневризмой является фактором, влияющим в 10% случаев на развитие послеоперационной ОСН. Риск летального исхода при проведении АКШ, при наложении двух и менее шунтов составил 1,8%, что объясняется невозможностью достичь полной реваскуляризации миокарда у больных с хроническим течением ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Летальность снижается более чем в 2 раза и составляет около 5% при выполнении операции АКШ позднее 48 часов с момента развития ОКС [10]. При выполнении операции АКШ до 10 суток течения острого инфаркта миокарда (ОИМ) в послеоперационном периоде риск развития фибрилляции предсердий (ФП) достигает 25%. При хроническом течении ИБС в сочетании с метаболическим синдромом (МС) риск развития ФП составляет 12% [8], в 85% случаев развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), но вместе с тем у данных пациентов интраоперационная фибрилляция желудочков (ФЖ) составляет 10%, 5% – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и еще 5% – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1].

Также о высоком риске летального исхода операции АКШ говорят и другие авторы, если она выполняется в экстренном порядке на фоне ОИМ. В таких случаях существует большой риск, особенно при реваскуляризации ИМ с подъемом сегмента ST на фоне нестабильной гемодинамики/шока не позднее 24 ч. после госпитализации, стенозе ствола левой коронарной артерии, снижении фракции выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 35\%$ , ИМ в анамнезе, в случае необходимости интраоперационного подключения ВАБК [10]. Следует отметить, что при выполнении АКШ в подострый период ИМ (от 10 до 30 суток) летальность

равна 0%. Вместе с тем, в этот период риск развития ФП во время операции снижается до 20%. Наименьший риск развития ФП (13%) – в послеоперационном периоде АКШ, в случае проведения операции через 1 и более (до 5) месяцев с момента развития ОИМ [1].

Очень популярный в Европе отбор больных на операцию АКШ по шкале EuroSCORE – при сумме 6 баллов и более – позволяет прогнозировать летальность в течение госпитального периода на уровне 2%, при такой сумме баллов риск возникновения ФП в послеоперационном периоде АКШ достигает 9,9%, а риск развития ОСН в течение послеоперационного периода у больных с ОИМ составляет 4,6% [13]. При анализе российской литературы было установлено, что на развитие желудочковых аритмий в послеоперационном периоде влияют как интраоперационные факторы: длительность операции более 10 часов, время искусственного кровообращения (ИК) во время операции более 120 мин. [10] – 300 минут [4], время пережатия аорты более 90 мин. [10] либо 100 минут [4], так и клинические составляющие: многососудистое поражение коронарных артерий (3 и более, причем один из сосудов должен быть окклюзирован), более двух перенесенных инфарктов в анамнезе, стенокардия напряжения 4 ФК или нестабильная стенокардия, поражение ствола левой КА более 50%, дилатация полости ЛЖ. Такое осложнение, как острый тромбоз шунтов, случается в 1,2% случаев, и риском его возникновения является операция на фоне острого или перенесенного интраоперационно ИМ и ОСН [4]. Важной клинической составляющей, осложняющей течение плановых операций АКШ, является наличие у пациентов МС, само существование которого сегодня оспаривается в научных кругах. Тем не менее, декомпенсация углеводного обмена на послеоперационном этапе ведет к увеличению числа послеоперационных осложнений [8]. Существует тесная взаимосвязь между тяжестью послеоперационного периода и декомпенсацией сахарного диабета (СД) 2 типа, а также степенью абдоминального ожирения (ИМТ > 35). При СД и ожирении уровень сахара и триглицеридов в крови повышен, что является благоприятной средой для размножения бактерий, развития инфекционных осложнений со стороны органов дыхания (16%) и послеоперационной раны в виде диастаза кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) (6,6%). Тщательная коррекция углеводного обмена на периоперационном этапе снижает послеоперационные осложнения [8].

В одной из работ было показано увеличение риска развития послеоперационных осложнений, в том числе синдрома десеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) у пациентов, имеющих изменения в системе гемостаза до операции (снижение тромбоцитов до  $139 \pm 15 \times 10^9$  г/л, протромбинового индекса (ПТИ)  $69 \pm 10\%$  и повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) –  $40 \pm 6$  сек., фибриногена –  $400 \pm 90$  мг/дл.) [9]. В раннем послеоперационном периоде наблюдается усугубление нарушений реологических свойств крови (рост уровня АЧТВ –  $53 \pm 14$  сек., Д-димера –  $3500 \pm 2000$  мг/л и снижение антитромбина (АТ)-III –  $42 \pm 12\%$ , ПТИ –  $48 \pm 15\%$ , тромбоцитов –  $100 \pm 25 \times 10^9$  г/л) [9]. Остается высоким процент пациентов с ишемическими осложнениями в течение года после операции. В другой из анализируемых статей развитие

ишемических событий в течение года после АКШ ассоциировалось с перенесенным ИМ в срок от 2 до 12 месяцев до операции АКШ, высокой исходной воспалительной активностью (повышение нейтрофилов и соотношения числа гранулоцитов и агранулоцитов в лейкоцитарной формуле крови), малым числом имплантированных шунтов – 2 и менее (увеличивает риск ишемии на 75%), выполнением операции на работающем сердце (проходимость дистальных анастомозов после вмешательств, проведенных в условиях ИК, существенно выше, чем после операций на работающем сердце [14]) и тромбозом анастомозов (рецидив стенокардии в 10–25% случаев). Наиболее полная реваскуляризация миокарда при АКШ у больных хронической ИБС многократно снижает риск развития ишемических осложнений на протяжении года после операции [11]. В российской литературе также рассмотрены вопросы снижения интраоперационных и послеоперационных рисков операций АКШ. Так показано положительное влияние ТМЛР при выполнении АКШ у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий, что позволило снизить риск летального исхода оперативного вмешательства до 1,15%, против 12,1% [3]. ТМЛР выполняется у пожилых пациентов с тяжелым поражением дистальных отделов коронарных артерий. Операция проводится без АИК и оксигенатора и заключается в создании лазером специальных каналов в толще миокарда, через которые обеспечивается доступ крови к сердечной мышце. Анализ клинического исследования по периоперационному приему статинов показал снижение частоты развития ФП в ранние сроки после АКШ, уровня маркеров воспаления в сыворотке крови, сокращение продолжительности пребывания пациентов в стационаре. Статины обладают противовоспалительными и антиаритмическими свойствами [5]. Минусом данной работы является отсутствие данных о длительности приема статинов до и после оперативного вмешательства.

У препарата севофлуран, являющегося наркотическим средством, показаны кардиопротективные свойства, выражающиеся в предотвращении и/или снижении выраженности сердечной недостаточности после операций АКШ с применением искусственного кровообращения [6]. В проведенном исследовании через 24 часа уровень NTpro-BNP (пептид, который вырабатывается желудочками сердца в ответ на развитие сердечной недостаточности, – показатель количества Na-уретического пептида в сыворотке крови) был более чем в 3 раза ниже у пациентов, которым в качестве наркотического средства вводили севофлуран. Через 48 часов уровень NTpro-BNP в группе пациентов, которым вводили севофлуран, возвращался к дооперационным значениям ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе, где для наркоза использовался пропофол и фентанил, продолжал повышаться (до 480% от исходного) [6]. Другим фактором, улучшающим прогноз операции АКШ, является предоперационная инфузия кардиотонического средства левосимендана. При выполнении АКШ у больных с сердечной недостаточностью (низкая ФВ ЛЖ) препарат позволяет в послеоперационном периоде сократить среднюю дозу и длительность послеоперационной инотропной поддержки и сроки проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). При использовании левосимендана (доза в опубликованном сообщении не

была указана) за 2–3 дня до операции АКШ не было отмечено значимых изменений параметров гемодинамики, усугубления имевшихся аритмий и появления фатально опасных аритмий во время проведения операции [7]. Еще одно исследование показало, что применение капилляростабилизирующего средства и биофлавоноида корвитина (1% раствор по 100 мл в течение 3 суток до и 3–5 суток после АКШ) способствует более быстрому улучшению систолической и диастолической функции миокарда у больных с ИМ с Q после неотложной операции АКШ и значимо уменьшает последствия ишемических/реперфузионных повреждений миокарда, а также риск развития ранних послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [12].

## Заключение

На основе проведенного систематического обзора видно, что риск послеоперационных осложнений АКШ зависит от многих факторов. Одним из наиболее весомых является суммарный балл по шкале EuroSCORE – 6 и более, что сопровождается двукратным увеличением риска периоперационных осложнений при проведении АКШ. Другим важным моментом является увеличение риска развития инфекционных послеоперационных осложнений АКШ на фоне декомпенсации СД и ожирения. Кроме отрицательных – усугубляющих моментов в развитии осложнений при АКШ – существуют факторы, значимо улучшающие прогноз операции. К таким можно отнести периоперационный прием статинов, снижающий частоту развития: ФП в ранние сроки после АКШ, ОНМК и продолжительности пребывания пациентов в стационаре. Наиболее полная хирургическая реваскуляризация миокарда при АКШ (наложение 3 и более шунтов) у больных хронической ИБС многократно снижает риск развития ишемических событий на протяжении года после операции.

## Список литературы

1. Дембеле А., Пастухова Н.К. Периоперационные осложнения аорто-коронарного шунтирования в зависимости от длительности периода от начала острого инфаркта миокарда // Международный научно-исследовательский журнал. 2015. № 5 (36). Часть 4: с. 56–62.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. 2014 год. Болезни и врожденные anomalies системы кровообращения // Брошюра к XX Всероссийскому съезду сердечно-сосудистых хирургов, составленная в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ. 2014 год. С. 2–28.
3. Семенов М.Х., Игнатьева Ю.В., Гусев П.В., Берлишвили И.И. Результаты операций у больных ИБС с- и без диффузного поражения КА. Проспективное исследование // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015. Том 16. Номер 3. С. 46.
4. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Шумков К.В., Воеводина В.М., Смирнова Ю.Ю. Факторы риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с ИБС при различных методах реваскуляризации миокарда // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2007. Том 8. Номер 3. С. 274.

5. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Глушко Л.А. Метаанализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аорто-коронарного шунтирования // Клиническая медицина. 2016. Том 94. № 2. С. 85–92.

6. Мороз В.В., Борисов К.Ю., Гребенчиков О.А., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л., Черпаков Р.А., Лихванцев В.В. Анестетическое прекондиционирование миокарда и некоторые биохимические маркеры сердечной и коронарной недостаточности после операций аорто-коронарного шунтирования // Общая реаниматология. 2013. Том IX. № 5. С. 29–35.

7. Абзалов Р.Р., Миронов П.И. Оценка клинической эффективности левосимендана в предоперационной подготовке к аорто-коронарному шунтированию у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2009. Том 8. № 2. С. 117–119.

8. Бокерия Л.А., Ключников И.В., Березинец О.Л., Какителашвили М.А., Енокян Л.Г., Сигаев И.Ю. Влияние метаболического синдрома на результаты реваскуляризации миокарда у больных с ИБС // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2007. Том 8. № 3. С. 41.

9. Белоусова Е.А., Сокольская Н.О., Самуилова Д.Ш. Особенности гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в динамике раннего послеоперационного периода // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2013. Том 14. № 3. С. 112.

10. Мусаев К.К., Абдуллаев Ф.З., Шихиева Л.С., Алиев Р.А., Мусаев О.Г. Реваскуляризация миокарда с искусственным кровообращением и на работающем сердце при остром инфаркте миокарда // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012. № 3. С. 14–22.

11. Кремнева Л.В., Нелаев В.С., Ефанов Ю.М., Гибельгаус М.А., Абатурова О.В. Независимые предикторы ишемических событий после коронарного шунтирования у больных хронической ИБС (по результатам годового наблюдения) // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Том 20. № 3. С. 86–89.

12. Гелис Л.Г., Шибeko Н.А., Медведева Е.А., Островский Ю.П., Колядко М.Г. Медикаментозная защита миокарда при коронарном шунтировании у лиц с острым коронарным синдромом // Евразийский кардиологический журнал. 2012. № 2. С. 31–38.

13. Кондрикова Н.В., Каретникова В.Н., Иванов С.В., Осокина А.В., Зинец М.Г., Гайфулин Р.А. Факторы, влияющие на госпитальные исходы коронарного шунтирования у больных инфарктом миокарда // Креативная кардиология. 2015. № 3. С. 16–25.

14. Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Руководство по

атеросклерозу и ишемической болезни сердца / Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчук, С.Б. Бойцова. М.: Издательство «Медиа Медика», 2007. 740 с.

## References

1. Dembele A., Pastuhova N.K. *International Research Journal*. 2015, № 5 (36). Part 4: pp. 56–62.

2. Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Brochure to XX All-Russian Congress of Cardiovascular Surgeons, consisting in the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev*, 2014, pp. 2–28.

3. Semenov M.H., Ignat'eva Y.V., Gusev P.V., Berishvili I.I. *Bulletin of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev*, 2015. Vol. 16. Issue S 3, p. 46.

4. Bokeriya L.A., Goluhova E.Z., Shumkov K.V., Voevodina V.M., Smirnova Y.Y. *Bulletin of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev*, 2007. Vol. 8. Issue S 6, p. 274.

5. Bokeriya O.L., Ahobekov A.A., Shvarc V.A., Glushko L.A. *Clinical medicine*, 2016. Vol. 94, № 2, pp. 85–92.

6. Moroz V.V., Borisov K.Y., Grebenchikov O.A., Levikov D.I., Shaibakova V.L., Cherpakov R.A., Lihvancev V.V. *General resuscitation*, 2013. Vol. 9: № 5, pp. 29–35.

7. Abzalov R.R., Mironov P.I. *Heart: Journal for practicing physicians*, 2009. Vol. 8, № 2, pp. 117–119.

8. Bokeriya L.A., Klyuchnikov I.V., Berzinets O.L., Kakitelashvili M.A., Enokyan L.G., Sigaev I.Y. *Bulletin of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev*, 2007. Vol. 8. Issue S 3, p. 41.

9. Belousova E.A., Sokol'skaya N.O., Samuilova D.Sh. *Bulletin of the scientific center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev*, 2013. Vol. 14. Issue S 3, p. 112.

10. Mусаев К.К., Abdullaev F.Z., Shihieva L.S., Aliev R.A., Mусаев O.G. *Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, № 3, pp. 14–22.

11. Kremneva L.V., Nelaev V.S., Efanov Y.M., Gibel'gaus M.A., Abaturova O.V. *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2011. Volume 20, № 3, pp. 86–89.

12. Gelis L.G., Shibeko N.A., Medvedeva E.A., Ostrovskiy Y.P., Kolyadko M.G. *Eurasian Journal of Cardiology*, 2012, № 2, pp. 31–38.

13. Kondrikova N.V., Karetnikova V.N., Ivanov S.V., Osokina A.V., Zinets M.G., Gaifulin R.A. *Creative cardiology*, 2015, № 3, pp. 16–25.

14. Akchurin R.S., Shiryaev A.A. *Rukovodstvo po ateroskleroze i ishemicheskoy bolezni serdtsa* [Guide about atherosclerosis and ischemic heart disease]. E.I. Chazov, V.V. Kuharchuk, S.B. Boytsov (eds). Moscow: Media Medika, 2007, 740 p.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 611-019:611.9+611.714.14:617.51

## ВЛИЯНИЕ ФОРМЫ НАДГЛАЗНИЧНОГО КРАЯ НА СТРОЕНИЕ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ

*Виноградов А.А., Павлов А.В., Андреева И.В., Жеребятьева С.Р., Бахарев И.В.*

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, Рязань, Россия (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9), e-mail: vitrea@yandex.ru

## INFLUENCE OF SUPRAORBITAL RIM FORM ON THE STRUCTURE OF FRONTAL SINUS

*Vinogradov A.A., Pavlov A.V., Andreeva I.V., Zherebyat'yeva S.R., Bakharev I.V.*

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia (390026, Ryazan, Vysocovoltnaya Street, 9), e-mail: vitrea@yandex.ru

При изучении формы надглазничного края и его связи с лобной пазухой установлено, что угол, образованный медиальной частью надглазничного края с хордой, был больше у долихокранов, а угол от высшей точки надглазничного края к концам хорды был больше у брахикранов. У брахикранов лобная пазуха была бухтообразной, широкой или средней ширины, низкой или средней высоты. У долихокранов – бухтообразной, узкой и высокой. У мезокранов форма надглазничного края и строение лобной пазухи зависели от показателя черепного индекса и имели признаки брахи- или долихокранов. Выявленная связь анатомической изменчивости лобной пазухи с формой черепа может быть использована при оперативных доступах в переднюю черепную ямку через лобную пазуху.

Ключевые слова: краниометрия, череп, надглазничный край, лобная пазуха.

The study of supraorbital rim form and its connection with the frontal sinus found out that the angle formed by the medial part of the supraorbital margin with a chord was greater in dolichocrania, and the angle from the highest point of the supraorbital margin to the ends of the chord was greater in brachicrania. Brachicranial frontal sinus was rounded, wide or of a medium width, low or medium altitude. Dolichocranial sinus was rounded, narrow and high. The form and structure of the frontal sinus and supraorbital margin in mesocranial cases depended on cranial index and had signs of brachi- or dolichocrania.

Key words: craniometry, skull, supraorbital margin, frontal sinus.

### Введение

Анатомическая изменчивость формы входа в глазницу может оказывать влияние на окружающие ее анатомические образования. В частности, изменения конфигурации, строения, пневматизации лобной пазухи могут зависеть от формы надглазничного края, которая чрезвычайно вариабельна [2, 3, 9, 12]. Однако вопросы, связанные с возможной зависимостью анатомической изменчивости лобной пазухи от формы и размеров надглазничного края, до настоящего времени изучены недостаточно полно.

Актуальным для современной практической и теоретической медицины является знание анатомической изменчивости формы и размеров лобной пазухи, количества и протяженности ее перегородок, симметричности относительно срединной линии чешуи лобной кости, степени пневматизации и др. [1, 11]. Из литературных источников известно, что лобная пазуха чаще бывает асимметричной из-за смещения ее постоянной перегородки вправо или влево [4, 8]. В большинстве случаев разнообразие формы и пневматизации лобной пазухи зависит от количества и ориентации добавочных перегородок, что сопровождается образованием бухтообразных, ячеистых или

смешанных форм ее строения [5]. Для систематизации конфигурации лобной пазухи были предложены классификации, учитывающие форму, размеры и уровень ее пневматизации [6, 10, 11]. Однако эти классификации не связывали анатомическую изменчивость строения лобной пазухи с формой и размерами надглазничного края. Поэтому целью настоящей работы явилось изучение анатомической изменчивости лобной пазухи при форме надглазничного края в виде асимметричной арки.

### Материал и методы

Варианты формы надглазничного края и анатомия лобной пазухи были изучены на 103 паспортизированных черепах людей одной этнической группы, проживавшей на территории г. Рязани в XX веке, и 180 рентгенограммах жителей г. Рязани, выполненных в прямой передней проекции. Весь материал был взят из коллекции музея кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и распределен по полу и форме черепа. Для исследования были ото-

браны черепа и рентгенограммы, которые имели надглазничный край в виде асимметричной арки. Всего исследовано 33 женских черепа (брахикранов – 16, мезокранов – 9 и долихокранов – 8), 32 мужских (19, 7 и 6 соответственно) и 62 рентгенограммы – 32 мужчин в возрасте от 33 до 64 лет и 30 женщин в возрасте от 28 до 49 лет.

Диапазон изменчивости формы надглазничного края в виде асимметричной арки акцентировался угловым показателем изгиба в медиальном отделе надглазничного края и смещением наивысшей его точки от перпендикуляра, проведенного к франкфуртской горизонтальной через середину входа в глазницу. Кроме этого, при описании надглазничного края учитывали степень изгиба его относительно хорды, соединяющей латеральный и медиальный концы надглазничного края (рис. 1 и 2).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета анализа «Microsoft Excel» и Statistica 6.0, NCSS 2004.

Исследования были выполнены с соблюдением биоэтических норм работы с трупным материалом, регламентированных Конвенцией совета Европы по правам человека и биомедицины [7].

### Результаты исследования

Во всех случаях асимметрия сопровождалась изменением формы надглазничного края вследствие появления большей или меньшей степени изгиба угла

арки в медиальном отделе. При асимметричной форме надглазничного края степень его изгиба у мужчин и женщин зависела от формы черепа.

У брахикранов в основном большая высота арки располагалась медиальнее от перпендикуляра, опущенного к франкфуртской горизонтальной через середину входа в глазницу. Хорда (ad) этой арки с франкфуртской горизонтальной могла образовывать угол, открытый латерально (в 82% случаев) или медиально. Причем значения угла (bae) между хордой и медиальной частью надглазничного края колебались в диапазоне от  $51^\circ$  до  $73,5^\circ$  ( $63,7 \pm 4,09^\circ$ ). При этом высота изгиба (ec) надглазничного края была меньше длины хорды (ad) в 2,031–3,375 раза ( $2,545 \pm 0,384$  раза) (рис. 1, 2). Линейный угол (acd), образованный двумя прямыми (ca и cd), опущенными от высшей точки (c) надглазничного края к концам хорды ad, составлял  $91,3-111,9^\circ$  ( $101,2 \pm 5,52^\circ$ ).

Лобная пазуха у брахикранов при форме надглазничного края в виде асимметричной арки могла быть симметричной или асимметричной, имела от одной до четырех бухт с каждой стороны, была средней ширины, высоты и глубины. Бухты были разделены короткими добавочными перегородками, а постоянная перегородка находилась по средней линии. Как правило, боковые границы лобной пазухи не распростирались за перпендикуляр, опущенный к франкфуртской горизонтальной через середину входа в глазницу (рис. 3, 4).



Рис. 1

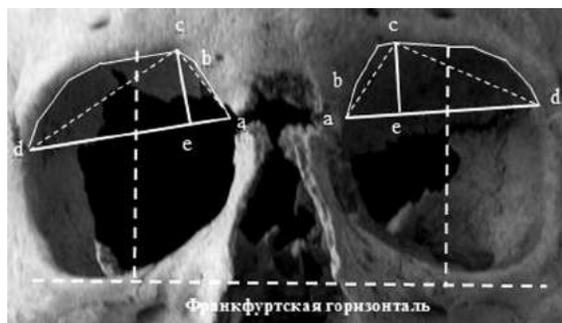


Рис. 2

Рис. 1. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с небольшим изгибом (череп мужчины-брахикрана). ad – хорда надглазничного края; ec – высота изгиба надглазничного края; bae – угол между хордой ad и медиальной частью ab надглазничного края; acd – линейный угол, образованный двумя прямыми, опущенными от высшей точки (c) надглазничного края к концам хорды ad.

Рис. 2. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с небольшим изгибом (череп женщины-брахикрана). Обозначения см. на рис. 1.



Рис. 3



Рис. 4

Рис. 3. Вариант симметричной, бухтообразной, средней ширины и высоты лобной пазухи на рентгенограмме женщины-брахицефала.  
Рис. 4. Вариант асимметричной, бухтообразной, средней ширины и высоты лобной пазухи на рентгенограмме мужчины-брахицефала.

У долихокранов большая высота надглазничного края при асимметричной форме арки совпадала с перпендикуляром, опущенным к франкфуртской горизонтали через середину входа в глазницу, или располагалась медиальнее от него. Хорда (ad) этой арки с франкфуртской горизонталью образовывала угол, открытый латерально, или была параллельна ей. Причем значения угла бае колебались от  $70,6^\circ$  до  $89,2^\circ$  ( $80,6 \pm 3,52^\circ$ ). При этом высота изгиба ее надглазничного края была меньше длины хорды ad в 1,964–2,292 раза ( $2,182 \pm 0,109$

раза) (рис. 5, 6). Линейный угол asd составлял  $78,5-98,2^\circ$  ( $91,3 \pm 3,52^\circ$ ).

Лобная пазуха у долихокранов чаще всего была симметричной, имела от одной до трех бухт с каждой стороны, была узкой, высокой и средней глубины. Бухты могли быть разделены как полными, так и неполными добавочными перегородками. Постоянная перегородка чаще находилась по средней линии. Как правило, боковые границы лобной пазухи не распространялись за пределы линий (bf), являющихся продолжением луча ab угла бае (рис. 5, 7, 8).



Рис. 5



Рис. 6

Рис. 5. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с большим изгибом. Справа большая высота надглазничного края совпадает с перпендикуляром, опущенным к франкфуртской горизонтали через середину входа в глазницу, а слева отклонена от нее медиально (череп мужчины-долichoкрана).

bf – линия, ограничивающая ширину лобной пазухи. Другие обозначения см. на рис. 1.

Рис. 6. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с большим изгибом. Справа большая высота надглазничного края ориентирована вблизи от перпендикуляра, опущенного к франкфуртской горизонтали через середину входа в глазницу, а слева отклонена от нее медиально (череп женщины-долichoкрана). Обозначения см. на рис. 1.



Рис. 7



Рис. 8

Рис. 7. Вариант симметричной, бухтообразной, узкой и высокой лобной пазухи на рентгенограмме женщины-долichoкрана.

Рис. 8. Вариант асимметричной, бухтообразной, узкой, средней высоты лобной пазухи на рентгенограмме мужчины-долichoкрана.

Изучаемые показатели у мезокранов колебались в значительных пределах и зависели от показателя черепного индекса. Если показатель черепного индекса по величине приближался к 75% (долichoкраны), то размеры углов бае и asd были сравнимы с размерами углов у долихокранов, если к 80% (брахикраны) – то размеры углов бае и asd у мезокранов

были сравнимы с размерами углов, определенных у брахикранов. Установлено, что угол бае колебался от  $66,9^\circ$  до  $84,0^\circ$  ( $72,4 \pm 2,69^\circ$ ). При этом высота изгиба es надглазничного края была меньше длины хорды ad в 1,993–2,663 раза ( $2,362 \pm 0,204$  раза) (рис. 5, 6). Линейный угол asd составлял  $85,9-102,9^\circ$  ( $90,6 \pm 3,52^\circ$ ) (рис. 9, 10).



Рис. 9



Рис. 10

Рис. 9. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с изгибом средней величины (череп мужчины-мезокрана, черепной индекс 79,2%). Обозначения см. на рис. 1.

Рис. 10. Вариант надглазничного края в виде асимметричной арки с большим изгибом. Справа большая высота надглазничного края ориентирована вблизи от перпендикуляра, опущенного к франкфуртской горизонтали через середину входа в глазницу, а слева отклонена от нее медиально (череп женщины-мезокрана, черепной индекс 75,7%). Обозначения см. на рис. 1.

Форма лобной пазухи у мезокранов зависит от черепного индекса, который находится в пределах 80,1–75,1% [10]. Поэтому лобная пазуха может быть: симметричной или асимметричной;

широкой, средней ширины или узкой; высокой или средней высоты; бухтообразной с неполными или полными дополнительными перегородками (рис. 11, 12).

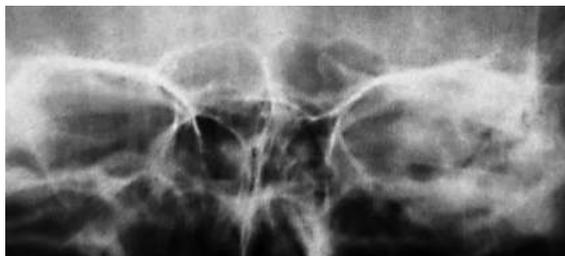


Рис. 11



Рис. 12

Рис. 11. Вариант симметричной, бухтообразной, узкой и средней высокой лобной пазухи на рентгенограмме мужчины-мезокрана (черепной индекс 76,1%).

Рис. 12. Вариант асимметричной, бухтообразной, узкой, средней высоты лобной пазухи, имеющей полные дополнительные перегородки, на рентгенограмме женщины-мезокрана (черепной индекс 78,9%).

Мы не выявили у брахи-, мезо- и долихокранов половой зависимости формы надглазничного края и строения лобного синуса, но установили зависимость линейных размеров от пола. У женских черепов линейные размеры были меньше.

при асимметричной форме надглазничного края, его угловые размеры зависели от формы черепа, а линейные от пола. У женских черепов линейные размеры были меньше. Установлено, что у мужчин и женщин угол *bae*, образованный медиальной частью надглазничного края, у долихокранов был больше, чем у брахикранов, а угол *acd* (линейный угол, образованный двумя прямыми, опущенными от высшей точки надглазничного края к концам хорды *ad*) был больше у брахикранов, чем у долихокранов (рис. 13).

### Обсуждение результатов

В результате проведенного исследования установлено, что черепа людей одной этнической группы, проживавшей на территории г. Рязани в XX веке,

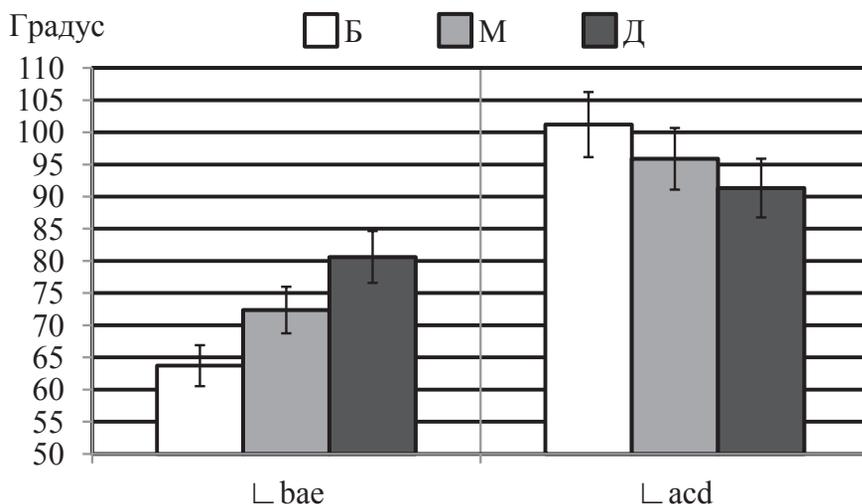


Рис. 13. Отношение угловых размеров брахи- (Б), мезо- (М) и долихокранов (Д) при асимметричной форме надглазничного края

Степень изгиба надглазничного края у долихокранов была больше, чем у брахикранов, что проявлялось увеличением высоты арки. Это проявлялось уменьшением показателя соотношения высоты арки

надглазничного края к длине хорды, который имел обратно пропорциональное значение – при увеличении высоты арки уменьшался показатель его соотношения с хордой, а при увеличении – наоборот. Поэтому у

брахикранов этот показатель был выше. У мезокранов изучаемые показатели занимали среднее положение и зависели от показателя черепного индекса.

При всем анатомическом разнообразии лобной пазухи была выделена прямая зависимость ее строения от формы черепа и связанной с ней степени изгиба надглазничного края. У брахикранов (мужчины и женщины) лобная пазуха могла быть симметричной и асимметричной, бухтообразной широкой или средней ширины, низкой или средней высоты и имела в основном неполные дополнительные перегородки. Боковые границы лобной пазухи практически не распространялись за перпендикуляр, опущенный к франкфуртской горизонтали через середину входа в глазницу.

У долихокранов лобная пазуха чаще была симметричной, узкой, высокой, бухтообразной. Бухты могли быть разделены как полными, так и неполными добавочными перегородками. У мезокранов в зависимости от показателя черепного индекса лобная пазуха имела признаки, описанные у брахи- или долихокранов.

Выявленная связь анатомической изменчивости лобной пазухи с формой черепа может быть использована при оперативных доступах в переднюю черепную ямку через лобную пазуху [12]. В данной статье приведены результаты исследования анатомической изменчивости лобной пазухи при форме надглазничного края в виде асимметричной арки. Разнообразие его формы предполагает продолжить начатое исследование в плане изучения анатомической изменчивости и морфометрии лобной пазухи при симметричной форме строения надглазничного края.

#### Список литературы

1. *Абрамов Ш.И.* Лобные пазухи на краниологическом материале и на живом человеке / Ташкентск. мед. ин-т: труды кафедры норм. анат. Ташкент: АН УзССР, 1953. С. 145–155.
2. *Андреева И.В., Виноградов А.А.* Перспективы использования современных методов визуализации в морфологических и экспериментальных исследованиях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. № 4. С. 56–69.
3. *Виноградов А.А.* Варианты строения глазницы человека / Український морфологічний альманах. 2012. Т. 10, № 2. С. 161–165.
4. *Волков А.Г.* Лобные пазухи. Ростов н/Д, 2000. 512 с.
5. *Волков А.Г.* Некоторые особенности строения лобных пазух по данным рентгенографии / Экстремальные состояния организма, скорая и неотложная мед. помощь: тезисы докл. Ростов н/Д. 1985. С. 104–105.
6. *Воробьев В.П., Синельников Р.Д.* Атлас анатомии человека. Т. 1. / 2-е изд. Москва – Ленинград: Медгиз, 1946. 348 с.
7. Конвенция о правах человека и биомедицине. Принята Комитетом министров Совета Европы 19 ноября 1996 г., открыта к подписанию 4 апреля 1997 г., вступила в силу с 1 декабря 1999 г. // Московский журнал международного права. 1999. № 35.
8. *Костоманова Н.Г.* Изменчивость положения и формы придаточных полостей носа человека (анатомо-рентгенологическое исследование). Труды Саратов. мед. ин-та, 1968, т. 31 (48), № 2. С. 63–81.

9. *Павлов А.В.* Изменение линейных параметров черепа и отдельных структур головного мозга человека в возрастном аспекте по данным МР-томографии // Российский медико-биологический вестник И.П. Павлова. 2011. № 1. С. 20–25.

10. *Сперанский В.С.* Анатомические варианты, аномалии и пороки развития черепа человека. Саратов: Изд-во СГМУ, 2001. 46 с.

11. *Худякова О.В.* Анатомическая изменчивость лобной пазухи черепов VIII и XX веков / Український морфологічний альманах. 2011. Т. 9, № 4. С. 131–134.

12. *Черкаев В.А.* Доступ к опухолям передней черепной ямки через лобную пазуху / Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2002. № 2. С. 25–28.

#### References

1. *Abramov Sh.I.* *Lobnye pazuhi na kраниологическом материале i na zhivom cheloveke* [The frontal sinus on the crania and on a living person]. *Tashkentsk. med. in-t.: trudy kafedry norm. anat.* [Tashkent Medical Academy. Proc. of department of normal anatomy]. Tashkent, 1953, pp. 145–155.
2. *Andreeva I.V., Vinogradov A.A.* *Nauka molodyh – Eruditio Juvenium*, 2015, 4: 56–69.
3. *Vinogradov A.A.* *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh – Ukrainian morphological Almanac*, 2012, vol. 10, № 2, pp. 161–165.
4. *Volkov A.G.* *Lobnye pazuhi* [The frontal sinus]. Rostov-on-Don, 2000, p. 512.
5. *Volkov A.G.* *Nekotorye osobennosti stroeniya lobnykh pazukh po dannym rentgenografii. Ekstremal'nye sostoyaniya organizma, skoraya i neotlozhnaya med. pomoshch'* [Some of the structural features of the frontal sinus radiographic. Extreme body condition, ambulance and emergency medical help]. Rostov-on-Don. 1985, pp. 104–105.
6. *Vorob'ev V.P., Sinel'nikov R.D.* *Atlas anatomii cheloveka* [Atlas of Human Anatomy]. Vol. 1. Moscow – Leningrad: Medgiz, 1946, p. 348.
7. *Konventsiya o pravakh cheloveka i biomeditsine.* [Convention on human rights and Biomedicine. Adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 19 November 1996, opened for signature 4 April 1997, entered into force 1 December 1999], *Moskovskiy zhurnal mezhdunarodnogo prava – Moscow Journal of International Law*, 1999, № 35.
8. *Kostomanova N.G.* *Izmenchivost' razmerov pridatochnykh polostey nosa cheloveka* [The variability of the sizes of the human paranasal cavities]. Proc. of Saratov SMI. 1968. Vol. 31/48, № 2, pp. 63–81.
9. *Pavlov A.V.* *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik I.P. Pavlova – I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2011, 1: 20–25.
10. *Speranskiy V.S.* *Anatomicheskie varianty, anomalii i poroki razvitiya cherepa cheloveka* [Anatomical variations, anomalies and malformations of the human skull]. Saratov: SGMU, 2001, p. 46.
11. *Khudyakova O.V.* *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh – Ukrainian morphological Almanac*, 2011, vol. 9, № 4, pp. 131–134.
12. *Cherekaev V.A.* *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko – Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*, 2002, № 2, pp. 25–28.

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR С НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

<sup>1</sup>Киселева А.Н., <sup>1</sup>Бутина Е.В., <sup>1</sup>Зайцева Г.А., <sup>2</sup>Овчинников В.В., <sup>1</sup>Игнатьев С.В., <sup>1</sup>Ярыгин Д.Н., <sup>1</sup>Парамонов И.В.

<sup>1</sup>ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: kiseleva@niigpk.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf1@kirovvgma.ru

## ASSOCIATION OF GENES POLYMORPHISM F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR WITH IMPAIRMENTS OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN

<sup>1</sup>Kiseleva A.N., <sup>1</sup>Butina E.V., <sup>1</sup>Zaitseva G.A., <sup>2</sup>Ovchinnikov V.V., <sup>1</sup>Ignatiev S.V., <sup>1</sup>Yarygin D.N., <sup>1</sup>Paramonov I.V.

<sup>1</sup>Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: kiseleva@niigpk.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf1@kirovvgma.ru

**Цели исследования:** изучение частоты выявления генетических мутаций, ассоциированных с тромбофилией, протромботическими состояниями и нарушениями ферментов фолатного цикла (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR), у 774 женщин с расстройствами репродуктивной функции. Оценка характера распределения «мутантных» аллелей у женщин с первичным бесплодием, осложненным течением беременности, неразвивающимися беременностями и у 186 женщин без нарушений процессов фертильности.

**Исследование** выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В группах женщин с первичным бесплодием и осложненными родами выявляемость гетерозиготной формы гена ITGB3 составила 34,8% и 36,1% соответственно. Обнаружено статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа C/C полиморфизма MTHFR:1298 у женщин с осложненным течением беременности – 20,0%. Гетерозиготная форма гена MTR:2756 идентифицирована достоверно чаще у женщин с первичным бесплодием, осложненным течением беременности, с 2 неразвивающимися беременностями в 42,9%, 51,0% и 45,5% соответственно.

Зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты выявления генотипов T/C ITGB3 и A/G MTR:2756 при первичном бесплодии; при вторичном бесплодии – генотипа A/G MTR:2756; при осложненном течении беременности – генотипов T/C ITGB3 и C/C MTHFR:1298; при двух повторных неразвивающихся беременностях – генотипа A/G MTR:2756. Влияние полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, PAI-1, MTRR на наступление, течение и исход беременности не подтверждено.

**Ключевые слова:** бесплодие, неразвивающаяся беременность, полиморфизм, тромбофилия, протромботические состояния, фолатный обмен.

The aim of the study was to examine the frequency of occurrence of genetic mutations associated with thrombophilia (F2, F5), prothrombotic conditions (F7, F13, FGB, ITGA-2, ITGB-3, PAI-1) and disturbances in folate metabolism (MTHFR, MTR, and MTRR) in 774 women with reproductive disorders. Evaluation of the distribution of «risk alleles» in women with primary infertility, fetomaternal disease, non-developing pregnancy and 186 women without obstetric complications was analyzed.

The study was performed by polymerase chain reaction in real time.

Detection of the heterozygous form of the ITGB3 gene was 34,8% and 36,1% in the groups of women with primary infertility and complicated delivery respectively. A statistically significant increase in the incidence of the C/C genotype of the MTHFR was found: 1298 polymorphism in women with a fetomaternal disease – 20,0%. The heterozygous form of the MTR gene was identified significantly more often: in 2756 women with primary infertility, fetomaternal disease, with 2 recurrent pregnancy loss in 42,9%, 51,0% and 45,5% respectively.

We have registered a statistically significant increase in the detection of genotype T/C ITGB3 and A/G MTR:2756 with primary infertility; with secondary infertility – genotype A/G MTR:2756; complications in pregnancy – genotypes T/C ITGB3 and C/C MTHFR:1298; at two re-developing pregnancies – genotype A/G MTR:2756. Influence of other genes associated with thrombophilia, prothrombotic conditions and impaired folate metabolism was not detected.

**Key words:** infertility, non-developing pregnancy, polymorphism, thrombophilia, prothrombotic conditions, folate metabolism.

*Исследование осуществлено при финансовой поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям) в рамках НИР по теме «Исследование роли иммуногенетических факторов при репродуктивных неудачах».*

## Введение

Вопреки активному развитию современных технологий в практическом здравоохранении частота гестационных потерь до сих пор остается на достаточно высоком уровне: 15–20%. Доля инфертильных супружеских союзов в целом составляет 8,0–17,5% и с каждым годом только возрастает [7].

По определению ВОЗ, бесплодие – ненаступление у женщины репродуктивного возраста беременности в течение одного года регулярной половой жизни без использования противозачаточных средств. Его причины крайне многообразны, но чаще всего наблюдается совокупное влияние 2–5 факторов [12].

Бесплодие у женщин принято разделять на первичное и вторичное, абсолютное и относительное, врожденное и приобретенное, временное и постоянное. С учетом причины женское бесплодие дифференцируют как трубно-перитонеальное, эндокринное, иммунологическое. Кроме того, причинами бесплодия могут быть эндометриоз, опухоли матки и яичников, врожденная патология гениталий, сексуальная дисфункция, ятрогения. В случае отсутствия видимых причин при применении всех необходимых методов обследования бесплодие классифицируется как идиопатическое.

Важнейшая медико-биологическая проблема современного акушерства – невынашивание беременности, т.е. ее самопроизвольное прерывание на сроках от момента зачатия до 37 недель. Если в анамнезе у женщины подряд три и более неразвивающихся беременностей в сроке до 22 недель, то говорят о привычном невынашивании. В парах, которые планируют рождение ребенка, его частота составляет 1–3% [1].

По литературным данным, к причинам невынашивания относят инфекционные, эндокринные, хромосомные, генетические нарушения, а также анатомические, иммунные и тромбофилические факторы [12, 19].

При вынашивании плода у беременной женщины происходит перестройка всех систем организма, в том числе и свертывающей системы крови: увеличивается активность коагуляционных факторов I, VII, VIII, IX, X; наблюдается недостаток белка S и снижение активности фибринолитической системы [4, 5].

В течение всей физиологически протекающей беременности у матери ослабляется способность к тромбообразованию в матке и плаценте – кровь беспрепятственно движется и насыщает эмбрион. Тромбофилия может способствовать возникновению тяжелых гестационных осложнений: нарушению механизмов имплантации, неразвивающейся беременности, преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, фетоплацентарной недостаточности, преждевременным родам, антенатальной гибели плода. Кроме того, физиологически протекающая беременность при наличии генетической и/или приобретенной тромбофилии может осложняться венозными тромбозами и тромбозами [11].

В работе Incebiyik A. и соавт. [16] к основным составляющим наследственной тромбофилии относят мутации генов протромбина (F2) и фактора V Лейде-

на (F5), ингибитора сериновых протеаз (PAI-1) и фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Гетерозиготный и гомозиготный мутантный генотипы в генах последнего связаны с риском развития гипергомоцистеинемии. Она определяется как биомаркер артериальных и венозных тромбозов и неудачного исхода беременности за счет трансформации главной метильной группы метаболизма клеток человека, называемого «одноуглеродный метаболический процесс» [20]. В статье Насхлеташвили И.В. и соавт. [10] представлена ассоциация гена MTHFR с ослаблением ответа яичников на стимуляцию овуляции и «плохим» качеством ооцитов у женщин, обратившихся к методам искусственного оплодотворения.

Ген F2 является предшественником тромбина и важнейшим фактором свертывания. Наличие в нем мутации повышает риск развития острой закупорки сосуда тромбом во время гестации. Ген F5 кодирует фактор свертывания V и может быть причиной образования закупорки глубоких вен, переходящего в тромбоэмболию легочной артерии. Носительство его гомо/гетерозиготной формы может приводить к высокому риску рецидивирующей спонтанной потери беременности и большой вероятности поздних репродуктивных потерь. Гены F7, F13 чаще всего изучаются в группах лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и только в редких случаях анализируются при гестационных неудачах [8].

По мнению Вашуковой Е.С. и соавт. [12], в последние годы полиморфизм гена фибриногена (FGB) причисляют к маркерам, вызывающим неудачные исходы беременности. За счет замещения аргинина гуанином осуществляется усиление свертываемости крови благодаря интенсивной продукции FGB у лиц с гомо/гетерозиготным генотипом данного полиморфизма, что может вызывать осложнения акушерского характера. Ген гликопротеина ITGB3 в результате замены гуанина цитозином в положении 1565, запускающей повышенную свертываемость крови и склеивание тромбоцитов, может оказывать большое влияние на появление репродуктивных нарушений.

Наличие гомо/гетерозиготной формы тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2) ассоциировано с увеличением скорости агрегации тромбоцитов, что может являться условием для риска тромбофилии [17].

В работах Зайнулиной М.С. и соавт. [3], Coriu L. и соавт. [14] дана оценка результатов исследования значения тромбофилии при гипотрофии плода, но статистических различий не выявлено.

Для успешной имплантации необходима инвазия цитотрофобласта на нужную глубину, за счет чего осуществляется прикрепление зародыша и происходит адаптация маточно-плацентарного кровотока. Считают, что урокиназа активатора плазминогена, ее рецептор и ингибитор плазменного активатора 1 (PAI-1) контролируют расщепление и реконструкцию материнской ткани во время фиксации трофобласта [15]. В работе Киришченкова П.А. и соавт. [6] показано, что присутствие у женщины генотипа 4G/4G в гомозиготном состоянии в полтора раза повышает возможность отслоения плаценты и хориона, чем в

гетерозиготном 4G/5G. Полиморфные варианты гена 677T MTHFR и аллель 5G/4G гена PAI-1 являются одной из причин развития преэклампсии и должны быть приняты во внимание при формировании мер по профилактике гестационных осложнений.

Однако в исследованиях Зайнулиной М.С. и соавт. [3], Момот А.П. и соавт. [9] не выявлена четкая связь между «мутантными» аллелями генов F2, F5, PAI-1 и MTHFR и неудачным исходом гестации.

В работе Rozano-Gorelick A. и соавт. [18] показано, что при наличии у женщины тромбофилии во время беременности и/или в послеродовом периоде могут наблюдаться клинические признаки сосудистых осложнений. Поэтому целесообразно реализовывать комбинированный подход, подразумевающий сбор сведений акушерско-гинекологического анамнеза, наличие предшествующих тромбозов, наследственных болезней и характеристики типа тромбофилии, чтобы определить тромботический риск как во время гестационного процесса, так и в послеродовом периоде.

### Материал и методы

Выполнено исследование полиморфизма генов, связанных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у 538 женщин и генов фолатного цикла у 236 женщин с расстройствами системы репродукции. Главными условиями отбора пациенток для анализа являлись неудачные исходы беременностей в анамнезе, отсутствие беременностей; невозможность забеременеть или выносить ребенка до срока после рождения нескольких детей; наличие рецидивирующих выкидышей, а также осложненные роды (роды раньше срока, отслоение плаценты, преэклампсия).

На основании данных акушерского анамнеза обследованные были дифференцированы на несколько групп в зависимости от наличия репродуктивного нарушения:

1 группа – женщины с первичным бесплодием (115/35)\*;

2 группа – женщины со вторичным бесплодием (имевшие срочные роды и отягощенный акушерский анамнез) (183/102);

3 группа – женщины с осложненным течением беременности (рождение детей до 37 недель, отслоение плаценты, преэклампсия) (72/35);

4 группа – женщины с двумя неразвивающимися беременностями (99/44);

5 группа – женщины с тремя и более неразвивающимися беременностями (69/20).

В группу сравнения включили женщин с несколькими срочными родами, без наследственной тенденции к образованию тромбов (114/72).

\*в скобках приведено количество женщин, обследованных на наличие полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, и генов фолатного обмена.

Исследование генетических мутаций (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-96 с наборами «Кардио Генетика Тромбофилия» и «Генетика Метаболизма Фолатов» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Сравнение качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . За достоверный принимался результат со значением  $p < 0,05$ . Статистическая обработка выполнялась с помощью программ Biostat 2009 for Windows.

### Результаты и их обсуждение

Распределение полиморфных генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у женщин с расстройствами репродуктивной системы и без нарушений фертильности представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Частота встречаемости генетических полиморфизмов, связанных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у женщин с проблемами фертильности и без репродуктивных нарушений**

Полиморфизмы	Генотипы	Частота выявления генотипа у обследуемых лиц, %					
		Группы					Группа сравнения (n=114)
		1 (n=115)	2 (n=183)	3 (n=72)	4 (n=99)	5 (n=69)	
F2:20210 G/A	G/G	95,7	97,8	95,8	98,0	98,6	97,4
	G/A	4,3	2,2	4,2	2,0	1,4	2,6
	A/A	0	0	0	0	0	0
F5: 1691 G/A	G/G	96,5	95,6	95,8	93,9	98,6	94,7
	G/A	3,5	4,4	4,2	6,1	1,4	4,4
	A/A	0	0	0	0	0	0,9
F7: 10976 G>A	G/G	71,3	77,5	79,2	81,8	82,4	78,9
	G/A	25,2	21,4	19,4	18,2	17,6	19,3
	A/A	3,5	1,1	1,4	0	0	1,8
F13: G>T	G/G	44,7	50,3	56,3	49,5	43,5	45,6
	G/T	45,6	41,5	35,2	40,4	52,2	46,5
	T/T	9,6	8,2	8,5	10,1	4,3	7,9
FGB: -455 G>A	G/G	50,4	53,6	48,6	58,6	68,2	51,8
	G/A	46,1	39,9	48,6	34,3	27,5	42,1
	A/A	3,5	6,6	2,8	7,1	4,3	6,1

ITGA2: 807 C/T	C/C	35,2	41,1	40,6	39,6	37,3	40,5
	C/T	53,7	41,7	47,9	52,1	46,3	48,6
	T/T	11,1	17,1	12,7	8,3	16,4	10,8
ITGB3: 1565 T/C	T/T	65,2	69,8	62,5	69,4	69,6	77,2
	T/C	34,8*	27,5	36,1*	26,5	29,0	19,3
	C/C	0,0	2,7	1,4	4,1	1,4	3,5
PAI-1: -675 5G/4G	5G/5G	13,9	13,7	15,5	18,2	13,0	16,7
	5G/4G	54,8	49,2	47,9	53,5	55,1	53,5
	4G/4G	31,3	37,2	36,6	28,3	31,9	29,8

Примечание: \*  $p < 0,05$ , достоверные различия с группой сравнения

Мутация гена F2 встречается в популяции в единичных случаях, ее частота составляет 1–4% [13]. В нашем исследовании в гетерозиготном состоянии она была установлена у 5 (4,3%) женщин с первичным бесплодием, у 4 (2,2%) женщин со вторичным бесплодием, у 3 женщин (4,2%) с осложненным течением беременности, у 2 (2,0%) женщин с двумя неразвивающимися беременностями. Среди женщин с 3 и более гестационными потерями мутантная форма полиморфизма гена F2 была обнаружена только в одном случае (1,4%). Частота выявления гена F2 в гетерозиготной форме в группе сравнения составила 2,6%. Таким образом, не установлено статистически значимых различий в частоте распределения генотипа G/A гена протромбина в исследованных группах и группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

Гетерозиготная форма Лейденской мутации была идентифицирована у 4,4% женщин без репродуктивных расстройств. У женщин с первичным бесплодием и гестационными потерями частота выявления мутации гена F5 составила от 3,5% до 6,1%. Ввиду отсутствия статистически значимых различий между группами не представляется возможным сделать вывод о роли Лейденской мутации в течение и исходах беременности.

Во всех группах заметно чаще по сравнению с другими встречались полиморфизмы генов, отвечающих за нарушения в системе фибринолиза: F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1.

Мы не обнаружили связи между наличием гомо/гетерозиготных форм указанных полиморфизмов и ри-

ском возникновения гестационных неудач. Характер распределения вышеназванных генов существенно не различался у женщин с первичным бесплодием, неразвивающимися беременностями, осложненным течением беременности и у женщин из группы сравнения ( $p > 0,05$ ).

При анализе частоты распространения аллелей гена ITGB3 было установлено, что в группах женщин с первичным бесплодием и осложненными родами выявляемость гетерозиготной формы данного гена составила 34,8% и 36,1% соответственно, а в группе сравнения – 19,3% ( $p < 0,05$ ). Возможно, это связано с тем, что ген ITGB3 кодирует белок ITGB3, определяемый как гликопротеин IIIa (GPIIIa) тромбоцитарного звена гемостаза. У женщин-носителей гена ITGB3 в гетерозиготном состоянии цитозин занимает место тимина в положении 1565 (T1565C), вследствие чего осуществляется модификация биохимических свойств белка GPIIIa и лейцин встает на место пролина в позиции 59 (Leu59Pro). У носителей генотипов T/C и C/C наблюдается склонность тромбоцитов к агрегации, что может содействовать увеличению риска закупоривания сосудов тромбом, приводящего к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, тромбозам и нарушениям гестационного процесса ввиду тромбоза плаценты, а также нарушению погружения эмбриона в слизистую оболочку матки.

Частота выявления полиморфных генов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, у женщин с расстройствами системы репродукции и без нарушений фертильности приведена в таблице 2.

Таблица 2

**Частота встречаемости генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного обмена, у женщин с репродуктивными расстройствами и без нарушений фертильности**

Полиморфизмы	Генотипы	Частота выявления генотипа у обследуемых лиц, %					Группа сравнения (n=72)
		Группы					
		1 (n=35)	2 (n=102)	3 (n=35)	4 (n=44)	5 (n=20)	
MTHFR: 677 C>T	C/C	54,3	54,9	60,0	36,4	25,0	52,8
	C/T	34,3	40,2	37,1	56,8	55,0	38,9
	T/T	11,4	4,9	2,9	6,8	20,0	8,3
MTHFR: 1298 A>C	A/A	51,4	49,0	42,9	45,5	40,0	57,1
	A/C	45,7	43,1	37,1	47,7	55,0	37,1
	C/C	2,9	7,8	20,0*	6,8	5,0	5,7
MTR: 2756 A>G	A/A	54,3	45,1	48,6	54,5	75,0	70,0
	A/G	42,9*	51,0*	37,1	45,5*	25,0	21,4
	G/G	2,9	2,9	14,3	0	0	8,6
MTRR: 66 A>G	A/A	25,7	17,6	22,9	6,8	30,0	11,4
	A/G	45,7	50,0	51,4	50,0	50,0	44,3
	G/G	28,6	32,4	25,7	43,2	20,0	44,3

Примечание: \*  $p < 0,05$ , достоверные различия с группой сравнения

Значительно чаще регистрировался полиморфизм MTHFR:677 в гетерозиготном состоянии у женщин с 2 неразвивающимися беременностями – 56,8% и с 3 и более гестационными потерями – 55,0%. В группе сравнения встречаемость генотипа C/T составила 38,9%. Генотип T/T полиморфизма MTHFR:677 был идентифицирован у 20,0% женщин с 3 и более гестационными неудачами, тогда как у женщин без нарушений фертильности его частота составила 8,3%. Однако и в первом, и во втором случаях значимые различия не обнаружены ( $p > 0,05$ ).

Генотип C/C полиморфизма MTHFR:1298 достоверно чаще выявлялся у женщин с осложненным течением беременности – 20,0% (в группе сравнения – 5,7%) ( $p < 0,05$ ). Замена аденина на цитозин в позиции 1298 приводит к снижению активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, нарушению метилирования ДНК и повреждению плода. В свою очередь это может приводить к привычной потере беременности.

Гетерозиготная форма полиморфизма MTR:2756 регистрировалась достоверно чаще у женщин с первичным бесплодием, осложненным течением беременности, с 2 неразвивающимися беременностями в 42,9%, 51,0% и 45,5% случаев соответственно. В группе сравнения ее частота составила 21,4% ( $p < 0,05$ ). В результате замены аденина на гуанин в позиции 2756 происходит снижение активности фермента метионин-синтазы, нарушение метаболизма гомоцистеина за счет увеличения его концентрации в плазме крови. Гипергомоцистеинемия может стать причиной ранней отслойки плаценты, умеренной и тяжелой преэклампсии, кислородного голодания плода, врожденной патологии развития сердечно-сосудистой системы и как следствие прерывания беременности.

Частота встречаемости генотипов A/G и G/G полиморфизма MTRR:66 была соизмерима в группах женщин с гестационными неудачами и в группе сравнения ( $p > 0,05$ ).

### Заключение

Исследование полиморфизма генов F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR у 774 женщин с нарушениями репродуктивной функции и 114 женщин без отягощенного акушерского анамнеза установило, что достоверно чаще, чем в группе сравнения, при первичном бесплодии выявляются генотипы T/C ITGB3 и A/G MTR:2756; при вторичном бесплодии – генотип A/G MTR:2756; при осложненном течении беременности – генотипы T/C ITGB3 и C/C MTHFR:1298; при двух повторных неразвивающихся беременностях – генотип A/G MTR:2756.

Влияние остальных генов, ассоциированных с тромбофилией, протромботическими состояниями и нарушениями фолатного обмена (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, PAI-1, MTRR), на наступление, течение и исход беременности не подтверждено.

### Список литературы

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. 2009. М.: Гэотар-Медиа. 1200 с.
2. Ващукова Е.С., Глотов А.С., Канаева А.Д. Исследование полиморфизма генов системы свер-

тывания крови и фибринолиза у условно здоровых беременных России и Украины // Экологическая генетика человека. 2011. Т. IX, № 1. С. 70–80.

3. Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Бикмулина Д.Р. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т. LIX, вып. 1. С. 6–10.

4. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Полиморфизм генов тромбофилии и фолатного обмена у женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник гематологии. 2016; XII: 2: 32.

5. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Игнатъев С.В., Ярыгин Д.Н. Полиморфизм генетических мутаций, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у женщин с первичным бесплодием // Тромбоз, гемостаз и реология. 2016. № 3 (67), прил. 1. С. 196–197.

6. Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Тетрашвили Н.К., Донников А.Е., Белоусов Д.М., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1:5G/4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 34–37.

7. Кузнецов Н.Н., Плаксина А.Н., Ковтун О.П., Ворошилова Е.С., Марчук Ю.В. Молекулярно-генетическая диагностика тромбофилических состояний – генетические основы материнской, плодовой и неонатальной патологии // Системная интеграция в здравоохранении. 2012. 3 (17). С. 40–51.

8. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические аспекты гестоза // Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология. 2011. 6 (54). С. 7–11.

9. Момот А.П., Лыдина И.В., Зоренко В.Ю., Борисова О.Г., Цыпкина Л.П., Тараненко И.А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58, № 2. С. 18–22.

10. Насхлеташвили И.В., Калинина Е.А., Коган Е.А., Донников А.Е. Влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2013. № 2. С. 29–34.

11. Самышкина Н.Е. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности // Сборник научных трудов SWorld. Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании, 2012». Выпуск 3. Том № 3. С. 45–47.

12. Терентьева Л.С., Асымбекова Г.У., Аскеров А.А., Таибулатова Н.К. Диагностика и лечение бесплодия: методическое пособие. Бишкек: Изд-во КРСУ, 2005. 37 с.

13. Шифман Е.М., Баринев С.В., Долгих В.Т. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмами генов тромбофилии // Трансфузиология. 2015. № 1. С. 24–29.

14. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D., Talmaci R., Secara D., Coriu D., Cirstoiu M. Inherited thrombophilia in pregnant women // MAEDICA. 2014. Vol. 9, № 4. P. 351–355.

15. Dossenbach-Glaninger A., Trotsenburg M., Dossenbach M., Oberkanins C., Moritz A., Kruluger W., Huber J., Hopmeiner P. Plasminogen Activator Inhibitor

1 4G/5G Polymorphism and Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism: Impaired Fibrinolysis and Early Pregnancy Loss // *Clinical Chemistry*. 2003. Vol. 49, № 7. P. 1081–1086.

16. Incebiyik A., Hilani N., Camuzcuoglu A., Camuzcuoglu H., Akbas H., Kilik A., Vural M. Prevalence of thrombogenic gene mutations in women with recurrent miscarriage: a retrospective study of 1507 patients // *Obstet Gynecol Sci*. 2014. Vol. 57, № 6. P. 513–517.

17. Parad A., Zolghadri J., Nezam M., Afrasiabi A., Haghpanah S., Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss // *Iran Red Cres Med J*. 2013. Vol. 15, № 12. e13708.

18. Rozano-Gorelick A., Paradakis E., Brenner B. Combined Thrombophilia and Obstetric Complications // *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*. 2009. Vol. 2. P. 38–41.

19. Rull K., Nagimaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage challenges, current knowledge, future directions // *Frontiers in Genetics*. 2012. Vol. 3. Article 34. 13 p.

20. Sibai B.M., How H.Y., Stella C.L. Thrombophilia in pregnancy: Whom to screen, when to treat // *OBG Management*. 2007. Vol. 19, № 1. P. 50–64.

## References

1. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: national leadership]. Moscow: Geotar-Media, 2009. 1200 p.

2. Vashukova E.S., Glotov A.S., Kanaeva A.D. Analysis haemostatic system gene polymorphism in pregnant women without complications from Russia and Ukraine. *E'kologicheskaya genetika cheloveka*, 2011, vol. 9, № 1, pp. 70–80.

3. Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Bikmullina D.R. Thrombophilia: etiologic factor or pathogenetic aspect of pregnancy complications? *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, 2010, vol. LIX, № 1, pp. 6–10.

4. Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaitseva G.A. Polymorphism of thrombophilia and folate metabolism genes in women with recurrent pregnancy loss. *The Bulletin of Hematology*. 2016; XII: 2: 32.

5. Kiseleva A.N., Butina E.V., Zaitseva G.A., Ignatiev S.V., Yarygin D.N. The polymorphism of genetic mutation associated with thrombophilia and prothrombotic conditions in women with primary infertility. *Tromboz, gemostaz i reologia*, 2016, № 3 (67). Suppl. 1, p. 196–197.

6. Kiryushhenkov P.A., Hodzhaeva Z.S., Tetrushvili N.K., Donnikov A.E., Belousov D.M., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Significance of plasminogen activator inhibitor type 1 gene (SERPINE1: 5G>4G) polymorphisms in chorionic detachment and placental abruption in early pregnancy. *Akusherstvo i ginecologiya*, 2012, № 5, pp. 34–37.

7. Kusnetsov N.N., Plaksina A.N., Kovtun O.P., Voroshilova E.S., Marchuk Yu.V. Molecular-genetic diagnostics of thrombophilic conditions – genetic bases of maternal, fetus and neonatal pathologies. *Systemnaya integraciya v zdravoookhraneni*, 2012, vol. 3, № 17, pp. 40–51.

8. Mal'tseva L.I., Pavlova T.V. The genetic aspects of preeclampsia. *Prakticheskaya medicina. Akusherstvo.*

*Ginecologiya. E'ndocrinologiya*, 2011, vol. 6, № 54, pp. 7–11.

9. Momot A.P., Lydina I.V., Zorenko V.Yu., Borisova O.G., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. Risk factors for in vitro fertilization failure in patients with hemostatic disorders and there correction. *Gematologiya i transfusiologiya*, 2013, vol. 58, № 2, pp. 18–22.

10. Naskhletashvili I.V., Kalinina E.A., Kogan E.A., Donnikov A.E. Impact of hereditary and acquired thrombophilias on the outcome of assisted reproductive technology programs. *Akusherstvo i ginecologiya*, 2013, № 2, pp. 29–34.

11. Samyshkina N.E. Polymorphisms of hemostasis genes and genes of folate cycle among women who experience pregnancy loss. *Sbornik nauchnykh trudov SWorld. Materialy mezhdunarodno inauchno-prakticheskoi konferencii «Sovremennye problemy i puti ikh resheniya v nauke, transpotre, proizvodstve i obrazovanii»* [Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education], 2012, vol. 3, № 3, pp. 45–47.

12. Terent'eva L.S., Asymbekova G.U., Askerov A.A., Tashbulatova N.K. *Diagnostika i lechenie besplodiya: metodicheskoe posobie* [Diagnosis and treatment of infertility: manual]. Bishkek: KRSU Publ, 2005. 37 p.

13. Shifman E.M., Barinov S.V., Dolgikh V.T. Prevention of obstetric complications associated with thrombophilia gene polymorphisms. *Transfuziologiya*. 2015, № 1, pp. 24–29.

14. Coriu L., Copaciu E., Tulbure D., Talmaci R., Secara D., Coriu D., Cirstoiu M. Inherited thrombophilia in pregnant women. *MAEDICA*, 2014, vol. 9, № 4, pp. 351–355.

15. Dossenbach-Glaninger A., Trotsenburg M., Dossenbach M., Oberkanins C., Moritz A., Kruluger W., Huber J., Hopmeiner P. Plasminogen Activator Inhibitor 1 4G/5G Polymorphism and Coagulation Factor XIII Val34Leu Polymorphism: Impaired Fibrinolysis and Early Pregnancy Loss. *Clinical Chemistry*, 2003, vol. 49, № 7, pp. 1081–1086.

16. Incebiyik A., Hilani N., Camuzcuoglu A., Camuzcuoglu H., Akbas H., Kilik A., Vural M. Prevalence of thrombogenic gene mutations in women with recurrent miscarriage: a retrospective study of 1507 patients. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, vol. 57, № 6, pp. 513–517.

17. Parad A., Zolghadri J., Nezam M., Afrasiabi A., Haghpanah S., Karimi M. Inherited thrombophilia and recurrent pregnancy loss. *Iran Red Cres Med J*, 2013, vol. 15, № 12, e13708.

18. Rozano-Gorelick A., Paradakis E., Brenner B. Combined Thrombophilia and Obstetric Complications. *The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal*, 2009, vol. 2, pp. 38–41.

19. Rull K., Nagimaja L., Laan M. Genetics of recurrent miscarriage challenges, current knowledge, future directions. *Frontiers in Genetics*, 2012. Vol. 3. Article 34, 13 p.

20. Sibai B.M., How H.Y., Stella C.L. Thrombophilia in pregnancy: Whom to screen, when to treat. *OBG Management*. 2007. Vol. 19, № 1, p. 50–64.

## АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D С НЕКОТОРЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>Майлян Э.А., <sup>2</sup>Резниченко Н.А., <sup>1</sup>Майлян Д.Э.

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика (283003, г. Донецк, проспект Ильича, 16), e-mail: mea095@yandex.ru

<sup>2</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия (294006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: professorreznichenko@mail.ru

## ASSOCIATIONS BETWEEN POLYMORPHISMS OF VITAMIN D SYSTEM GENES AND DIFFERENT DISEASES

<sup>1</sup>Maylyan E.A., <sup>2</sup>Reznichenko N.A., <sup>1</sup>Maylyan D.E.

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic (283003, Donetsk, Ilich Avenue, 16), e-mail: mea095@yandex.ru

<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (294006, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7), e-mail: professorreznichenko@mail.ru

**Основная функция витамина D заключается в стимуляции абсорбции кальция и фосфора клетками эпителия тонкого кишечника и регуляции костного метаболизма. Установлены также внескелетные его эффекты.**

**Результаты многочисленных научных исследований демонстрируют важную роль полиморфизма генов, участвующих в метаболизме витамина D, в патогенезе широкого спектра заболеваний человека – рахита, остеопороза, сердечно-сосудистых, онкологических и аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний, сахарного диабета. Обнаружены ассоциации мутаций генов системы витамина D с вышеуказанными заболеваниями. Установлено влияние на риск развития данных заболеваний, тяжесть их течения, эффективность лечения генов рецептора витамина D (FokI, BsmI, ApaI, TaqI), витамин-D-связывающего белка, ферментов семейства цитохрома P450 CYP27B1, CYP2R1, CYP24A1.**

**Полученные результаты исследований свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области. Вместе с этим, имеющиеся к настоящему времени данные уже сейчас могут представлять определенную практическую значимость, открывая перспективы для индивидуализации лечебно-профилактического назначения препаратов витамина D.**

Ключевые слова: ген, полиморфизм, витамин D, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, онкопатология, иммунитет.

**The main function of vitamin D is to stimulate absorption of calcium and phosphorus by the small intestinal epithelium and to regulate osteal metabolism. Also its extraskeletal effects are established.**

**The results of numerous researches show an important role of polymorphisms of genes involved in vitamin D metabolism in pathogenesis of such diseases as rachitis, osteoporosis, cardiovascular and allergic diseases, cancer, immunodeficiency and diabetes mellitus. Associations between vitamin D system gene mutation and the above-stated diseases have been found. The influence of genes of vitamin D receptor (FokI, BsmI, ApaI, TaqI), vitamin D binding protein, cytochrome family of enzymes P450 CYP27B1, CYP2R1, CYP24A1 on the risk of development of these diseases, their severity and treatment efficiency has been established.**

**The received results testify to the need of carrying out further investigations and searching for new genetic factors, vitamin D metabolism regulation mechanisms and their involvement in different disease processes. The data which are available so far can have a certain practical value already now, as they offer the challenge for individualization of treatment and prevention with vitamin D drugs.**

Key words: gene, polymorphisms, vitamin D, osteoporosis, cardiovascular disease, oncopathology, immunity.

### Введение

Витамин D (VD) – это группа биологически активных жирорастворимых соединений, включающая более 50 метаболитов, которые образуются под воздействием ультрафиолетового облучения в тканях животных и растений из стероидов [50]. Чрезвычайно важное его значение для организма человека обусловлено его многочисленными эффектами на различные органы и ткани посредством регуляции около 2000 генов [44].

Основная функция VD заключается в стимуляции абсорбции кальция и фосфора клетками эпителия тонкого кишечника [10, 20]. В связи с этим VD справедливо именуют кальциотропным гормоном, а дефицит его называют основной причиной патологии костной системы, в частности рахита и остеопороза.

Наряду с вышеизложенным, необходимо подчеркнуть, что биологическая роль VD не ограничивается только лишь регуляцией костного метаболизма. Научные исследования последних двух десятилетий

существенно расширили наши представления о роли VD в организме человека [2]. Снижение сывороточных концентраций VD увеличивает вероятность онкологических заболеваний и способствует более злокачественному их течению. Низкая концентрация витамина является независимым фактором риска развития таких патологий, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, гипертоническая болезнь. Многочисленные исследования подтверждают роль VD в патогенезе сахарного диабета, метаболического синдрома. Установлена также важная роль VD и в обеспечении функции иммунной системы. Дефицит витамина является одним из факторов развития иммуноопосредованных заболеваний – иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии.

### Метаболизм витамина D и роль генетических факторов

VD приобретает биологическую активность гормона только после ряда превращений, происходящих поэтапно в печени и почках [2]. Поступающий с пищей (D2) или синтезируемый в коже под воздействием ультрафиолета (D3) VD поступает в печень (рис.). Индуцированный ультрафиолетом синтез витамина D3 в коже из 7-дегидрохолестерина катализируется DHCR7 (НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестеринредуктаза). В печени под влиянием фермента 25-гидроксилазы митохондрий (CYP27A1) и микросом (CYP2R1) происходит преобразование VD в прогормональные его формы 25(OH)D<sub>3</sub> (кальцидиол) и 25(OH)D<sub>2</sub> (эргокальцидол). Последние являются основными циркулирующими формами VD, которые через кровоток поступают в почки.

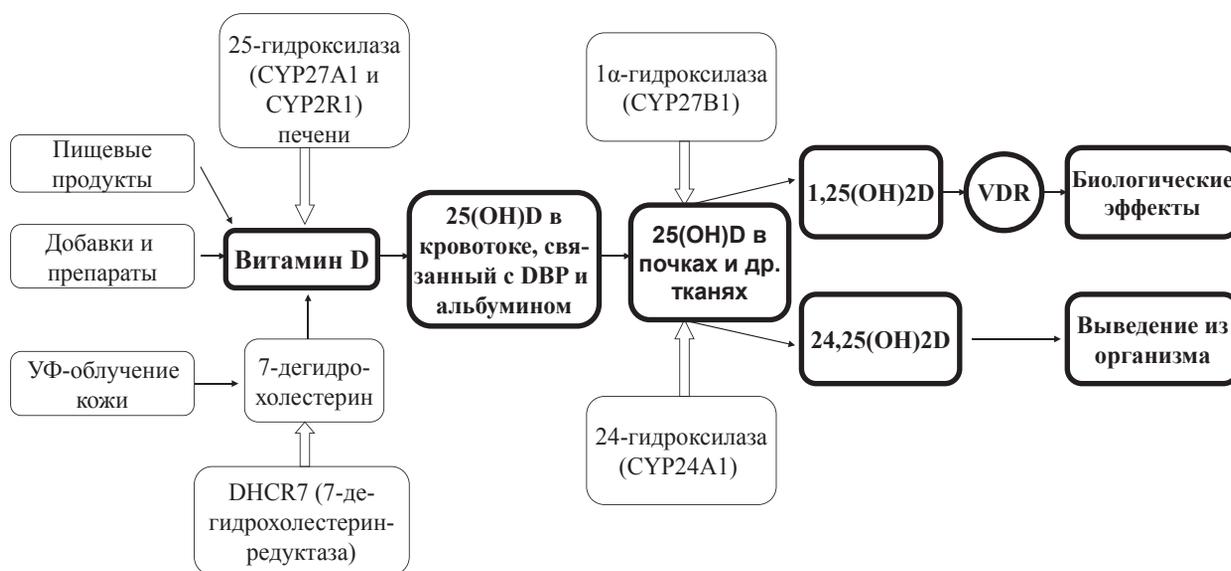


Рисунок. Краткая схема метаболизма витамина D

подавляющая часть молекул 25(OH)D в циркуляции связана с белком, связывающим витамин D, – DBP (80–90%) и альбумином (10–20%) [9]. В клетках проксимальных отделов канальцев коры почек, а также в некоторых других тканях из поступивших молекул 25(OH)D в результате реакции, катализируемой митохондриальным ферментом 1α-гидроксилазой (CYP27B1), образуются активные гормональные формы VD – 1,25(OH)<sub>2</sub>D: кальцитриол (1,25-дигидровитамин D<sub>3</sub>) и эргокальцитриол (1,25-дигидровитамин D<sub>2</sub>). Для предотвращения чрезмерного синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D индуцирует активность 24-гидроксилазы (CYP24A1). 24-гидроксилаза участвует в преобразовании 1,25(OH)<sub>2</sub>D в биологически неактивную кальцитроевую кислоту 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, которая является конечным продуктом метаболизма VD и выделяется с желчью. Геномные эффекты 1,25(OH)<sub>2</sub>D реализуются через соответствующие рецепторы – ядерные рецепторы витамина D (VDR).

Дефицит VD представляет широко распространенную проблему в различных регионах мира. Как известно, основными факторами, оказывающими серьезное влияние на показатели насыщенности организма человека витамином, являются интенсивность ультрафиолетового облучения кожных покровов и уровень потребления VD с пищевыми продуктами или в виде добавок и лекарственных

препаратов. Однако следует отметить, что лишь около 25% индивидуальной изменчивости в плазме крови концентраций 25(OH)D можно объяснить различиями в степени солнечной инсоляции (сезоном года и широтой проживания), особенностями питания и использованием витаминных добавок [37].

Поэтому не менее важное влияние на концентрации VD могут оказывать и генетические факторы. Действительно, результаты близнецовых и семейных исследований показывают, что уровень в крови VD в определенной степени находится под генетическим контролем. По различным оценкам вклад генотипа в колебания сывороточных показателей 25(OH)D составляет от 23–43% до 77–80% [17, 24, 37].

Изучение генетической составляющей, определяющей концентрации уровней VD, позволило выявить роль ряда генетических полиморфизмов [3, 7, 17, 24, 29, 33, 37, 45, 46, 51]. В качестве основных генов кандидатов, мутации в которых влияют на концентрации 25(OH)D, были определены гены GC (DBP), CYP24A1, CYP2R1, CYP27B1, VDR, NADSYN1/DHCR7 (никотинамидадениндинуклеотидсинтетаза-1/7-дегидрохолестеринредуктаза). Причем изменения в вышеуказанных генах взаимосвязаны со значениями VD среди лиц различного возраста, пола и расовой принадлежности.

### Ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с заболеваниями костной системы

Подтверждением важной роли мутаций вышеуказанных генов в нарушениях метаболизма VD являются результаты генетических исследований, направленных на расшифровку наследуемости таких заболеваний костной патологии, как остеопороз и рахит.

Еще в начале 90-х годов прошлого столетия, учитывая высокие показатели наследуемости остеопороза, были выполнены первые успешные попытки выявить гены, мутации в которых влияют на минеральную плотность костной ткани и способствуют развитию заболевания. Одной из первых плодотворных работ по идентификации генов остеопороза было исследование Morrison N.A. и соавт. [35], в котором была обнаружена связь сыровоточных уровней остеокальцина с полиморфизмами гена рецептора витамина D BsmI ( $P=0,0001$ ), ApaI ( $P=0,0023$ ) и EcoRV ( $P=0,0153$ ). Основываясь на полученных результатах, авторы показали, что аллельные вариации гена VDR вносят определенный вклад в физиологические колебания уровня остеокальцина. Исходя из предварительного анализа в монозиготных и дизиготных парах близнецов, они объяснили особенностями гена VDR наличие большого разнообразия в уровнях минеральной плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника.

После данного сообщения одна за другой стали появляться публикации, посвященные изучению роли гена VDR в патогенезе остеопороза [27]. Результаты этих исследований подчеркнули важное влияние полиморфизмов вышеуказанного гена на абсорбцию кальция в кишечнике, показатели минеральной плотности различных отделов скелета, на вероятность развития остеопороза и остеопоротических переломов [1].

Изучение этиологии наследственных форм VD-дефицитного рахита позволило к настоящему времени установить в качестве причины заболевания мутации трех генов VDR, CYP27B1 и CYP2R1 [5].

Одной из наиболее изученных наследственных форм рахита является VD-зависимый рахит типа 1A (VDDR-1A), который является редким аутосомно-рецессивным заболеванием и вызван мутациями в гене CYP27B1. В одном из недавних исследований [16] обследование 8 турецких детей позволило выявить 3 новые мутации (с.1022-1037del16; с.1215+2T>A; с.934\_935delAC), которые в гомозиготном состоянии приводят к функциональной инактивации гена CYP27B1, резкому снижению активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и, соответственно, уровней 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Следует обратить внимание на концентрации у обследованных детей 25(OH)D [16]. Уровни

1,25(OH)<sub>2</sub>D у них были существенно снижены и при норме 17–53 пг/мл у 7 детей они составили соответственно 3,2; 9,1; 25,0; 4,5; <2,1; 14,0 и 13,0 пг/мл. Значения же 25(OH)D в большинстве случаев находились в пределах нормы, а у 3-х детей даже были резко повышены (189,0; 125,0; 238,0 нг/мл). Исходя из этого, можно говорить об опосредованной связи известных мутаций в гене CYP27B1 с повышенными значениями 25(OH)D, хотя на самом деле это отражает их компенсаторное увеличение в ответ на низкий синтез 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Знание данных механизмов необходимо учитывать в клинической практике. Полученный при выполнении скрининговых исследований нормальный и повышенный показатель 25(OH)D у таких детей может вводить в заблуждение врача, препятствовать выявлению истинного дефицита гормональной формы VD 1,25(OH)<sub>2</sub>D и установлению правильного диагноза.

Al Mutair A.N. и соавт. [5] выполнили генетическое обследование двух жителей Саудовской Аравии. Оба пациента (девочка 13 лет и ее брат 14 лет) имели клинико-лабораторные признаки рахита. У обследуемых отмечались гипокальциемия, резкое снижение сыровоточных уровней 25(OH)D (<10 нмоль/л), гиперпаратиреоз. Значения 1,25(OH)<sub>2</sub>D находились в пределах нормы (48 и 44 пмоль/л; референтные значения: 41–127 пмоль/л). Следует отметить, что назначение препаратов VD (холекальциферол в дозе 5000 и 10000 МЕ/сут) привело к положительной динамике лабораторных показателей. Однако, несмотря на высокую дозировку холекальциферола, уровни 25(OH)D все же не достигали нормальных значений (23 и 28 нмоль/л соответственно). Возникшее подозрение на роль генетических дефектов в патологии обоих детей побудило выполнить молекулярно-генетическое исследование. В результате анализа последовательности гена CYP2R1 были установлены две ранее не описанные мутации (367+1, G→A и 768, iT) с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые обуславливали ингибицию активности 25-гидроксилазы и развитие классических симптомов дефицита VD.

### Ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с сахарным диабетом

Chakhtoura M. и Azar S. [12] представили результаты имеющихся исследований об ассоциациях одиночных нуклеотидных полиморфизмов в гене VDR с риском развития сахарного диабета 1 типа – СД1 (табл.). Исследования роли точечных мутаций гена VDR в инициации СД1, проведенные в большом количестве стран, в том числе среди различных групп населения, дали противоречивые результаты. Некоторые исследования демонстрируют существенную связь, а в других не была достигнута статистически достоверная значимость.

Таблица

Результаты изучения ассоциаций между полиморфизмами гена VDR и риском развития сахарного диабета 1 типа в различных странах и регионах мира (адаптировано по Chakhtoura M. и Azar S.T. [12]).

Страна, регион проведения исследования	Полиморфизмы гена VDR, имеющие ассоциации с риском развития сахарного диабета I типа
Бангладеш	FokI, BsmI, ApaI, TaqI
Бразилия	Ассоциаций не выявлено
Чили	BsmI, ApaI, TaqI
Хорватия	Tru91, FokI

Финляндия	Ассоциаций не выявлено
Германия	TakI, ApaI, BsmI, TruI
Греция	FokI, BsmI, ApaI, TaqI
Венгрия	BsmI, ApaI, Tru91
Северная Индия	FokI, TaqI
Южная Индия	BsmI
Италия	Ассоциаций не выявлено
Иран	TaqI
Япония	BsmI, FokI
Норвегия	Ассоциаций не выявлено
Польша	Ассоциаций не выявлено
Португалия	Ассоциаций не выявлено
Румыния	Ассоциаций не выявлено
Испания	FokI
Тайвань	BsmI, ApaI
Турция	FokI
США	Ассоциаций не выявлено
Великобритания	Ассоциаций не выявлено

Неоднородность полученных результатов может быть связана с различиями в расовой и этнической принадлежности обследованных лиц. Несомненно, необходимо учитывать влияние на риск формирования патологии и других генетических систем организма человека, ведь СД1 является полигенным заболеванием. Помимо взаимодействия между собой различных генов на конечный результат исследований могут влиять и другие не всегда учитываемые факторы, к которым относят особенности образа жизни, экологические условия проживания и работы, степень ультрафиолетового облучения и т.д. В связи с этим влияние полиморфизмов гена VDR на СД1 может существенно зависеть от целого ряда факторов и при этом либо нивелироваться, либо потенцироваться ими. Так или иначе, накопленные к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют о том, что отдельные полиморфизмы VDR имеют сильные ассоциации с СД1, а другие значительно слабее или вообще не связаны с заболеванием. Так, проведенный метаанализ позволил установить, что из изученных полиморфизмов гена VDR наиболее значительное увеличение риска СД1 отмечается при выявлении мутаций BsmI. Наличие В аллеля (BB или Vb) в BsmI полиморфном сайте на 30% повышает риск СД1 по сравнению с bb гомозиготами.

Установлено влияние мутаций в генах, участвующих в метаболизме витамина D, и на склонность к развитию сахарного диабета 2 типа – СД2 [11]. Три генетических варианта гена DBP (Gc1f, Gc1s и C2) были связаны с нарушением толерантности к глюкозе у индейцев племени пима. Жители Японии, обладающие генотипами Gc1s-2 и 1s-1s гена DBP, характеризуются значительно более высокими концентрациями инсулина и показателями индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Аналогичные ассоциации были выявлены и для генотипов гена VDR. Пожилые люди, которые обладают aa генотипом сайта ApaI, отличаются повышением концентраций в сыворотке крови глюкозы. Кроме того, среди вышеуказанных лиц чаще выявляется нарушение толерантности к глюкозе по сравнению с лицами, имеющими генотип AA. Генотип bb полиморфизма BsmI связан с повышенной инсулинорезистентностью у пациентов с СД2.

Обследование 570 лиц, проживающих в Саудовской Аравии [4], показало, что обладатели генотипа СТ и аллеля Т полиморфизма BSMI гена VDR имели более низкие уровни липопротеидов высокой плотности (отношение шансов OR=0,60; 95% доверительный интервал ДИ 0,37–0,96; P=0,03) и чаще ожирение (OR=1,4; 95% ДИ 1,0–1,90; P=0,04 соответственно). Кроме того, генотип СТ обнаруживал ассоциацию с повышенным риском развития СД2 (OR=1,7; 95% ДИ 1,2–2,4; P=0,007). В противоположность этому генотип СТ и аллель С полиморфизма FokI определял низкую вероятность СД2 (OR=0,70; 95% ДИ 0,49–0,99; P=0,05 и OR=0,73; 95% ДИ 0,56–0,95; P=0,02 соответственно).

#### Ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с аллергическими заболеваниями

Одной из первых работ, направленных на изучение роли полиморфизма гена рецептора VD (VDR) при аллергии, было исследование Raby В.А. и соавт. [39]. При обследовании 582 семей, проживающих в провинции Квебек (Канада), была установлена связь полиморфизма гена VDR ApaI с развитием бронхиальной астмы (БА) и атопии (P=0,01).

Обследование 155 детей больных БА и 225 здоровых детей в Тунисе также позволило установить влияние мутаций гена VDR на заболеваемость БА [32]. Распределение частот генотипов FokI (P=0,04), BsmI (P=0,006) и TaqI (P=0,006) существенно отличалось между вышеуказанными группами детей. Риск развития заболевания также достоверно ассоциировался с гаплотипами bAt и bat вышеуказанных полиморфизмов (P=0,00076 и P=0,016 соответственно).

Исследование полиморфизмов генов витамин-D-связывающего белка (GC) и VDR у египетских детей [25] показало, что аллель G полиморфизма GC (rs2282679) повышал склонность к развитию астмы в 2,22 раза (OR=2,22; 95% ДИ 1,18–4,2), а аллель F VDR (rs228570) – в 2,68 раза (OR=2,68; 95% ДИ 1,36–5,28). Кроме того, гаплотип GG полиморфизма гена витамин-D-связывающего белка определял также более тяжелое течение БА и более высокие значения общего IgE по сравнению с носителями GT и TT генотипов.

При обследовании больных БА молодых афроамериканцев [38] установлено, что развитие заболевания у них ассоциируется с однонуклеотидным полиморфизмом rs10766197 CYP2R1 ( $P=0,044$ ). А rs2228570 VDR был связан с более тяжелым течением БА ( $P=0,04$ ), снижением показателей спирометрии ( $P<0,05$ ), повышением уровня общего IgE ( $P<0,001$ ).

Выполнение аналогичных исследований в Китае не позволило обнаружить влияние полиморфизмов генов VDR и CYP2R1 на заболеваемость БА [31]. Однако вариант C2 витамин-D-связывающего белка по сравнению с изоформой gc1 ассоциировался ( $P=0,006$ ) с высоким риском развития заболевания ( $OR=1,35$ ; 95% ДИ 1,01–1,78). В другой работе китайских ученых [40] из изученных пяти полиморфизмов VDR только rs7975232 (AraI) показал существенную связь с развитием БА среди коренного населения Китая ( $P=0,009$ ).

Влияние полиморфизма гена VDR на развитие и тяжесть течения аллергического процесса было изучено и на примере атопического дерматита. Heine G. и соавт. [23] показали, что у больных с тяжелым атопическим дерматитом значительно чаще по сравнению со здоровыми регистрировались G аллель BSM1 (rs1544410), C аллель AraI (rs7975232) и T аллель TaqI (rs731236). В результате гаплотип GCT показал достоверную корреляцию с развитием тяжелой формы заболевания, а гаплотип AAC, наоборот, имел защитный эффект.

#### Ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с инфекционной патологией

Следует отметить, что роль VD в противоинфекционном иммунитете согласуется с результатами многочисленных исследований, посвященных исследованию ассоциаций генетических полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме витамина, и риском развития инфекционных процессов, тяжестью их течения. Gao L. и соавт. [21] опубликовали результаты выполненного метаанализа и показали, что в азиатской популяции генотип FokI ff имеет выраженную ( $P<0,05$ ) положительную связь с заболеваемостью туберкулезом: ( $OR=2,0$ ; 95% ДИ 1,3–3,2). При этом восприимчивость к заболеванию обладателей аллелей bb полиморфизма BsmI была в 2 раза снижена ( $OR=0,5$ ; 95% ДИ 0,4–0,8;  $P<0,05$ ).

Неблагоприятная прогностическая роль ff аллелей полиморфизма FokI гена VDR подтверждена и другими китайскими учеными [14], которые показали, что среди населения Китая ff генотип имеет выраженную положительную связь с вышеуказанным заболеванием ( $OR=1,97$ ; 95% ДИ 1,32–2,93;  $P=0,0032$ ). Наличие же аллеля b полиморфизма BsmI у европейцев, наоборот, определяет более чем 2-кратное снижение риска развития туберкулеза ( $OR=0,41$ ; 95% ДИ 0,22–0,76;  $P=0,02$ ).

Зависимость от генетических вариантов VDR обнаруживают и показатели заболеваемости вирусным гепатитом В [13]. Установлено, что наличие у новорожденных от инфицированных HBV матерей аллеля  $\alpha$  AraI или гаплотипа  $\alpha$ T в полиморфизмах соответственно AraI и TaqI существенно увеличивает шанс ребенка не инфицироваться вирусом ( $OR=1,74$ ; 95% ДИ 0,97–3,13;  $P=0,049$ ). Кроме вышеизложенного, генетические особенности VDR оказывают влияние и на риск инфицирования больных HBV вирусом дельта. Karataylı S.C. и соавт. [28] показали,

что среди больных ко-инфекцией HBV+HDV носителей генотипа TT TaqI было 86,6%, что значительно чаще ( $P<0,05$ ), чем в группе пациентов с хронической HBV-инфекцией без HDV (62,7%) или реконвалесцентом вирусного гепатита В (62,5%).

Генетические мутации гена VDR могут влиять и на исход инфекции HBV [49]. Проведенные исследования показали, что среди больных с хронической HBV-инфекцией и гепатоцеллюлярной карциномой была значительно повышена частота выявления TT генотипа FokI (30,1% против 19,2%;  $OR=2,27$ ; 95% ДИ 1,60–3,22;  $P=0,006$ ). Кроме того, было обнаружено, что TT генотип FokI был связан и с высокой степенью прогрессирования опухоли ( $P=0,001$ ), наличием цирроза ( $P<0,001$ ) и метастазов в лимфатических узлах ( $P=0,004$ ).

На исход заболевания могут влиять и мутации в промоторе CYP27B1-1260 [53]. Установлено, что пациенты с HBV-инфекцией имеют более высокую частоту встречаемости генотипа CC вышеуказанного гена по сравнению с реконвалесцентами (15,0% против 2,9%;  $P=0,004$ ).

Мутации гена VDR обнаруживают ассоциации и с показателями эффективности лечения хронической HCV-инфекции пегилированным интерфероном и рибавирином [8]. Наличие гаплотипа CCA, т.е. одновременное присутствие у пациента C аллеля rs1544410 полиморфизма BSM1, C аллеля rs7975232 полиморфизма AraI и A аллеля rs731236 полиморфизма TaqI, существенно снижает эффективность лечения хронической HCV-инфекции. Среди обладателей CCA гаплотипа 50,3% пациентов не ответили элиминацией вируса после полного курса терапии, что было значительно чаще, чем в группе остальных больных ( $OR=1,69$ ; 95% ДИ 1,07–2,67;  $P=0,028$ ). Риск отсутствия эффекта от антивирусной терапии был еще более выражен у носителей гаплотипа CC-CC-AA ( $OR=2,94$ ; 95% ДИ 1,36–6,37;  $P=0,007$ ). Результаты вышеуказанного исследования, выполненного в Швейцарии, нашли подтверждение в работах других ученых [18, 19, 22].

De la Torre M.S. и соавт. [15] одними из первых изучили возможное влияние полиморфизмов в гене VDR на восприимчивость к ВИЧ-1 инфекции. Проведенное исследование позволило выявить протекцию от инфицирования гаплотипа G-A-T-G-L, предполагающего одновременное наличие у пациента rs11568820-G, rs4516035-A, rs10735810-T, rs1544410-G и rs17878969-L ( $OR=0,40$ ; 95% ДИ 0,22–0,72;  $P=0,0025$ ).

Установлено [6], что у обладателей генотипа ff полиморфизма FokI в 3,94 раза повышен риск инфекций мочеполовой системы ( $OR=3,94$ ; 95% ДИ 1,71–9,09;  $P<0,001$ ). При этом наличие мутаций AraI, наоборот, является защитным фактором ( $P<0,01$ ). Дети же, несущие T аллель VDR (Thr1Meth), имеют повышенную предрасположенность к респираторно-синцитиальной инфекции, в том числе к тяжелой ее форме [30].

Рецессивный f аллельный ген VDR полиморфизма FokI может рассматриваться как фактор риска ЦМВИ в посттрансплантационный период [52]. По данным исследования у носителей ff генотипа в 4,3 раза был повышен риск развития ЦМВИ по сравнению с обладателями генотипа FF ( $P=0,016$ ). Кроме того, наличие ff генотипа определяет и более раннюю клиническую манифестацию вирусного заболевания у реципиентов почки ( $P=0,024$ ).

### Ассоциации полиморфизма генов системы витамина D с онкологической патологией

Подтверждением существенному влиянию изменений в генах, которые участвуют в метаболизме VD, на риск развития опухолей и эффективность их лечения, служат результаты многочисленных генетических исследований. Показательными являются результаты эксперимента, представленные Jacobs E.T. и соавт. [26]. Полученные результаты показали наличие существенных ассоциаций между наличием отдельных однонуклеотидных полиморфизмов в генах CYP27B1 и CYP24A1 и показателями активности соответствующих ферментов в злокачественных клетках.

Полиморфизмы гена CYP27B1 R107N (rs28934604), A129T (rs58915677), S356N (rs13377933) и V374A (rs2229103) существенно ослабляли тканевую активность 1- $\alpha$ -гидроксилазы, что приводило к снижению внутриклеточного синтеза 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Кроме того, были обнаружены точечные мутации в гене CYP24A1, связанные с увеличением экспрессии 24-гидроксилазы, что обуславливает усиление деградации 1,25(OH)<sub>2</sub>D и тем самым также способствует снижению его уровня в тканях опухоли. К ним авторы отнесли полиморфизмы R157Q (rs35051736), T248R (rs16999131), M374T (rs6022990) и L409S (rs6068812). На основании полученных данных ученые сделали вывод, что генетическая изменчивость в генах CYP24A1 и CYP27B1 является очень важным фактором, который может способствовать местному снижению активности 1,25(OH)<sub>2</sub>D и как следствие нарушению его антиканцерогенных свойств.

Необходимо констатировать, что накопленные знания о важности отдельных ферментов семейства P450 в обеспечении противоопухолевых свойств VD открывают перспективные возможности для разработки новых подходов в терапии онкологических заболеваний [41]. Особое внимание уделяется ферменту CYP24A1, существенное усиление экспрессии которого обнаружено во многих опухолях. А быстрый катаболизм 1,25(OH)<sub>2</sub>D под воздействием CYP24A1 нарушает физиологические процессы в клетках, что может быть одной из причин возникновения и прогрессирования рака.

Кроме важной роли генетических особенностей отдельных ферментов семейства цитохрома P450, следует обратить внимание и на генетическое многообразие других молекулярных участников метаболизма VD, которые также могут играть определенную роль в обеспечении его антиканцерогенных свойств. Так, выполненный метаанализ [48], включивший результаты 126 научных исследований, показал, что наиболее выраженная ассоциация с риском развития рака различной локализации характерна для В аллеля полиморфизма BsmI. Другие же полиморфизмы ассоциируются лишь с отдельными заболеваниями. Так, аллель t полиморфизма TaqI обнаруживает повышенную восприимчивость к онкопатологии рта и груди и сниженную – к раку простаты. Фактором риска для развития рака яичников и кожи является обнаружение аллеля f полиморфизма FokI. Он же имеет протективное значение в отношении глиомы. Наличие a аллеля полиморфизма ApaI ассоциируется с базально-клеточным раком в азиатской популяции.

В другом метаанализе [42], объединившем результаты обследования 35525 пациентов с раз-

личными онкологическими заболеваниями и 38675 здоровых лиц, установлено, что генотип gg полиморфизма Cdx2 по сравнению с генотипом GG был достоверно ( $P < 0,05$ ) связан с увеличенным (на 12%) риском для всех видов онкопатологии (отношение шансов OR=1,12; 95% ДИ 1,00–1,25). Для полиморфизма же TaqI была доказана роль в развитии колоректального рака. Его генотип tt по сравнению с гомозиготой TT на 43% повышал риск развития данного заболевания (OR=1,43; 95% ДИ: 1,30–1,58;  $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что в настоящее время появились предпосылки для изучения полиморфизмов гена витамин-D-связывающего белка GC как факторов риска развития онкологической патологии. DBP является основным носителем циркулирующего VD и обеспечивает биодоступность 25(OH)D в различные ткани организма человека. В настоящее время есть данные о наличии полиморфизмов GC, которые сопряжены с низкой продукцией белка, а также получены результаты, свидетельствующие об ассоциации низких сывороточных показателей DBP с повышенной заболеваемостью отдельными видами онкологической патологии. Так, обследование 1380 мужчин методом GWASs (полногеномное исследование ассоциаций) позволило выявить полиморфизмы, которые влияли на концентрации в сыворотке крови вышеуказанного протеина [36]. Оказалось, что продукция белков геном GC существенно зависит от выявления в нем двух однонуклеотидных мутаций rs7041 ( $P = 1,42 \times 10^{-246}$ ) и rs705117 ( $P = 4,7 \times 10^{-91}$ ). Мутантные гомозиготы rs7041 и rs705117 определяют более чем 2-кратное снижение DBP в сыворотке крови и тем самым снижают поступление 25(OH)D в клетки организма.

При этом необходимо учитывать, что низкая продукция DBP является предрасполагающим фактором развития злокачественных новообразований и может определять повышенные показатели летальности от них. Так, мужчины с низкими концентрациями DBP имеют значительно ( $P < 0,0001$ ) повышенный риск развития карциномы почек [34]. Среди финских мужчин сывороточные уровни DBP обратно пропорционально коррелируют ( $P = 0,02$ ) с риском рака поджелудочной железы [47]. Turner A.M. и соавт. [43] при наблюдении 148 больных раком легких показали, что низкий уровень DBP в сыворотке крови является достоверным ( $P = 0,04$ ) предиктором летального исхода у пациентов в течение 5 лет после выполненной операции. Важно отметить, что летальность больных ассоциировалась также и со слабой экспрессией DBP в раковых клетках.

### Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о важной роли VD и полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме данного витамина, в патогенезе широкого спектра заболеваний человека: патологии костной системы, сердечно-сосудистых, онкологических и аллергических заболеваний, сахарного диабета и т.д. Доказательствами наличия связи между VD-системой и вышеуказанными заболеваниями являются следующие установленные факты: 1) низкие уровни циркулирующего в организме VD связаны с повышенным риском развития патологии; 2) высокий уровень потребления VD или

адекватный его уровень в организме связаны со снижением риска заболеваний; 3) тяжесть заболевания ниже в летнее время, когда повышено производство в кожных покровах VD под воздействием солнечных лучей; 4) полиморфизмы генов системы VD влияют на риск развития заболеваний и их течение.

Вышеизложенное, с одной стороны, позволяет сделать предположение о необходимости более широкого использования методов коррекции витамин-D-статуса среди населения Земного шара. С другой стороны, уже сейчас есть определенные предпосылки для разработки и использования индивидуальных схем лечебно-профилактических мероприятий с учетом генетических особенностей. Подтверждением этому является то, что гиповитаминоз витамина D приобретает угрожающие здоровью человека размеры пандемии, а солнечная инсоляция или прием пациентами препаратов VD не всегда приводят к адекватной насыщенности организма витамином, существенной причиной чему являются генетические факторы. Все это диктует необходимость более пристального внимания медицинской общественности к данной проблеме.

Однако в отдельных исследованиях ассоциаций между полиморфизмом генов, участвующих в метаболизме витамина D, и риском развития вышеуказанных заболеваний, их клинико-лабораторными характеристиками обнаружено не было. Определенная противоречивость имеющихся к настоящему времени научных данных не позволяет выделить конкретные «причинные» гены из VD-системы, для которых было бы доказано однозначное участие в формировании той или иной патологии. При этом данный вывод относится и к другим генетическим системам. Как правило, ни один из изученных генов человека и его полиморфизмов не имеют жестких и неопровержимых ассоциаций с патологией. Это является еще одним свидетельством того, что сердечно-сосудистые, онкологические, аллергические заболевания и др. имеют сложную многофакторную этиологию и патогенез с многочисленными и разнообразными предрасполагающими генами и широким спектром патогенетических факторов окружающей среды. Только полноценный учет множественных переменных в сложных взаимодействиях «ген – ген», «ген – внешние факторы», по всей видимости, позволит существенно продвинуться в разгадке патогенеза вышеуказанных заболеваний и расширить наши представления о вкладе генов системы VD в патологию человека.

Так или иначе, имеющиеся к настоящему времени результаты исследований свидетельствуют, во-первых, о необходимости проведения дальнейших исследований, открытия новых генетических механизмов регуляции метаболизма VD и участия их в патогенезе ряда заболеваний. Во-вторых, знание генетических факторов VD-системы и их эффектов может иметь важное значение для выявления лиц, подверженных риску тех или иных заболеваний. Поэтому можно говорить о том, что полученные данные имеют уже сейчас определенную практическую значимость и открывают перспективы для индивидуализации лечебно-профилактического использования препаратов VD.

#### Список литературы

1. Поворознюк В.В., Плутовски П., Балацкая

Н.И. и др. Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение. Киев: Издатель Заславский А.Ю., 2015. 262 с.

2. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Внескелетные эффекты витамина D // Боль. Суставы. Позвоночник. 2014. № 1–2. С. 19–25.

3. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels // Human Molecular Genetics. 2010. V. 19 (13). P. 2739–2745.

4. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alkharfy K.M. et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency // Gene. 2014. V. 542 (2). P. 129–133.

5. Al Mutairi A.N., Nasrat G.H., Russell D.W. Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with severe vitamin D deficiency // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012. V. 97 (10). P. 2022–2025.

6. Aslan S., Akil I., Aslan G. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism in children with urinary tract infection // Pediatric Nephrology. 2012. № 3. P. 417–421.

7. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2014. V. 99 (10). P. 2133–2137.

8. Baur K., Mertens J.C., Schmitt J. et al. The vitamin D receptor gene bAt (CCA) haplotype impairs the response to pegylated-interferon/ribavirin-based therapy in chronic hepatitis C patients // Antiviral Therapy. 2012. № 3. P. 541–547.

9. Bikle D.D., Gee E., Halloran B., Haddad J.G. Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease // The Journal of Clinical Investigation. 1984. V. 74. P. 1966–1971.

10. Bikle D.D. Vitamin D and bone // Current Osteoporosis Reports. 2012. V. 10 (2). P. 151–159.

11. Chagas C.E., Borges M.C., Martini L.A., Rogero M.M. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes // Nutrients. 2012. V. 4 (1). P. 52–67.

12. Chakhtoura M., Azar S.T. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus // International Journal of Endocrinology. 2013. V. 2013. e 148673. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610375/> (дата обращения: 22.07.2016).

13. Chatzidaki V., Choumerianou D., Dimitriou H. et al. Genetic variants associated with susceptibility to mother-to-child transmission of hepatitis B virus // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2012. № 10. P. 1185–1190.

14. Chen C., Liu Q., Zhu L. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies // PLoS One. 2013. № 12. e 83843. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862802/> (дата обращения: 22.07.2016).

15. De la Torre M.S., Torres C., Nieto G. et al. Vitamin D receptor gene haplotypes and susceptibility to HIV-1 infection in injection drug users // The Journal of Infectious Diseases. 2008. № 3. P. 405–410.

16. Demir K., Kattan W.E., Zou M. et al. Novel CYP27B1 Gene Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A // PLoS One. 2015. V. 10 (7). e 0131376. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544441/>

gov/pmc/articles/PMC4489500/ (дата обращения: 22.07.2016).

17. *Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al.* Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations // *Journal of Nutrition*. 2013. V. 143 (1). P. 17–26.

18. *Falletti E., Bitetto D., Fabris C. et al.* Vitamin D binding protein gene polymorphisms and baseline vitamin D levels as predictors of antiviral response in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2012. № 5. P. 1641–1650.

19. *Falletti E., Cmet S., Fabris C. et al.* Genetic polymorphisms of vitamin D pathway predict antiviral treatment outcome in slow responder naïve patients with chronic hepatitis C // *PLoS One*. 2013. V. 8 (11). e 80764. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828272/> (дата обращения: 22.07.2016).

20. *Fleet J.C., Schoch R.D.* Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2010. V. 47 (4). P. 181–195.

21. *Gao L., Tao Y., Zhang L., Jin Q.* Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis // *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2010. № 1. P. 15–23.

22. *García-Martín E., Agúndez J.A., Maestro M.L. et al.* Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C // *PLoS One*. 2013. V. 8 (9). e 74764. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779247/> (дата обращения: 22.07.2016).

23. *Heine G., Hoefler N., Franke A. et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults // *British Journal of Dermatology*. 2013. V. 168 (4). P. 855–858.

24. *Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al.* Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D // *Genetic Epidemiology*. 2013. V. 37 (1). P. 92–98.

25. *Ismail M.F., Elnady H.G., Fouda E.M.* Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study // *Human Immunology*. 2013. V. 74 (12). P. 1659–1664.

26. *Jacobs E.T., Van Pelt C., Forster R.E. et al.* CYP24A1 and CYP27B1 polymorphisms modulate vitamin D metabolism in colon cancer cells // *Cancer Research*. 2013. V. 73 (8). P. 2563–2573.

27. *Johnson M.L., Lara N., Kamel M.A.* How genomics has informed our understanding of the pathogenesis of osteoporosis // *Genome Medicine*. 2009. V. 1 (9). P. 84.

28. *Karatayli S.C., Ulger Z.E., Ergul A.A. et al.* Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-10, interferon-gamma and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis delta // *Journal of Viral Hepatitis*. 2014. V. 21 (4). P. 297–304.

29. *Kitanaka S., Isojima T., Takaki M. et al.* Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children // *Endocrine Journal*. 2012. V. 59 (11). P. 1007–1014.

30. *Kresfelder T.L., Janssen R., Bont L. et al.* Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children // *Journal of Medical Virology*. 2011. № 10. P. 1834–1840.

31. *Li F., Jiang L., Willis-Owen S.A. et al.* Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population // *BMC Medical Genetics*. 2011. V. 12. e 103. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163515/> (дата обращения: 22.07.2016).

32. *Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A. et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study // *Human Immunology*. 2013. V. 74 (2). P. 234–240.

33. *McGrath J.J., Saha S., Burne T.H., Eyles D.W.* A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010. V. 121 (1–2). P. 471–477.

34. *Mondul A.M., Weinstein S.J., Moy K.A. et al.* Vitamin D-binding protein, circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma // *International Journal of Cancer*. 2014. V. 134 (11). P. 2699–2706.

35. *Morrison N.A., Yeoman R., Kelly P.J., Eisman J.A.* Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992. V. 89 (15). P. 6665–6669.

36. *Moy K.A., Mondul A.M., Zhang H. et al.* Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014. V. 99 (6). P. 1424–1431.

37. *Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al.* Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults // *PLoS One*. 2014. V. 9 (2). e 89907. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/> (дата обращения: 22.07.2016).

38. *Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S. et al.* Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study // *Journal of Investigative Medicine*. 2011. V. 59 (6). P. 938–946.

39. *Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K. et al.* Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004. V. 170 (10). P. 1057–1065.

40. *Saadi A., Gao G., Li H. et al.* Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study // *BMC Medical Genetics*. 2009. V. 10. e 71. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720948/> (дата обращения: 22.07.2016).

41. *Sakaki T., Yasuda K., Kittaka A. et al.* CYP24A1 as a potential target for cancer therapy // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2014. V. 14 (1). P. 97–108.

42. *Serrano D., Gnagnarella P., Raimondi S., Gandini S.* Meta-analysis on vitamin D receptor and cancer risk: focus on the role of TaqI, ApaI, and Cdx2 polymorphisms // *European Journal of Cancer Prevention*. 2016. V. 25 (1). P. 85–96.

43. *Turner A.M., McGowan L., Millen A. et al.* Circulating DBP level and prognosis in operated lung cancer: an exploration of pathophysiology // *European Respiratory Journal*. 2013. V. 41 (2). P. 410–416.

44. *Wacker M., Holick M.F.* Vitamin D-effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation // *Nutrients*. 2013. V. 5 (1). P. 111–148.

45. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study // *Lancet*. 2010. V. 376 (9736). P. 180–188.

46. Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejia G. et al. Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health Disparities Study // *International journal of molecular epidemiology and genetics*. 2014. V. 5 (1). P. 31–46.

47. Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R.Z., Kopp W. et al. Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study // *Cancer Research*. 2012. V. 72 (5). P. 1190–1198.

48. Xu Y., He B., Pan Y. et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk // *Tumor Biology*. 2014. V. 35 (5). P. 4153–4169.

49. Yao X., Zeng H., Zhang G. et al. The associated ion between the VDR gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma and the clinicopathological features in subjects infected with HBV // *BioMed Research International*. 2013. V. 2013. e 953974. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618929/> (дата обращения: 22.07.2016).

50. Zerwekh J.E. Blood biomarkers of vitamin D status // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. V. 87 (4). P. 1087–1091.

51. Zhang Z., He J.W., Fu W.Z. et al. An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population // *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013. V. 28 (8). P. 1784–1792.

52. Zhao Y.G., Shi B.Y., Xiao L. et al. Association of vitamin D receptor FokI and ApaI polymorphisms with human cytomegalovirus disease in the first three months following kidney transplantation // *Chinese Medical Journal*. 2012. № 19. P. 3500–3504.

53. Zhu Q., Li N., Han Q. et al. Single-nucleotide polymorphism at CYP27B1-1260, but not VDR Taq I, is possibly associated with persistent hepatitis B virus infection // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2012. № 9. P. 1115–1121.

## References

1. Povoroznyuk V.V., Pludovski P., Balackaya N.I. et al. *Defitsit i nedostatochnost' vitamina D: epidemiologiya, diagnostika, profilaktika i lechenie* [The deficit and the lack of Vitamin D: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment]. Kiev: Izdatel' Zaslavskiy A. Yu., 2015. 262 p.

2. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnyk – Pain. Joints. Spine*, 2014, № 1–2, pp. 19–25.

3. Ahn J., Yu K., Stolzenberg-Solomon R. et al. (2010) «Genome-wide association study of circulating vitamin D levels» *Human Molecular Genetics*. Vol. 19. № 13, pp. 2739–2745.

4. Al-Daghri N.M., Al-Attas O.S., Alkharfy K.M. et al. (2014) «Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency», *Gene*. Vol. 542. № 2, pp. 129–133.

5. Al Mutair A.N., Nasrat G.H. and Russell D.W. (2012) «Mutation of the CYP2R1 vitamin D 25-hydroxylase in a Saudi Arabian family with

severe vitamin D deficiency», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 97. № 10, pp. 2022–2025.

6. Aslan S., Akil I., Aslan G. et al. (2012) «Vitamin D receptor gene polymorphism in children with urinary tract infection», *Pediatric Nephrology*, № 3, pp. 417–421.

7. Barry E.L., Rees J.R., Peacock J.L. et al. (2014) «Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial», *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol. 99. № 10, pp. 2133–2137.

8. Baur K., Mertens J.C., Schmitt J. et al. (2012) «The vitamin D receptor gene bAt (CCA) haplotype impairs the response to pegylated-interferon/ribavirin-based therapy in chronic hepatitis C patients», *Antiviral Therapy*. № 3, pp. 541–547.

9. Bikle D.D., Gee E., Halloran B. and Haddad J.G. (1984) «Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease», *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 74, pp. 1966–1971.

10. Bikle D.D. (2012) «Vitamin D and bone», *Current Osteoporosis Reports*. Vol. 10. № 2, pp. 151–159.

11. Chagas C.E., Borges M.C., Martini L.A. and Rogero M.M. (2012) «Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes», *Nutrients*. Vol. 4. № 1, pp. 52–67.

12. Chakhtoura M. and Azar S.T. (2013) «The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus», *International Journal of Endocrinology*. Vol. 2013, e 148673, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610375/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610375/) (accessed 22 July 2016).

13. Chatzidaki V., Choumerianou D., Dimitriou H. et al. (2012) «Genetic variants associated with susceptibility to mother-to-child transmission of hepatitis B virus», *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, № 10, pp. 1185–1190.

14. Chen C., Liu Q., Zhu L. et al. (2013) «Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies», *PLoS One*. № 12, e 83843, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862802/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862802/) (accessed 22 July 2016).

15. De la Torre M.S., Torres C., Nieto G. et al. (2008) «Vitamin D receptor gene haplotypes and susceptibility to HIV-1 infection in injection drug users», *The Journal of Infectious Diseases*, № 3, pp. 405–410.

16. Demir K., Kattan W.E., Zou M. et al. (2015) «Novel CYP27B1 Gene Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A», *PLoS One*. Vol. 10. № 7, e 0131376, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489500/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489500/) (accessed 22 July 2016).

17. Engelman C.D., Meyers K.J., Iyengar S.K. et al. (2013) «Vitamin D intake and season modify the effects of the GC and CYP2R1 genes on 25-hydroxyvitamin D concentrations», *Journal of Nutrition*. Vol. 143. № 1, pp. 17–26.

18. Falletti E., Bitetto D., Fabris C. et al. (2012) «Vitamin D binding protein gene polymorphisms and baseline vitamin D levels as predictors of antiviral response in chronic hepatitis C», *Hepatology*. № 5, pp. 1641–1650.

19. Falletti E., Cmet S., Fabris C. et al. (2013) «Genetic polymorphisms of vitamin D pathway predict antiviral treatment outcome in slow responder naïve patients with chronic hepatitis C», *PLoS One*. Vol. 8.

№ 11, e 80764, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828272/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828272/) (accessed 22 July 2016).

20. Fleet J.C. and Schoch R.D. (2010) «Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors», *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Vol. 47. № 4, pp. 181–195.

21. Gao L., Tao Y., Zhang L. and Jin Q. (2010) «Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and meta-analysis», *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. № 1, pp. 15–23.

22. García-Martín E., Agúndez J.A., Maestro M.L. et al. (2013) «Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C», *PLoS One*. Vol. 8. № 9, e 74764, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779247/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779247/) (accessed 22 July 2016).

23. Heine G., Hoefler N., Franke A. et al. (2013) «Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults», *British Journal of Dermatology*. Vol. 168. № 4, pp. 855–858.

24. Hiraki L.T., Major J.M., Chen C. et al. (2013) «Exploring the genetic architecture of circulating 25-hydroxyvitamin D», *Genetic Epidemiology*. Vol. 37. № 1, pp. 92–98.

25. Ismail M.F., Elnady H.G. and Fouda E.M. (2013) «Genetic variants in vitamin D pathway in Egyptian asthmatic children: a pilot study», *Human Immunology*. Vol. 74. № 12, pp. 1659–1664.

26. Jacobs E.T., Van Pelt C., Forster R.E. et al. (2013) «CYP24A1 and CYP27B1 polymorphisms modulate vitamin D metabolism in colon cancer cells», *Cancer Research*. Vol. 73. № 8, pp. 2563–2573.

27. Johnson M.L., Lara N. and Kamel M.A. (2009) «How genomics has informed our understanding of the pathogenesis of osteoporosis», *Genome Medicine*. Vol. 1. № 9, p. 84.

28. Karatayli S.C., Ulger Z.E., Ergul A.A. et al. (2014) «Tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-10, interferon- $\gamma$  and vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with chronic hepatitis delta», *Journal of Viral Hepatitis*. Vol. 21. № 4, pp. 297–304.

29. Kitanaka S., Isojima T., Takaki M. et al. (2012) «Association of vitamin D-related gene polymorphisms with manifestation of vitamin D deficiency in children», *Endocrine Journal*. Vol. 59. № 11, pp. 1007–1014.

30. Kresfelder T.L., Janssen R., Bont L. et al. (2011) «Confirmation of an association between single nucleotide polymorphisms in the VDR gene with respiratory syncytial virus related disease in South African children», *Journal of Medical Virology*. № 10, pp. 1834–1840.

31. Li F., Jiang L., Willis-Owen S.A. et al. (2011) «Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese Han population», *BMC Medical Genetics*. Vol. 12, e 103, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163515/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163515/) (accessed 22 July 2016).

32. Maalmi H., Sassi F.H., Berraies A. et al. (2013) «Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to asthma in Tunisian children: A case control study», *Human Immunology*. Vol. 74. № 2, pp. 234–240.

33. McGrath J.J., Saha S., Burne T.H. and Eyles D.W. (2010) «A systematic review of the association

between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations», *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 121. № 1–2, pp. 471–477.

34. Mondul A.M., Weinstein S.J., Moy K.A. et al. (2014) «Vitamin D-binding protein, circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma», *International Journal of Cancer*. Vol. 134. № 11, pp. 2699–2706.

35. Morrison N.A., Yeoman R., Kelly P.J. and Eisman J.A. (1992) «Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 89. № 15, pp. 6665–6669.

36. Moy K.A., Mondul A.M., Zhang H. et al. (2014) «Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein», *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 99. № 6, pp. 1424–1431.

37. Nissen J., Rasmussen L.B., Ravn-Haren G. et al. (2014) «Common variants in CYP2R1 and GC genes predict vitamin D concentrations in healthy Danish children and adults», *PLoS One*. Vol. 9. № 2, e 89907, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3937412/) (accessed 22 July 2016).

38. Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S. et al. (2011) «Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study», *Journal of Investigative Medicine*. Vol. 59. № 6, pp. 938–946.

39. Raby B.A., Lazarus R., Silverman E.K. et al. (2004) «Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with childhood and adult asthma», *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 170. № 10, pp. 1057–1065.

40. Saadi A., Gao G., Li H. et al. (2009) «Association study between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma in the Chinese Han population: a case-control study», *BMC Medical Genetics*. Vol. 10, e 71, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720948/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720948/) (accessed 22 July 2016).

41. Sakaki T., Yasuda K., Kittaka A. et al. (2014) «CYP24A1 as a potential target for cancer therapy», *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. Vol. 14. № 1, pp. 97–108.

42. Serrano D., Gnagnarella P., Raimondi S. and Gandini S. (2016) «Meta-analysis on vitamin D receptor and cancer risk: focus on the role of TaqI, ApaI, and Cdx2 polymorphisms», *European Journal of Cancer Prevention*. Vol. 25. № 1, pp. 85–96.

43. Turner A.M., McGowan L., Millen A. et al. (2013) «Circulating DBP level and prognosis in operated lung cancer: an exploration of pathophysiology», *European Respiratory Journal*. Vol. 41. № 2, pp. 410–416.

44. Wacker M. and Holick M.F. (2013) «Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation», *Nutrients*. Vol. 5. № 1, pp. 111–148.

45. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B. et al. (2010) «Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study», *Lancet*. Vol. 376. № 9736, pp. 180–188.

46. Wang W., Ingles S.A., Torres-Mejía G. et al. (2014) «Genetic variants and non-genetic factors predict circulating vitamin D levels in Hispanic and non-Hispanic White women: the Breast Cancer Health

Disparities Study», *International journal of molecular epidemiology and genetics*. Vol. 5. № 1, pp. 31–46.

47. Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R.Z., Kopp W. et al. (2012) «Impact of circulating vitamin D binding protein levels on the association between 25-hydroxyvitamin D and pancreatic cancer risk: a nested case-control study», *Cancer Research*. Vol. 72. № 5, pp. 1190–1198.

48. Xu Y., He B., Pan Y. et al. (2014) «Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk», *Tumor Biology*. Vol. 35. № 5, pp. 4153–4169.

49. Yao X., Zeng H., Zhang G. et al. (2013) «The associated ion between the VDR gene polymorphisms and susceptibility to hepatocellular carcinoma and the clinicopathological features in subjects infected with HBV», *BioMed Research International*. Vol. 2013, e 953974, available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618929/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3618929/) (accessed 22 July 2016).

50. Zerwekh J.E. (2008) «Blood biomarkers of vitamin D status», *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol. 87. № 4, pp. 1087–1091.

51. Zhang Z., He J.W., Fu W.Z. et al. (2013) «An analysis of the association between the vitamin D pathway and serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy Chinese population», *Journal of Bone and Mineral Research*. Vol. 28. № 8, pp. 1784–1792.

52. Zhao Y.G., Shi B.Y., Xiao L. et al. (2012) «Association of vitamin D receptor FokI and Apal polymorphisms with human cytomegalovirus disease in the first three months following kidney transplantation», *Chinese Medical Journal*. № 19, pp. 3500–3504.

53. Zhu Q., Li N., Han Q. et al. (2012) «Single-nucleotide polymorphism at CYP27B1-1260, but not VDR Taq I, is possibly associated with persistent hepatitis B virus infection», *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. № 9, pp. 1115–1121.

УДК 536:577.35

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОДХОДОВ ТЕРМОДИНАМИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЖИВОЙ СИСТЕМЫ

Саввин В.Н., Короткова О.Л., Шишкин Г.П.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: Shgp45@mail.ru

## THE USE OF THERMODYNAMICS APPROACHES IN THE LIVING SYSTEM STATE ESTIMATION

Savvin V.N., Korotkova O.L., Shishkin G.P.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: Shgp45@mail.ru

**В данной статье рассматривается возможность применения законов и методов термодинамики к биохимическим процессам в человеческом организме. Статья носит реферативный характер.**

**С позиций термодинамики открытых систем рассматривается обмен веществом и энергией между организмом и окружающей средой, необходимый для противодействия увеличению энтропии, обусловленному необратимыми процессами в живой системе.**

**Объясняется нормальное функционирование биологического организма на фоне естественного колебания энтропии около стационарного уровня. Развитие патологии в острой фазе характеризуется ростом энтропии. Хроническая стадия может характеризоваться как новое стационарное состояние с более высоким уровнем энтропии. Дальнейшее развитие патологии может привести к гибели органа и определяется как катастрофическое возрастание энтропии системы.**

**Показывается, что энтропия системы может быть уменьшена только в том случае, если система взаимодействует с другой системой таким образом, что в составной системе происходит компенсирующее увеличение энтропии. Этот принцип компенсации энтропии является существенным в данной статье и может быть положен в основу методики коррекции состояния (лечения) организма как при физиотерапевтическом, так и при медикаментозном лечении, а также при разработке новых типов лекарств.**

Ключевые слова: коррекция состояния организма, термодинамика, энтропия, замкнутая и открытая система, биологический объект, стационарное состояние, термодинамический потенциал Гиббса, хаотизация системы, принцип компенсации энтропии.

**The article below gives analysis of an opportunity to apply laws and methods of thermodynamics to biochemical processes in the human body.**

**Based on thermodynamics for open systems the authors consider the substance and energy exchange between the organism and the environment which is necessary to resist the entropy increase caused by irreversible processes in the living system.**

**Normal functioning of the biological organism against the background of entropy vibration at about a stationary level is explained. The development of pathology in the acute phase is characterized by the entropy increase. Chronic stage can be characterized as a new stationary condition with a higher entropy level. Further**

development of the pathology can lead to death of an organ and is determined as a catastrophic increase of the system entropy.

It is shown that the system entropy can be decreased only if a system interacts with another one in such a way that in a compound system a compensatory entropy increase occurs. This principle of entropy compensation is essential in the reviewed article and can be taken as a basis in methods of improving a condition (treatment) of an organism in both physiotherapy and pharmacological therapy and in the development of new types of medicines as well.

Key words: improving the condition of an organism, thermodynamics, entropy, open and isolated system, biological object, stationary condition, Gibbs thermodynamic potential, chaotization of a system, principle of the entropy compensation.

## Введение

Коррекция (лечение) организма возможна медикаментозными, физиотерапевтическими или психологическими методами. При этом анализ состояния организма бывает затруднен. Один из возможных подходов к разрешению данной проблемы – это рассматривать биологический объект как открытую термодинамическую систему. При этом требуется установить соответствие между морфофункциональными и биохимическими показателями, характеризующими состояние органа (системы), и параметрами открытой термодинамической системы: энергией и энтропией, отражающей степень изменения порядка и информации в системе. Степень самоорганизации системы служит энтропия, которая для биологических объектов может как возрастать, так и убывать, так как биосистема для сохранения своих параметров находится в состоянии постоянного обмена (веществом и энергией) с внешней средой. Тогда критерием для определения жизнеспособности системы может служить изменение энтропии, которое можно определить через изменение энергии Гиббса. Далее приводится пример применения данного подхода к анализу и поиску путей коррекции состояния организма.

Все живые существа для поддержания жизни потребляют энергию и обладают способностью превращать и хранить энергию в различных формах, а биологические процессы связаны с передачей и превращением энергии. Растения накапливают в процессе фотосинтеза энергию Солнца в форме энергии химических связей органических веществ. Получая с пищей эту энергию, животные используют ее для обеспечения различных функций организма или запасают для последующего использования. Энергия высвобождается из пищевых продуктов в процессе их биологического окисления, которое является многоступенчатым процессом. Первоначально эта энергия используется в клетках для синтеза аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), которая в дальнейшем может использоваться как источник энергии почти для всех процессов в клетке. Исследования [5] свидетельствуют, что все процессы превращения энергии в биологических объектах (системах) происходят в рамках законов термодинамики, которая рассматривает общие закономерности превращения и передачи энергии.

## Материал и методы

Всякая термодинамическая система описывается особой функцией своего состояния, называемой энтропией  $S$ . Для замкнутой термодинамической системы увеличение энтропии является количественной мерой потери работоспособности системы, то есть

мерой деградации энергии системы. Следовательно, уменьшается энергия, которая может быть использована системой и, в частности, может быть преобразована в механическую работу. Изменение энтропии системы  $dS$  определяется отношением теплоты  $\delta Q$ , введенной в систему или выведенной из системы, к абсолютной температуре  $T$  системы, при которой этот процесс происходит:

$$dS \geq \delta Q / T. \quad (1)$$

Равенство верно для равновесных процессов, неравенство – для неравновесных.

Второй закон термодинамики дает критерий направленности самопроизвольных необратимых процессов. В замкнутых (изолированных) системах термодинамические процессы всегда идут с увеличением энтропии до ее максимальных значений при установлении термодинамического равновесия. В открытых системах это нарушается, и энтропия системы может как увеличиваться, так и уменьшаться.

Биологические системы являются открытыми. В таких системах постоянно происходит процесс обмена энергией с внешней средой. Внутренние метаболические процессы также сопровождаются превращением одних форм энергии в другие.

Биологические объекты не находятся в состоянии равновесия. Процессы, проходящие в таких системах, являются необратимыми.

Общее изменение энтропии  $dS$  открытой системы может происходить независимо либо за счет процессов обмена с внешней средой  $dS_e$ , либо вследствие внутренних необратимых процессов  $dS_i$  [4]:

$$dS = dS_i + dS_e. \quad (2)$$

Во всех реальных случаях  $dS_i$  больше 0.

Скорость изменения энтропии в открытых системах:

$$dS/dt = dS_i/dt + dS_e/dt, \quad (3)$$

причем каждый из членов  $dS_i/dt$ ,  $dS_e/dt$  отличен от нуля. Следовательно, в процессе изменения энтропии в открытой системе играют роль два компонента: скорость производства энтропии в системе и скорость изменения энтропии из-за энергообмена с окружающей средой. Согласно второму закону термодинамики, первый компонент всегда положительный. Второй компонент может быть как положительным, так и отрицательным в зависимости от направления энергетического обмена через границу системы.

Увеличение энтропии означает снижение степени упорядоченности и организованности в системе, ее хаотизацию.

В стационарном состоянии в открытой биологической системе

$$dS/dt = dS_i/dt + dS_e/dt = 0, \quad (4)$$

то есть нахождение системы в рамках физиологического процесса характеризуется (для данной системы) стационарным уровнем энтропии  $S$ , равным  $S_0$ .

Но нормальное функционирование организма (физиологическое состояние) возможно лишь при определенной «норме» хаотичности (разной для разных организмов и их состояний). При этом хаотичность, а значит и энтропия  $S$  в биологической системе как в состоянии физиологической нормы, так и в состоянии хронического патологического процесса может изменяться в определенных узких пределах, обеспечивать подвижность системы и скорость ее реакции на изменяющиеся условия, что может быть условием обеспечения ее функциональной активности и в конечном итоге условием существования.

Следовательно, при функционировании биологического организма происходит постоянное колебание энтропии  $S$  около стационарного уровня  $S_0$ . Развитие патологии в острой фазе характеризуется ростом этого показателя  $\Delta S > 0$ . Хроническую стадию можно характеризовать как новое стационарное состояние с уровнем энтропии  $S$ , равным  $S_1$ , причем  $S_1 > S_0$ . Дальнейшее развитие патологии может привести к гибели органа и может быть охарактеризовано как катастрофическое возрастание энтропии системы.

Таким образом, в качестве критерия состояния термодинамической системы можно использовать энтропию  $S$ , которая позволяет определить не только направленность, но и глубину необратимых процессов в открытых системах. При этом нас интересует не абсолютное значение  $S$ , а скорость  $dS/dt$  и направление ее изменения.

По теореме Пригожина [4] в стационарном состоянии положительная функция  $dS/dt$  принимает минимальное положительное значение. Следовательно, по мере приближения к стационарному состоянию скорость образования энтропии внутри открытой системы уменьшается, постепенно приближаясь к своему минимальному положительному значению. Это означает, что система рассеивает минимальную энергию в среду и нуждается в минимальном поступлении свободной энергии для поддержания своего состояния.

Стационарное состояние открытой системы имеет сходство с термодинамическим равновесием, поскольку оба состояния характеризуются устойчивостью характеризующих их параметров состояния. Но в стационарном состоянии, в отличие от состояния равновесия, система обменивается энергией с окружающей средой, так как количество свободной энергии в системе необходимо поддерживать. Энтропия системы в стационарном состоянии стабильная, но не максимальная.

Теорема Пригожина объясняет устойчивость стационарных состояний в открытых системах [11]. Если система выходит из этого состояния самопроизвольно, происходит увеличение энтропии. Тогда вследствие стремления системы к производству минимальной энтропии в ней возникают процессы, которые стремятся возратить ее в стационарное состояние. Многие физиологические параметры являются достаточно стабильными. Их стационарный уровень регулируют специальные физиологические механизмы. В качестве примера поддержания стационарного состояния можно привести терморегуляцию организма. Постоянство температуры обеспечивается поддержанием баланса теплопродукции и теплоотдачи. В результате температура тела поддерживается неизменной, несмотря на колебания внешней температуры.

## Результаты и их обсуждение

Состояние каждой термодинамической системы может полностью определяться с помощью термодинамических потенциалов [2]. Каждому из них приписывается определенный набор независимых параметров состояния.

Так как биологические системы находятся при постоянном давлении и температуре, то для их описания применяется термодинамический потенциал  $G$  – свободная энергия Гиббса [2]:

$$G = U + P \cdot V - S \cdot T, \quad (5)$$

где  $U$  – внутренняя энергия системы,  $V$ ,  $S$  – объем, энтропия системы и  $P$ ,  $T$  – давление и температура окружающей среды.

Следуя [10], допустим, что интересующая нас система (обозначим ее  $A$ ) не изолирована и может взаимодействовать с другой, которую мы обозначим  $A'$ . Пусть составная система  $A^*$ , состоящая из  $A$  и  $A'$ , является изолированной системой. Условия равновесия системы  $A$  могут быть получены из рассмотрения свойств изолированной системы  $A^*$ .

Пусть система  $A'$  (ею может быть окружающая атмосфера) находится при постоянном давлении  $P$  и постоянной температуре  $T$ . Система  $A$  может обмениваться теплом с системой  $A'$ , но размеры последней столь велики, что этот обмен не влияет на ее температуру  $T$ . Система  $A$  может менять свой объем за счет системы  $A'$  и производить работу над этой системой; но аналогично из-за больших размеров системы  $A'$  эти относительно небольшие изменения объема не вызовут изменения давления  $P$ . Тогда из [10] изменение энтропии изолированной системы  $A^*$  есть

$$\Delta S^* = - \frac{\Delta G}{T}. \quad (6)$$

В изолированных системах всегда  $\Delta S^* > 0$ , поэтому свободная энергия Гиббса системы  $A$ , находящейся при постоянных давлении и температуре, убывает ( $\Delta G < 0$ ). Следовательно, полезная работа в таких системах выполняется за счет уменьшения потенциала Гиббса.

Развитие патологии в биосистеме приводит к увеличению хаотизации, а следовательно, и энтропии в системе, и выбор методики коррекции состояния (лечения) состоит в снижении хаотизации системы, то есть в снижении энтропии.

Как возможен переход системы  $A$  из более «хаотичной» с энтропией  $S_1$  в менее «хаотичную» с энтропией  $S_2$ , если

$$\Delta S = S_2 - S_1 < 0? \quad (7)$$

Пусть система  $A$  не изолирована и может взаимодействовать с некоторой другой системой  $A'$ . Тогда энтропия  $S^*$  изолированной составной системы  $A^*$ , состоящей из систем  $A$  и  $A'$ , будет возрастать и  $\Delta S^* > 0$ . Но

$$S^* = S + S', \quad (8)$$

где  $S'$  обозначает энтропию системы  $A'$ . У изолированной системы  $A^*$  энтропия возрастает, следовательно,

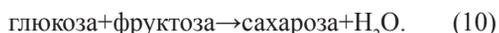
$$\Delta S^* = \Delta S + \Delta S' > 0. \quad (9)$$

Из этого условия не следует с необходимостью, что  $\Delta S \geq 0$ . Но вполне возможно, что энтропия  $S$  системы  $A$  будет уменьшаться, тогда как энтропия системы  $A'$  возрастет настолько, чтобы скомпенсировать это уменьшение и обеспечить выполнение условия (9) для полной системы  $A^*$  [10]. При этом степень беспорядка в интересующей нас системе  $A$  уменьшится

за счет другой системы А', с которой система А взаимодействует.

Таким образом, энтропия системы может быть уменьшена только в том случае, если система взаимодействует с другой системой таким образом, что в процессе взаимодействия происходит компенсирующее увеличение энтропии. Это есть «принцип компенсации энтропии» [10].

Приведем пример из [10], дающий представление о применении данной методики, используя синтез макромолекул. Молекулы сахара глюкоза и фруктоза могут быть объединены в более сложную молекулу сахара сахарозу. Соответствующая химическая реакция есть:



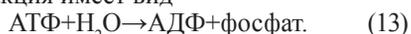
Химические реакции в большинстве случаев можно считать происходящими при постоянных температуре и давлении. В этом случае из условия (1) изменение энтропии всей изолированной системы удобнее выразить через свободную энергию G рассматриваемой системы. Измерения [10] показывают, что реакция (10) сопровождается изменением свободной энергии, равным

$$\Delta G = +0,24 \text{ эВ}. \quad (11)$$

Но в системе, находящейся при постоянных давлении и температуре, свободная энергия из условия (6) должна уменьшаться. Поэтому реакция (10) будет протекать в противоположном направлении, т.е. справа налево с образованием более простых молекул глюкозы и фруктозы за счет разрушения более сложных молекул сахарозы. Таким образом, реакция (10) сама по себе не может быть использована для синтеза сахарозы. Из принципа компенсации энтропии для осуществления желаемого синтеза сахарозы необходимо соединить реакцию (10) с какой-нибудь другой реакцией с компенсирующим увеличением энтропии, сопровождающейся таким отрицательным приращением свободной энергии  $\Delta G'$ , чтобы полное изменение свободной энергии в обеих реакциях вместе удовлетворяло условию

$$\Delta G + \Delta G' < 0. \quad (12)$$

Для достижения этого отрицательного значения биологические организмы наиболее интенсивно используют молекулы АТФ, которые легко теряют одну из своих слабо связанных фосфатных групп, превращаясь в молекулы АДФ (аденозиндифосфат). Соответствующая реакция имеет вид



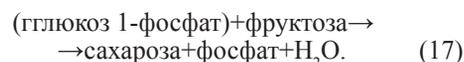
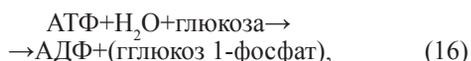
Изменение свободной энергии (при постоянных температуре и давлении) в этой реакции составляет

$$\Delta G' = -0,30 \text{ эВ}. \quad (14)$$

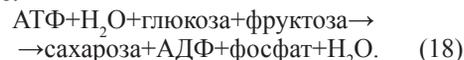
Этого достаточно для компенсации положительного изменения свободной энергии  $\Delta G$  в реакции (4). Действительно,

$$\Delta G + \Delta G' = 0,24 - 0,30 = -0,06 \text{ эВ}. \quad (15)$$

Для достижения желаемого синтеза сахарозы осуществим одновременное протекание реакции (10) и (13) с помощью промежуточного состояния, каким является молекула глюкоза 1-фосфат, состоящая из молекул глюкозы с присоединенной фосфатной группой. В присутствии катализаторов (ферментов), обеспечивающих достаточную скорость реакции, механизм синтеза сахарозы в биологических организмах заключается в последовательности следующих двух реакций:



Итогом этих двух реакций является следующее превращение:



Эта реакция эквивалентна реакциям (10) и (13), протекающим одновременно, так как начальные и конечные состояния этой реакции совпадают с начальными и конечными состояниями в реакциях (10) и (13). Синтез сложных молекул сахарозы оказывается скомпенсированным превращением молекул АТФ в более простую молекулу АДФ.

## Заключение

Этот принцип компенсации энтропии, поясненный на примере, можно положить в основу методики коррекции состояния (лечения) организма как при физиотерапевтическом, так и при медикаментозном лечении, а также при разработке новых типов лекарств.

## Список литературы

1. Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. Москва: Мир, 1973. 280 с.
2. Жуковский В.С. Термодинамика / Под редакцией А.А. Гухмана. Москва: Энергоатомиздат, 1983. 303 с.
3. Николис Г., Пригожин И. Познание сложного. Москва: Мир, 1990. 358 с.
4. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. Москва: Мир, 1979. 512 с.
5. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. Москва: Иностранная литература, 1960. 150 с.
6. Пригожин И., Дефэй Р. Химическая термодинамика. Новосибирск: Наука, 1966. 510 с.
7. Пригожин И. Неравновесная статистическая механика. Москва: Мир, 1964. 314 с.
8. Пригожин И. От существующего к возникающему: Время и сложность в физических науках. Москва: Наука, 1985. 328 с.
9. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. Москва: Прогресс, 1986. 432 с.
10. Рейф Ф. Статистическая физика. Москва: Наука, 1986. 336 с.
11. Рубин А.Б. Термодинамика биологических процессов. Москва: Московский университет, 1984. 290 с.

## References

1. Glensdorf P., Prigozhin I. *Termodinamicheskaya teoriya struktury, ustoychivosti i fluktuatsii* [Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations]. Moscow: Word, 1973. 280 p.
2. Zhukovskii V.S. *Termodinamika* [Thermodynamics]. Ed. A.A. Gukhman. Moscow: Energoatomizdat, 1983. 303 p.
3. Nikolis G., Prigozhin I. *Poznanie slozhnogo* [Exploring Complexity]. Moscow: Word, 1990. 358 p.
4. Nikolis G., Prigozhin I. *Samoorganizatsiya v neravnovesnykh sistemakh. Ot dissipativnykh struktur k uporyadochennosti cherez fluktuatsii* [Self-organization in nonequilibrium systems. From dissipative structures

for ordering through fluctuations]. Moscow: Word, 1979. 512 p.

5. Prigozhin I. *Vvedenie v termodinamiku neobrattykh protsessov* [Introduction to the thermodynamics of irreversible processes]. Moscow: Foreign literature, 1960. 150 p.

6. Prigozhin I., Defeñ R. *Khimicheskaya termodinamika* [Defey Chemical thermodynamics]. Novosibirsk: Science, 1966. 510 p.

7. Prigozhin I. *Neravnovesnaya statisticheskaya mekhanika* [The nonequilibrium statistical mechanics]. Moscow: Word, 1964. 314 p.

8. Prigozhin I. *Ot sushchestvuyushchego k*

*voznikayushchemu: Vremya i slozhnost' v fizicheskikh naukakh* [From Being to Becoming: Time and Complexity in the Physical Sciences]. Moscow: Science, 1985. 328 p.

9. Prigozhin I., Stengers I. *Poryadok iz khaosa. Novyy dialog cheloveka s prirodoj* [Order out of chaos. The new dialogue of man with nature]. Moscow: Progress, 1986. 432 p.

10. Reif F. *Statisticheskaya fizika* [Statistical Physics]. Moscow: Science, 1986. 336 p.

11. Rubin A.B. *Termodinamika biologicheskikh protsessov* [Thermodynamics of biological processes]. Moscow: Moscow University, 1984. 290 p.

УДК 612.89+612.45+612.63+612.17

## ЭНДОГЕННЫЕ МОДУЛЯТОРЫ БЕТА- И АЛЬФА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЧАСТЬ 2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Циркин В.И., <sup>2</sup>Хлыбова С.В., <sup>3</sup>Сизова Е.Н.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49), e-mail: tsirkin@list.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: svekhybova@yandex.ru

<sup>3</sup>Вятский социально-экономический институт, Киров, Россия (610002, г. Киров, ул. Казанская, 91), e-mail: cizovahelena@mail.ru

## ENDOGENOUS MODULATORS OF BETA- AND ALPHA-ADRENERGIC RECEPTORS AND H<sub>1</sub>-HISTAMINE RECEPTORS AS COMPONENTS OF THE HUMORAL ARM OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE; PART 2)

<sup>1</sup>Tsirkin V.I., <sup>2</sup>Khlybova S.V., <sup>3</sup>Sizova E.N.

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia (420012, Kazan, Butlerov Street, 49), e-mail: tsirkin@list.ru

<sup>2</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: svekhybova@yandex.ru

<sup>3</sup>Vyatsky Social and Economic Institute, Kirov, Russia (610002, Kirov, Kazanskaya Street, 91), e-mail: cizovahelena@mail.ru

Сокращения: АНС – автономная нервная система; АР – адренорецепторы, бета-АРИМ – бета-адренорецепторный ингибирующий механизм; БА – бронхиальная астма; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; М-ХР – М-холинорецепторы; ОРК – озонированный раствор Кребса; ПП РМНК – продольные полоски рога матки небеременных крыс; СА – сократительная активность; СДМ – сократительная деятельность матки; СРД – слабость родовой деятельности; УПР – угроза преждевременных родов; ЭББАР – эндогенный блокатор бета-АР; ЭБААР – эндогенный блокатор альфа-АР; ЭСААР – эндогенный сенсibilизатор альфа АР; ЭСБАР – эндогенный сенсibilизатор бета-АР; ЭСН<sub>1</sub>ГР – эндогенный сенсibilизатор H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов; ЭСМХР – эндогенный сенсibilизатор М-ХР; ЭБМХР – эндогенный блокатор М-ХР.

Сообщается об аналогах эндогенного блокатора бета-адренорецепторов (ЭББАР) – дофамине, антителах к бета-АР, а также о свободных радикалах кислорода. Результаты опытов с гладкими мышцами различных сосудов, богатых альфа-АР, косвенно говорят о наличии в сыворотке крови человека эндогенного сенсibilизатора альфа-АР (ЭСААР) и эндогенного блокатора альфа-АР (ЭБААР). Они соответственно повышают или снижают эффективность активации альфа-АР. В опытах с сегментами аорты крысы установлено, что при физиологически протекающей беременности и в родах содержание ЭСААР остается таким же, как у небеременных, а при угрозе преждевременных родов снижается, что рассматривается как механизм компенсации, направленный на сохранение беременности. Вопрос о природе ЭСААР и ЭБААР и их аналогах остается открытым. В опытах с циркулярными сегментами артерий и вены пуговицы человека и с изолированным миометрием беременных женщин получены данные, указывающие на наличие в крови эндогенного сенсibilизатора H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>ГР). В целом ЭББАР, ЭСААР, ЭБААР и ЭСН<sub>1</sub>ГР вместе с эндогенным сенсibilизатором бета-АР (ЭСБАР)

и эндогенными модуляторами М-ХР, т.е. сенсibilизатором и блокатором этих рецепторов (ЭСМХР и ЭБМХР), рассматриваются в качестве компонентов гуморального звена автономной нервной системы (АНС). Это звено существенно влияет на эффективность воздействия со стороны АНС на висцеральные органы.

Ключевые слова: бета-адренорецепторы, альфа-адренорецепторы, гистаминовые рецепторы, миометрий, аорта, сосуды пуповины, автономная нервная система.

The article below informs about the analogs of endogenous blocker of beta adrenergic receptors (EBBAR) – dopamine, beta-AR antibodies and oxygen free radicals. The results of the experiments with different vascular smooth muscles, which are rich in alpha-AR, indirectly indicate presence of endogenous sensibilizer of alpha-AR (ESAAR) and endogenous blocker of alpha-R (EBBAR) in human blood serum. They either increase or decrease the effectiveness of alpha-AR activation. The experiments with segments of the rat's aorta show that the level of ESAAR at physiological pregnancy and labor remains the same as in non-pregnant rats, and it is reduced at threat of premature labor, which is regarded as a compensation mechanism aimed at maintaining pregnancy. The nature of ESAAR and EBAAR and their analogs remains unknown. The experiments on human circular arterial segments and umbilical vein and isolated myometrium from pregnant women show presence of endogenous sensibilizer of histamine  $H_1$ -receptors (ESH<sub>1</sub>GR) in blood. All in all, EBBAR, ESAAR, EBAAR and ESH<sub>1</sub>GR together with endogenous sensibilizer of beta-AR (ESBAR) and endogenous modulators of M-cholinergic receptors, i.e. sensibilizer and blocker of these receptors (ESMChR and EBMChR), are considered components of the humoral arm of the autonomic nervous system (ANS). This humoral arm has a significant effect on the efficiency of ANS influence on the function of visceral organs.

Key words: beta-adrenergic receptors, alpha-adrenergic receptors, histamine receptors, myometrium, aorta, umbilical vessels, the autonomic nervous system.

В части 1 излагались результаты исследований, проведенных с продольными полосками рога матки небеременных крыс, косвенно указывающие на наличие в сыворотке крови человека эндогенного блокатора бета-адренорецепторов (ЭББАР), а также рассматривался вопрос о зависимости проявления ЭББАР-активности сыворотки крови от кратности ее разведения, возраста, пола, а у женщин – от этапов репродукции, от наличия у беременных ряда акушерских осложнений, от наличия у женщин и мужчин соматической патологии. Кроме того, рассматривался вопрос о проявлении ЭББАР-активности сыворотки крови человека на таких объектах, как гладкие мышцы трахеи коровы, желудка крысы и миокарда лягушки, крысы и человека, а также о проявлении ЭББАР-активности мочи, околоплодных вод, ликвора и слюны. В части 2 (в ней продолжается нумерация подразделов, начатая в части 1) завершается рассмотрение вопроса о ЭББАР, в том числе в отношении его аналогов. Здесь же рассматриваются сведения о наличии в сыворотке крови человека эндогенного сенсibilизатора альфа-АР (ЭСААР), эндогенного блокатора альфа-АР (ЭБААР) и эндогенного сенсibilизатора  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>Р).

\*\*\*

**1.9. Поиск аналогов ЭББАР.** Вопрос о природе ЭББАР остается открытым. Поэтому важно было найти аналоги ЭББАР, т.е. вещества, реально содержащиеся в организме человека, которые при определенных условиях могли бы снижать эффективность активации бета-АР. Для их поиска были проведены опыты с ПП РМНК. В них установлено [1, 2], что ЭББАР-активность проявляют дофамин (в низких концентрациях,  $10^{-10}$  г/мл), норадреналин ( $10^{-9}$  г/мл), ацетилхолин ( $10^{-8}$  г/мл), этиловый спирт в очень низких концентрациях ( $9,6 \times 10^{-11}$  и  $9,6 \times 10^{-14}$  г/мл) и нитроглицерин в низких концентрациях ( $10^{-11}$  г/мл). Так, в опытах с ПП РМНК дофамин в концентрации  $10^{-10}$  г/мл не изменял спонтанную СА или незначительно ее снижал, но статистически значимо уменьшал ингибирующее влияние адреналина ( $10^{-8}$  г/мл), который при 1-м тестировании угнетал суммарную

СА до 45% от фонового уровня, а при 2-м тестировании, т.е. в присутствии дофамина, – снижал ее лишь до 85%. Аналогичные данные получены в опытах с норадреналином ( $10^{-9}$  г/мл) – сам по себе адреналин снижал суммарную СА до 12% от исходного уровня, а в присутствии норадреналина – лишь до 34%. Аналогично в опытах с ацетилхолином ( $10^{-8}$  г/мл), в которых сам по себе адреналин снижал суммарную СА до 73%, а на фоне ацетилхолина – лишь до 91%. Показано [1, 2], что ЭББАР-активность проявляют также гидрокортизон ( $10^{-11}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$  и  $10^{-6}$  г/мл) и блокатор синтеза белка адриобластин ( $10^{-7}$  г/мл). В целом эти данные указывают на многочисленность претендентов на роль ЭББАР. Среди них наиболее реальными, с нашей точки зрения, являются дофамин [1, 2] и антитела к бета<sub>2</sub>-АР [3], а также, вероятно, продукты свободнорадикальных процессов, о чем говорят опыты с озоном [1, 4–11], результаты которых изложены в следующем разделе.

**Озон как блокатор бета-АР.** Озон, как впервые нами показано, способен повышать фазную и тоническую СА гладких мышц, но одновременно он снижает их  $\beta$ -адренореактивность [1, 4–11]. Действительно, нами установлено [1, 4–11], что озон снижает эффективность активации бета-АР в опытах с ПП РМНК, с циркулярными сегментами коронарной артерии свиньи и с полосками трахеи коровы. Суть этих исследований заключалась в том, что на основе стандартного раствора Кребса готовился озонированный раствор Кребса (ОРК). Для этого стандартный раствор Кребса в течение 20 мин. барботировали озono-кислородной смесью (ее получали с помощью медицинского озонатора типа «Озон-М-50») при концентрации в ней озона, равной  $5 \times 10^{-3}$  г/л. Согласно расчетам [12], концентрация озона в таком растворе на протяжении 1–3 часа удерживается на уровне  $5 \times 10^{-7}$  г/мл. Для получения более низких концентраций озона, в том числе  $5 \times 10^{-8}$  г/мл, которая близка к терапевтической [12], ОРК разводили раствором Кребса в 10, 50, 100 и  $10^3$  раз. При этом в опытах с ПП РМНК было установлено [5, 6, 8, 10, 11], что на интактных полосках при концентрации озона, равной  $5 \times 10^{-9}$  и  $5 \times 10^{-8}$

г/мл, ОРК не изменял параметры спонтанной СА, а при концентрации  $5 \times 10^{-7}$  г/мл ОРК повышал частоту спонтанных сокращений (до 121,0% от исходного уровня), их амплитуду (до 163%) и суммарную СА (до 202%). В этих условиях при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл ОРК статистически значимо снижал способность адреналина, используемого в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл, угнетать спонтанную СА. Но эта способность адреналина восстанавливалась после удаления озонированного раствора Кребса либо на фоне ОРК под влиянием определенных разведенных сыворотки крови человека как источника ЭСБАР, либо под влиянием аналогов ЭСБАР – гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала. В опытах с ПП РМНК, в которых тонус полосок повышали гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором Кребса, было показано, что ОРК при концентрации озона  $5 \times 10^{-8}$  г/мл и  $5 \times 10^{-7}$  г/мл не снижает контрактуру и не вызывает ее дополнительного подъема, но при этом проявлял ЭББАР-активность – в присутствии ОРК адреналин ( $10^{-8}$  г/мл) утрачивал способность снижать калиевую контрактуру. В этих условиях сыворотка крови (как источник ЭСБАР) и аналоги ЭСБАР – гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат восстанавливали эффективность активации бета-АР, сниженную под влиянием озонированного раствора Кребса.

В опытах с интактными циркулярными полосками коронарной артерии свиньи показано [4, 8, 11], что ОРК при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл повышает их базальный тонус (на 2,9 мН). На фоне тонуса, вызванного гиперкалиевым (30 мМ КСl) раствором Кребса (его величина составила 8,3 мН) ОРК (при концентрации озона  $5 \times 10^{-10}$  г/мл) не оказывал существенного влияния на него, а при концентрациях озона, равных  $5 \times 10^{-9}$ ,  $1 \times 10^{-8}$ ,  $5 \times 10^{-8}$  и  $5 \times 10^{-7}$  г/мл, ОРК статистически значимо и дозозависимо повышал тонус (соответственно до 127%, 138%, 169% и 223% от исходного уровня). В этих опытах показано, что при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл ОРК существенно уменьшает релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл). При этом сыворотка крови как источник ЭСБАР и аналоги ЭСБАР – гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат – восстанавливали эффективность активации бета-АР, сниженную под влиянием озонированного раствора Кребса.

В опытах с циркулярными полосками трахеи коровы показано [7, 8, 11], что ОРК даже при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл не оказывал влияния на их базальный тонус и тонус, вызванный ацетилхолином ( $10^{-6}$  г/мл), величина которого достигала 5,4–9,4 мН. В опытах, в которых тонус полосок был повышен ацетилхолином ( $10^{-6}$  г/мл), показано, что в части опытов при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл ОРК не влияет на релаксирующий эффект адреналина ( $10^{-7}$  г/мл), а в части опытов статистически значимо уменьшает его, т.е. снижает  $\beta$ -адренореактивность полоски, которая, однако, восстанавливалась под влиянием сыворотки крови как источника ЭСБАР или аналогов ЭСБАР (гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната).

Таким образом, с одной стороны, озон способен повысить тоническую или фазную СА гладких мышц, но интенсивность этого повышения зависит от локализации гладких мышц, а с другой стороны озон может существенно снижать эффективность активации бета-АР, т.е. выступать в роли блокатора бета-АР.

Наиболее вероятно, что этот бета-АР-блокирующий эффект озона связан с накоплением активных радикалов кислорода, которые нарушают передачу сигнала от бета-АР внутрь клетки. Это означает, что в условиях целого организма в роли ЭББАР могут выступать активные радикалы кислорода. Их негативному влиянию могут противодействовать ЭСБАР, а также вводимые из вне аналоги ЭСБАР, т.е. гистидин, триптофан, тирозин, предуктал и милдронат. Результаты опытов с озонированным раствором Кребса позволяют также заключить, что использование озона в качестве блокатора бета-АР может быть использовано в моделях при изучении ЭСБАР-активности сыворотки крови и аналогов ЭСБАР. Забегая вперед, отметим, что озон, очевидно, может блокировать и передачу сигнала от альфа-АР внутрь клетки. Действительно, в опытах с полосками миоэлектрической активности беременных женщин показано [9, 11], что ОРК при концентрации озона  $5 \times 10^{-8}$  г/мл не влияет на параметры их спонтанной СА, а при концентрации  $5 \times 10^{-7}$  г/мл статистически значимо уменьшает частоту сокращений (до 71% от фонового уровня), их амплитуду (до 77%) и суммарную СА (до 58%). При концентрации озона  $5 \times 10^{-8}$  г/мл ОРК не снижал стимулирующее действие адреналина ( $10^{-7}$  г/мл), которое возникает за счет активации альфа-АР, а при концентрации озона  $5 \times 10^{-7}$  г/мл ОРК подавлял способность адреналина повышать СА полосок, т.е. проявлял  $\alpha$ -адреноблокирующую активность. Вопрос о способности сыворотки крови как источника ЭСБАР и его аналогов (гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната) восстанавливать альфа-адренореактивность в этих условиях не исследовался. Однако эти данные указывают на то, что блокирующий эффект озона может быть неселективным по отношению к бета-АР и альфа-АР.

**1.10. Длительность проявления ЭББАР-активности сыворотки крови.** В тех случаях, в которых 100-кратное разведение сыворотки пуповинной крови в опытах с ПП РМНК проявляло ЭББАР-активность, проводилось 4-кратное тестирование адреналином (по 10 минут, с интервалом в 10 минут) на фоне непрерывного 80-минутного воздействия сыворотки крови. При этом удалось установить [1], что ЭББАР-активность преимущественно наблюдается лишь первые 40 минут, т.е. при 2-м и 3-м тестированиях адреналином, хотя частично ее можно наблюдать и при 4-м тестировании. Эти данные позволяют заключить, что ЭББАР-активность сыворотки крови сохраняется на протяжении 40 мин. при непрерывном 80-минутном воздействии сыворотки крови.

**1.11. Обобщение.** Результаты исследования, представленные в данном разделе, указывают на наличие в организме человека ЭББАР, компонентом которого, вероятнее всего, является дофамин, либо антитела к бета-АР, или свободные радикалы кислорода. Сыворотка крови проявляет ЭББАР-активность только при 10- и в меньшей степени при 50-кратных разведениях либо при больших ее разведениях. Это говорит о наличии в сыворотке крови свободного и связанного ЭББАР. Относительное содержание в крови свободного ЭББАР зависит от возраста (оно выше на более поздних этапах онтогенеза), пола (выше у лиц мужского пола), этапа репродуктивного процесса (снижается при беременности), а также от наличия патологии, в частности, оно повышено при гипертонической болезни III степени, при ишемической болезни сердца и бронхиальной астме. Это озна-

чает, что повышение содержания ЭББАР может быть одной из причин развития или прогрессирования указанных заболеваний. ЭББАР-активность сыворотки крови может проявляться в отношении гладких мышц трахеи коровы и миокарда лягушки, крысы и человека. Эффект ЭББАР проявляется в течение 40 минут при непрерывном воздействии. Очевидно, что ЭББАР играет важную роль в организме человека в норме и при патологии.

## 2. Эндогенный сенсibilизатор и эндогенный блокатор альфа-АР (ЭСААР и ЭБААР)

Представление о наличии в сыворотке крови ЭСААР и ЭБААР было сформулировано на основании результатов опытов с гладкими мышцами артерий и вены пуповины человека [13–15], почечной артерии коровы [16–19] и аорты крысы [20–24]. При этом отметим, что вопросы о природе этих гипотетических факторов, их наличии в моче, околоплодных водах, в ликворе, об изменении их содержания при акушерских осложнениях и соматической патологии (исключение – гипертоническая болезнь) не исследовались. Важно подчеркнуть, что еще в 1989 году G. Pillai и M. Sutter [25] в опытах с циркулярными сегментами аорты крысы показали, что вазоконстрикторный эффект норадреналина усиливает плазма крови здоровых беременных женщин и особенно беременных, имеющих артериальную гипертензию. Таким образом, эти авторы [25] первыми открыли наличие в плазме крови фактора, который в 2002 г. был назван нами как ЭСААР [13].

**2.1. Гладкие мышцы артерий и вены пуповины человека как тест-объект для выявления ЭСААР.** Нами установлено [13–15], что кольцевые сегменты артерий и вены пуповины человека, для которых характерен относительно низкий базальный тонус, под влиянием адреналина и норадреналина в концентрациях  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл (но не  $10^{-9}$  и  $10^{-8}$  г/мл, которые являются подпороговыми) повышают базальный тонус. Этот подъем тонуса не блокировался и не усиливался пропранололом ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. он реализовался, вероятнее всего, за счет активации альфа-АР. Сыворотка пуповинной крови в разведении 1:100 усиливала вазоконстрикторный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл). Это было объяснено наличием в ней ЭСААР. Полагаем, что ЭСБАР, наличие которого также выявляется в 100-кратном разведении сыворотки пуповинной крови (оно повышало способность адреналина ингибировать сократительную активность ПП РМНК), не противодействовал вазоконстрикторному эффекту адреналина в отношении сегментов артерий и вены пуповины, так как он реализуется лишь за счет активации альфа-АР.

**2.2. Гладкие мышцы почечной артерии коровы как тест-объект для выявления ЭСААР.** Показано [16–19], что циркулярные сегменты почечной артерии коровы при действии адреналина повышают базальный тонус (его пороговая концентрация составляет  $10^{-8}$  г/мл; а максимальный эффект возникает при концентрации, равной  $10^{-6}$  г/мл). Рост базального тонуса обусловлен преимущественно активацией альфа-АР, так как неселективный блокатор альфа-АР ницерголин ( $10^{-10}$ – $10^{-8}$  г/мл) частично снижает вазоконстрикторный эффект адреналина. Блокатор бета<sub>1</sub>-АР метопролол и блокатор бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР пропранолол в концентрациях  $10^{-10}$ – $10^{-8}$  г/мл не влияли на адреналинвызванный тонус сег-

ментов, а в более высокой концентрации ( $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл) снижали его. Таким образом, можно полагать, что повышение тонуса сегментов почечной артерии коровы под влиянием адреналина происходит за счет активации альфа-АР и частично за счет активации бета<sub>1</sub>-АР. При этом показано [18, 19], что на фоне блокады бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР пропранололом реализации максимального вазоконстрикторного эффекта адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) препятствует NO, который образуется при наличии в циркулярных сегментах сосуда интактного эндотелия, так как его удаление или его разрушение повышало вазоконстрикторный эффект адреналина. Таким образом, циркулярные сегменты почечной артерии коровы представляют собой достаточно сложный тест-объект для биоиндикации эндогенных модуляторов, в том числе ЭСААР. Тем не менее, в этих опытах было установлено [18, 19], что на фоне блокады бета-АР пропранололом ( $10^{-6}$  г/мл) адреналин ( $10^{-6}$  г/мл), активируя альфа-АР, повышает тонус сегментов, а сыворотка крови небеременных женщин в разведениях 1:50 и 1:100, а также гистидин, триптофан и тирозин (все –  $10^{-5}$  г/мл) повышают вазоконстрикторный эффект адреналина. В указанных статьях [18, 19] этот феномен объяснялся 1) наличием в крови ЭСААР и 2) способностью этих трех аминокислот, которые мы рассматриваем в качестве аналогов ЭСБАР, проявлять свойства, подобные ЭСААР, т.е. свойства аналогов ЭСААР. Однако в этих опытах милдронат и предуктал ( $10^{-5}$  г/мл), которые, по нашим данным, также являются аналогами ЭСБАР, наоборот, уменьшали вазоконстрикторный эффект адреналина (это объяснялось способностью милдроната и предуктала вызывать релаксацию гладких мышц сосудов), что противоречило нашему объяснению. Но позже в опытах с ПП РМНК [26, 27] и с миокардом правого желудочка крысы [28, 29] нами было установлено, что сыворотка крови как источник ЭСБАР, а также аналоги ЭСБАР (гистидин, триптофан, тирозин) противодействуют блокирующему эффекту пропранолола, т.е. восстанавливают эффективность активации бета-АР, сниженную пропранололом. Поэтому повышение вазоконстрикторного эффекта адреналина под влиянием сыворотки крови и под влиянием гистидина, триптофана и тирозина, наблюдаемое в опытах с сегментами почечной артерии коровы, можно объяснить тем, что сыворотка крови как источник ЭСБАР и аминокислоты как аналоги ЭСБАР восстанавливают эффективность активации бета-АР, сниженную пропранололом. В других опытах с циркулярными сегментами почечной артерии коровы, которые проводились без использования пропранолола, было исследовано влияние сыворотки крови 40–55-летних мужчин и женщин, не страдающих гипертонической болезнью (ГБ) и сыворотки крови пациентов, имеющих ГБ II или III степени, на эффекты адреналина [16, 17]. В этих опытах установлено, что 50-кратное разведение сыворотки крови здоровых людей и пациентов, имеющих ГБ II степени, повышает вазоконстрикторный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. проявляет альфа-адреносенсibilизирующую активность. В то же время 50-кратное разведение сыворотки крови женщин и мужчин с ГБ III степени не повышало вазоконстрикторный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл), а у мужчин даже снижало его. Это объясняется тем, что при ГБ III степени уменьшается содержание ЭСААР и/или в крови появляется эндогенный блокатор альфа-АР, т.е. ЭБААР. Так как

эти опыты проводились без применения блокатора бета-АР, в частности, пропранолола, то мы не исключаем, что прирост вазоконстрикторного эффекта адреналина под влиянием 50-кратного разведения сыворотки крови здоровых и пациентов с ГБ II степени может быть следствием наличия в крови ЭСБАР, который повышает эффективность активации бета-АР, а тем самым повышает вазоконстрикторный эффект адреналина. Аналогично снижение способности сыворотки крови повышать вазоконстрикторный эффект адреналина у пациентов с ГБ III степени можно расценивать как следствие уменьшения содержания в крови двух эндогенных модуляторов, т.е. ЭСААР и ЭСБАР, которые повышают эффективность активации соответственно альфа-АР и бета-АР.

Таким образом, почечная артерия свиньи с учетом того, что ее вазоконстрикция под влиянием адреналина возникает при активации и альфа-АР, и бета<sub>1</sub>-АР, и бета<sub>2</sub>-АР, оказалась не самым «удачным» тест-объектом для идентификации ЭСААР и ЭБААР. Этот же вывод можно распространить и в отношении поиска аналогов ЭСААР и ЭБААР. Действительно, в опытах с циркулярными сегментами почечной артерии коровы было показано [18, 19], что в условиях блокады бета-АР пропранололом ( $10^{-6}$  г/мл) лизофосфатидилхолин (ЛФХ) в концентрациях  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  г/мл дозозависимо и обратимо снижает вазоконстрикторный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. ЛФХ проявляет альфа-адреноблокирующую активность, или ЭБААР-подобную активность. Оказалось, что этот блокирующий эффект ЛФХ ( $10^{-6}$  г/мл) снимается сывороткой крови небеременных женщин (1:50; 1:100), а также гистидином, триптофаном, тирозином (все  $10^{-5}$  г/мл), милдронатом и предукталом ( $10^{-5}$  г/мл), хотя, как отмечено выше, в отсутствие ЛФХ милдронат и предуктал ( $10^{-5}$  г/мл) уменьшали вазоконстрикторный эффект адреналина. Эти данные позволяют сделать три предварительных вывода. Первый вывод – это признание того, что сыворотка крови как источник ЭСААР и ЭСБАР, а также гистидин, триптофан, тирозин, милдронат и предуктал, известные как аналоги ЭСБАР, восстанавливают эффективность активации альфа-АР миоцитов почечной артерии коровы, сниженную под влиянием ЛФХ; в этом случае следует признать неселективность действия ЭСБАР и его аналогов, т.е. их способность восстанавливать эффективность активации не только бета-АР, но и альфа-АР. Второй вывод – это признание того, что сыворотка крови (как источник ЭСБАР) и аналоги ЭСБАР восстанавливают эффективность активации бета-АР, которая была снижена пропранололом, и тем самым частично восстанавливают вазоконстрикторный эффект адреналина, сниженный ЛФХ; в этом случае следует, наоборот, признать селективность действия ЭСБАР и его аналогов, т.е. их способность восстанавливать эффективность активации бета-АР, не влияя при этом на эффективность активации альфа-АР. Третий вывод – это признание того, что реально происходят два процесса – с одной стороны, за счет наличия в крови ЭСААР и ЭСБАР под влиянием сыворотки восстанавливается эффективность активации и альфа-АР, сниженная ЛФХ, и бета-АР, сниженная пропранололом; а аналоги ЭСБАР действительно восстанавливают эффективность активации бета-АР, сниженную пропранололом, и одновременно восстанавливают эффективность активации альфа-АР, сниженную под влиянием ЛФХ; в этом

случае целесообразно говорить об отсутствии селективности аналогов ЭСБАР в отношении бета-АР и альфа-АР. В целом этот вопрос остается открытым, и он требует дальнейшего изучения. Однако важно подчеркнуть, что опыты с циркулярными сегментами почечной артерии коровы, в которых применялись ЛФХ и пропранолол, заставили усомниться в представлении о селективности гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната как аналогов ЭСБАР. Не исключено, что ЭСБАР и ЭСААР, а также гистидин, триптофан и тирозин повышают сродство адренорецепторов, в том числе альфа-АР и бета-АР, к адреналину, что и лежит в основе повышения эффективности активации бета<sub>2</sub>-АР и альфа-АР под влиянием этих факторов. Вряд ли они изменяют эффективность передачи от рецептора к G-белку, так как в передаче сигнала от бета-АР или от альфа-АР внутрь клетки, как известно [1, 30], участвуют разные виды G-белков.

**2.3. Гладкие мышцы аорты крысы как тест-объект для выявления ЭСААР.** Известно [31], что адреналин и норадреналин, а также фенилэфрин повышают тонус циркулярных сегментов аорты крысы, активируя альфа-АР (главным образом, альфа<sub>1</sub>-АР), хотя этому эффекту противодействуют имеющиеся в миоцитах бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР. В наших опытах подтверждено [20–24], что адреналин ( $10^{-7}$ – $10^{-5}$  г/мл) и фенилэфрин ( $10^{-8}$ – $10^{-4}$  г/мл) дозозависимо повышают тонус циркулярных сегментов аорты крысы. Повышение тонуса под влиянием адреналина ( $10^{-6}$  г/мл) происходит за счет активации альфа-АР, так как оно блокируется ницерголином ( $10^{-7}$  г/мл), а этому повышению препятствует активация бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР, так как вазоконстрикторный эффект адреналина увеличивается на фоне пропранолола ( $10^{-8}$  г/мл) или атенолола ( $10^{-8}$  г/мл). Эффект фенилэфрина ( $10^{-6}$  г/мл) также дозозависимо снижался под влиянием ницерголина ( $10^{-9}$ – $10^{-5}$  г/мл) и дозозависимо усиливался под влиянием пропранолола ( $10^{-9}$ – $10^{-6}$  г/мл) и атенолола ( $10^{-9}$ – $10^{-7}$  г/мл). Это означает, что фенилэфрин, будучи тропным к альфа-АР, в определенной степени способен активировать не только альфа-АР, но и бета<sub>1</sub>-АР и бета<sub>2</sub>-АР, хотя повышение тонуса под влиянием фенилэфрина было больше, чем под влиянием адреналина [23]. В целом, с учетом более высокой тропности фенилэфрина к альфа-АР, исследование адреномодулирующей активности сыворотки крови небеременных и беременных женщин мы проводили при тестировании циркулярных сегментов аорты не адреналином, а фенилэфрином, при этом мы не использовали адреноблокаторы, как это было в части опытов с циркулярными сегментами почечной артерии коровы. Эти исследования показали [21, 23, 24], что сыворотка крови небеременных женщин в разведениях 1:50, 1:100, 1:500 и даже 1:10<sup>3</sup> повышает тонотропный эффект фенилэфрина ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. проявляет альфа-адреносенсибилизирующую активность. Этот эффект сыворотки крови сохраняется длительное время после ее удаления. При этом степень повышения тонотропного эффекта сыворотки не зависела от кратности ее разведения. Эти данные указывают на наличие в крови небеременных женщин ЭСААР, причем, вероятно, в высоких концентрациях. Скорее всего, наличие в крови ЭСБАР не отразилось на эффектах сыворотки, так как в противном случае тонотропный эффект фенилэфрина снижался бы под влиянием сыворотки крови, а эффект сыворотки

крови в этом случае зависел бы от кратности ее разведения [21, 23, 24]. Исследование сыворотки крови женщин, полученной в I и II триместрах физиологически протекающей беременности, показало, что она также проявляет альфа-адреносенсибилизирующую активность. Однако при этом степень повышения тонотропного эффекта фенилэфрина под ее влиянием зависела от кратности разведения – при небольшой кратности (1:50, 1:100) альфа-адреносенсибилизирующая активность была ниже, чем при большой кратности разведения (1:10<sup>3</sup>). У женщин накануне срочных родов альфа-адреномодулирующая активность, как и у небеременных, не зависела от кратности разведения [21, 23, 24]. Мы предположили, что во время физиологически протекающей беременности содержание ЭСААР остается высоким, но при этом в крови появляется либо ЭБААР, либо, что более вероятно, свой эффект проявляет ЭСБАР, содержание которого, как нами показано [32], возрастает при беременности. Очевидно, что благодаря ЭСБАР повышается эффективность активации бета-АР миоцитов аорты крысы, что снижает тонотропный эффект фенилэфрина. Таким образом, эти опыты показали, что ЭСБАР может косвенно влиять и на эффективность активации альфа-АР, но при условии наличия в клетке бета-АР.

Нами также показано [24], что у женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) во II триместре альфа-адреносенсибилизирующая активность ниже, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Это особенно выражено при исследовании 50- и 100-кратных разведений сыворотки крови. Мы объясняем это тем, что при УПР компенсаторно возрастает содержание ЭСБАР и снижается содержание ЭББАР, благодаря чему происходит торможение повышенной СДМ и тем самым предотвращается переход УПР в преждевременные роды. В то же время при преэклампсии легкой степени альфа-адреносенсибилизирующая активность сыворотки крови была такой же, как у женщин с физиологическим течением беременности [24], хотя согласно данным [25] следовало ожидать повышение содержания ЭСААР.

В опытах с циркулярными сегментами аорты крысы было также показано [20, 22], что лизофосфатидилхолин (ЛФХ, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-5</sup> и 10<sup>-4</sup> г/мл) не снижает тонотропный эффект фенилэфрина (10<sup>-6</sup> и 10<sup>-5</sup> г/мл), а в концентрации 10<sup>-3</sup> г/мл даже усиливает эффект фенилэфрина (10<sup>-6</sup> г/мл). В этом отношении миоциты аорты крысы существенно отличаются от миоцитов почечной артерии коровы, в опытах с которыми, как уже указывалось выше [18, 19], ЛФХ снижал тонотропный эффект адреналина. Усиливающий эффект ЛФХ может быть связан с тем, что ЛФХ уменьшает эффективность активации бета-АР, что было показано в опытах с миометрием крысы [27], а также в опытах с миокардом правого желудочка крысы [33, 34]. Иначе говоря, ЛФХ можно рассматривать как своеобразный блокатор бета-АР, под влиянием которого (на примере пропранолола), как мы указывали выше, тонотропный эффект фенилэфрина в опытах с циркулярными сегментами аорты крысы возрастает.

Таким образом, эксперименты с циркулярными сегментами аорты крысы, миоциты которой имеют альфа-АР и одновременно бета-АР (при доминировании альфа-АР), дополнили представление о наличии в крови ЭСААР. Они также показали, что при беременности содержание ЭСААР, скорее всего, не меня-

ется, но эффективность его воздействия на альфа-АР уменьшается в связи с повышением при беременности содержания ЭСБАР. И этим можно объяснить известное в литературе [35] снижение артериального давления при физиологически протекающей беременности. К сожалению, в цитируемых выше опытах не исследовалось влияние аналогов ЭСБАР (гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала) на эффекты фенилэфрина – эти опыты могли бы дать ответ на вопрос – влияют ли аналоги ЭСБАР на эффективность активации альфа-АР.

**2.4. Обобщение.** Опыты с гладкомышечными циркулярными сегментами артерий и вены пуповины человека, почечной артерией коровы и аорты крысы показали, что миоциты указанных сосудов имеют альфа-АР, активация которых вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, миоциты почечной артерии коровы и аорты крысы содержат бета-АР, активация которых в почечной артерии коровы вызывает вазоконстрикцию, а в аорте крысы – вазодилатацию. Наличие бета-АР в миоцитах указанных сосудов усложняет анализ влияния сыворотки крови человека, проводимый с целью обнаружения в ней эндогенных модуляторов альфа-АР. Несмотря на такую ситуацию, нам удалось обнаружить наличие в крови эндогенного сенсибилизатора альфа-АР (ЭСААР), что особенно надежно демонстрируют результаты опытов с сегментами сосудов пуповины, в которых, вероятнее всего, бета-АР отсутствуют. Опыты с сегментами почечной артерии коровы и аорты крысы также подтверждают наличие в сыворотке крови ЭСААР. Убедительных доказательств наличия в сыворотке крови ЭБААР пока не получено. Данные о динамике содержания ЭСААР в сыворотке крови женщин при беременности малочисленны. Они указывают на уменьшение влияния ЭСААР на альфа-АР в силу повышения содержания в этот период ЭСБАР. Показано, что при угрозе преждевременных родов (УПР) уровень ЭСААР не возрастает, более того, степень его влияния на эффективность активации альфа-АР даже снижается, что может быть следствием компенсаторного повышения уровня ЭСБАР и снижения уровня ЭББАР при УПР. Согласно концепции о бета-адренергическом ингибирующем механизме (бета-АРИМ) [1, 30], в родах в миоцитах матки повышается экспрессия альфа-АР и снижается экспрессия бета<sub>2</sub>-АР, т.е. происходит снятие бета-АРИМ. Поэтому можно было бы ожидать повышения уровня ЭСААР в родах. Однако такие исследования пока не проведены. Поиски аналогов ЭСААР и ЭБААР не дали каких-либо четких результатов. С одной стороны, опыты с почечной артерией коровы указывают на то, что аналогом ЭБААР может быть ЛФХ, так как он блокирует вазоконстрикторный эффект адреналина, однако опыты с аортой крысы не подтвердили наличие такой способности у ЛФХ. Пока также неясно, оправданно ли рассматривать аналоги ЭСБАР, в том числе гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала в качестве аналогов ЭСААР, хотя эти вещества восстанавливали способность адреналина вызывать вазоконстрикторный эффект на циркулярных сегментах почечной артерии коровы, сниженную под влиянием ЛФХ. Опыты с почечной артерией коровы также поставили вопрос о селективности влияния гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и предуктала в отношении повышения эффективности активации бета-АР и альфа-АР. Таким образом, очевидно, что вопрос

о ЭСААР и ЭБААР требует дальнейшего изучения. Это направление может быть весьма полезным, так как альфа<sub>1</sub>-АР играют важную роль и в регуляции СДМ у роженец [1, 30], и в регуляции деятельности сердца и сосудов [36].

### 3. Эндогенный сенсibilизатор H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>ГР)

В опытах с циркулярными сегментами артерий и вены пуповины человека установлено [37, 38], что гистамин (10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup> и 10<sup>-6</sup> г/мл) дозозависимо повышает их тонус. Этот эффект снимается димедролом (10<sup>-8</sup> г/мл), что указывает на наличие в миоцитах сосудов пуповины H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Сыворотка пуповинной крови в разведении 1:100 повышала способность гистамина проявлять вазоконстрикторный эффект. Аналогичные данные были получены в опыте с изолированным миометрием беременных женщин. Его СА повышалась под влиянием гистамина (10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup> и 10<sup>-6</sup> г/мл), и этот эффект усиливался 100-кратным разведением сыворотки пуповинной крови. Все это дало основание говорить о наличии в сыворотке крови ЭСН<sub>1</sub>ГР. Более детально этот вопрос в дальнейшем нами не изучался. Но его исследование весьма перспективно, учитывая роль гистамина в процессах воспаления, аллергии и индукции родов.

### 4. Представление о наличии гуморального звена автономной нервной системы (вместо заключения)

Обнаружение в крови эндогенных модуляторов бета-АР (ЭСБАР, ЭББАР), альфа-АР (ЭСААР, ЭБААР), H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов (ЭСН<sub>1</sub>ГР), а также эндогенных модуляторов М-ХР (ЭСМХР и ЭБМХР), позволило говорить о существовании гуморального звена автономной нервной системы, включающего в себя указанные выше эндогенные модуляторы [13, 38]. Наличие такого звена было подтверждено и в других наших работах [16, 17, 39, 40]. Однако до настоящего времени это представление пока не получило общего признания и практического использования. С нашей точки зрения, такое звено играет важную роль, регулируя эффективность адренергических, холинергических, гистаминергических и, вероятно, других видов воздействий со стороны автономной нервной системы (АНС) на деятельность висцеральных органов. Мы стоим у начала развития представления о наличии гуморального звена АНС. Полагаем, что и в теоретическом, и в практическом плане это представление может иметь большое значение для дальнейшего развития физиологии и клинической медицины.

### Список литературы

1. Сизова Е.Н., Циркин В.И. Физиологическая характеристика эндогенных модуляторов β-адрено- и М-холинореактивности. Киров: Изд-во ВСЭИ, 2006. 183 с.
2. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В., Сазанов А.В. Влияние ряда лекарственных веществ на β-адрено- и М-холинореактивность миометрия крысы // Вятский медицинский вестник. 2004. № 1. С. 25–31.
3. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб.: Медицинское информационное общество, 1995. 336 с.
4. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А., Уте-

мов С.В. Влияние озонированного раствора Кребса на тоническую активность и β-адренореактивность гладких мышц коронарной артерии свиньи // Российский кардиологический журнал. 2002. № 6 (38). С. 66–71.

5. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Туманова Т.В., Костяев А.А. Способность эндогенного сенсibilизатора β-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналогов – гистидина, триптофана, тирозина, предуктала и милдроната – уменьшать β-адреноблокирующий эффект озона // Успехи современного естествознания. 2003. № 4. С. 60–61.

6. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озона на сократительную активность и хемореактивность продольной мускулатуры рога матки небеременных крыс // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова, 2003. Т. 89. № 4. С. 427–435.

7. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А. Влияние озонированного раствора Кребса на тоническую активность и β-адренореактивность гладких мышц трахеи коровы // Успехи современного естествознания. 2003. № 6. С. 23–27.

8. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Костяев А.А., Дворянский С.А., Туманова Т.В., Подтетнев А.Д. Реакция гладких мышц на действие озона и способность β-адреносенсibilизаторов препятствовать его β-адреноблокирующему эффекту // Вятский медицинский вестник. 2003. № 1. С. 49–53.

9. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Дворянский С.А., Костяев А.А. Изменение сократительной активности и β-адренореактивности изолированного миометрия беременных женщин под влиянием озонированного раствора Кребса // Успехи современного естествознания. 2004. № 1. С. 15–19.

10. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Туманова Т.В., Костяев А.А. Способность гистидина, триптофана, тирозина, триметазида, милдроната и сыворотки крови уменьшать β-адреноблокирующий эффект озона // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 3. С. 21–26.

11. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Костяев А.А., Дворянский С.А., Туманов Т.В. Влияние озонированного раствора Кребса на сократительную активность и адренореактивность различных гладких мышц // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология). 2004. Выпуск 2. С. 47–57.

12. Бояринов Г.А., Соколов В.В. Озонированное искусственное кровообращение. Экспериментальное обоснование и результаты применения. Н. Новгород: Изд-во «Покровка», 1999. 317 с.

13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Доклады академии наук. 2002. Т. 383, № 5. С. 698–701.

14. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины человека и влияние на них сыворотки пуповинной крови // Доклады академии наук. 2003. Т. 388, № 3. С. 426–429.

15. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Утероактивные, β-адреномодулирующие и М-холиномодулирующие свойства сыворотки пуповинной крови человека // Доклады академии наук. 2003. Т. 388, № 5. С. 704–707.

16. Демина Н.Л., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Кашин Р.Ю. Альфа- и бета-адрено-, М-холинотропная активность сыворотки крови при артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 2. С. 16–22.
17. Пенкина Ю.А., Демина Н.Л., Кашин А.Ю., Циркин В.И., Тарловская Е.И., Костяев А.А., Проказова Н.В. Роль эндогенных модуляторов адренореактивности в патогенезе артериальной гипертензии // Уральский медицинский журнал. 2007. № 7 (35). С. 88–94.
18. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Кашин Р.Ю. Модуляция эффективности активации  $\alpha$ -адренорецепторов гладких мышц почечной артерии коровы // Доклады академии наук. 2009. Т. 425, № 4. С. 561–566.
19. Кашин Р.Ю., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Модуляция сократительных ответов гладких мышц почечной артерии коровы на адренергические, холинергические и деполаризующие воздействия // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2010. Вып. 1. С. 55–71.
20. Торопов А.Л., Коротаева К.Н., Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Вязников В.А. Влияние лизофосфатидилхолина на адрено- и М-холинореактивность гладких мышц и миокарда // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т. 8, выпуск 3. С. 18–26.
21. Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Костяев А.А., Тарлава М.Г., Норина С.П. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2010. Т. 8, выпуск 3. С. 52–58.
22. Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Проказова Н.В. Влияние лизофосфатидилхолина на  $\alpha$ -адренореактивность гладких мышц аорты крысы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 152, № 7. С. 18–21.
23. Самоделкина Е.О., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Адренореактивность гладких мышц аорты крысы и влияние на нее сыворотки крови небеременных и беременных женщин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 4. С. 84–98.
24. Самоделкина Е.О., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Костяев А.А., Тарлава М.Г., Норина С.П. Альфа-адреномодулирующая активность сыворотки крови женщин при физиологическом и осложненном течении беременности // Медицинский альманах. 2011. № 6 (19). С. 64–68.
25. Pillai G., Sutter M. Effect of plasma from hypertensive patients on contractile response of vascular smooth muscle from normotensive rat // Can. J. Physiol. and Pharmacol. 1989. Vol. 67, № 10. P. 1272–1277.
26. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Торопов А.Л. Эндогенный сенсibilизатор бета-адренорецепторов и его аналоги в опытах с миометрием крысы уменьшают бета-адреноблокирующий эффект обзидана // Доклады академии наук. 2010. Т. 435, № 1. С. 131–137.
27. Торопов А.Л., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Исследование механизма действия эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР) и его аналога // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 3 (биология). 2011. Вып. 1. С. 27–42.
28. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Коротаева Ю.В. Способность эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов и его аналогов восстанавливать эффективность активации бета-адренорецепторов миокарда крысы, сниженную пропранололом или атенололом // Доклады академии наук. 2014. Т. 456, № 6. С. 731–734.
29. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Коротаева Ю.В. Влияние гистидина на сократимость и адренореактивность миокарда небеременных и беременных крыс // Доклады академии наук. 2015. Т. 460, № 4. С. 480–485.
30. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). Киров, 1997. 270 с.
31. Floreani M., Quintieri L., Varani K., Dorigo M., Dorigo P. Carteolol, a non-conventional partial agonist of  $\beta_1$ -adrenoceptors, relaxes phenylephrine-constricted rat aorta through antagonism at  $\alpha_1$ -adrenoceptors. // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 590, № 1–3. P. 269–275.
32. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А., Ежов А.В., Роман В.В., Сизова Е.Н., Осокина А.А., Сазанова М.Л., Трухин А.Н., Макарова И.А.  $\beta$ -адреносенсibilизирующая активность сыворотки крови и содержание в ней гистидина, триптофана, тирозина и других свободных аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родового процесса. // Вятский медицинский вестник. 2007. № 2–3. С. 112–121.
33. 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 Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология). 2008. Выпуск 1. С. 55–68.
34. Пенкина Ю.А., Циркин В.И., Проказова Н.В. Влияние гистидина на  $\beta$ -адреноблокирующий эффект лизофосфатидилхолина в опытах с изолированным миокардом лягушки и крысы // Вестник Поморского университета. Серия «Физиологические и психолого-педагогические науки». 2007. № 2 (12). С. 19–25.
35. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада-Х, 2004. 815 с.
36. O'Connell T., Jensen B., Baker A. et al. Cardiac  $\alpha_1$ -adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance // Pharmacol Rev. 2014. V. 66, № 1. P. 308–333.
37. Циркин В.И., Сазанова М.Л., Дворянский С.А., Хлыбова С.В. Выявление гистаминсенсibilизирующей активности сыворотки пуповинной крови в экспериментах с кольцевыми сегментами артерий и вены пуповины и полосками миометрии беременных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. Т. LI, выпуск 4. С. 55–60.
38. Сизова Е.Н., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И., Дворянский С.А., Сазанова М.Л. Гипотеза о системе эндогенной модуляции деятельности периферических автономных нервных структур // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3 (биология). 2004. Выпуск 2. С. 40–46.
39. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. О возможной роли эндогенных модуляторов  $\beta$ -адрено- и М-холинореактивности в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. 2007. № 5. С. 46–50.

40. Циркин В.И., Кононова Т.Н., Сизова Е.Н., Попова И.В., Вахрушева А.С. Изменение  $\beta$ -адрено- и М-холиномодулирующей активности сыворотки крови и мочи при бронхиальной астме // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 3. С. 137–140.

41. 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 Санкт-Петербургского университета, серия 3 (биология). 2008. Выпуск 2. С. 69–82.

## References

1. Sizova E.N., Tsirkin V.I. *The physiological characteristics of the endogenous modulators of  $\beta$ -adrenergic and M-cholinergic reactivity*. Kirov: VSEI, 2006, 183 p.
2. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Sazanov A.V. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2004, № 1, pp. 25–31.
3. Fedoseev G.B. *Mechanisms of bronchial obstruction*. SPb: Medical information society. 1995. 336 p.
4. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A., Utemov S.V. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*, 2002, № 6 (38), pp. 66–71.
5. Tsirkin V.I., Sizova E.N., Tumanova T.V., Kostyaev A.A. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2003, № 4, pp. 60–61.
6. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal imeni I.M. Sechenova*, 2003, vol. 89, № 4, pp. 427–435.
7. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2003, № 6, pp. 23–27.
8. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A., Dvoryanskiy S.A., Tumanova T.V., Podtetenev A.D. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2003, № 1, pp. 49–53.
9. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Kostyaev A.A. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2004, № 1, pp. 15–19.
10. Sizova E.N., Tsirkin V.I., Tumanova T.V., Kostyaev A.A. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*, 2004, № 3, pp. 21–26.
11. Sizova E.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A., Dvoryanskiy S.A., Tumanov T.V. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (biologiya)*, 2004. Issue 2, pp. 47–57.
12. Boyarinov G.A., Sokolov V.V. *Ozonized cardiopulmonary bypass. Experimental study and application of the results*. N. Novgorod: «Pokrovka». 1999, 317 p.
13. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sizova E.N., Dvoryanskiy S.A., Sazanova M.L. *The system of endogenous modulation for regulating of the activity of the peripheral autonomic nervous structures. Doklady akademii nauk*. 2002. Vol. 383, № 5, pp. 698–701.
14. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskiy S.A. *The physiological properties of the muscle cells of the arteries and veins of human umbilical cord and the influence on its of cord blood serum. Doklady akademii nauk*. 2003, vol. 388, № 3, pp. 426–429.
15. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Sazanova M.L., Dvoryanskiy S.A., Hlybova S.V. *Uteroaktivity,  $\beta$ -adrenomodulatory and M-cholinomodulatory*

*properties of human umbilical cord blood serum. Doklady akademii nauk*. 2003. Vol. 388, № 5, pp. 704–707.

16. Demina N.L., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kashin R.Yu. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2008, № 2, pp. 16–22.

17. Penkina Yu.A., Demina N.L., Kashin A.Yu., Tsirkin V.I., Tarlovskaya E.I., Kostyaev A.A., Prokazova N.V. *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*, 2007, № 7 (35), pp. 88–94.

18. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Kashin R.Yu. *The modulation of efficiency a-adrenoceptor activation of smooth muscle of the renal artery cow. Doklady akademii nauk*. 2009, vol. 425, № 4, pp. 561–566.

19. Kashin R.Yu., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (biologiya)*, 2010. Issue 1, pp. 55–71.

20. Toropov A.L., Korotaeva K.N., Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Vyaznikov V.A. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, vol. 8. Issue 3, pp. 18–26.

21. Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Kostyaev A.A., Tarlavina M.G., Norina S.P. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*, 2010, vol. 8. Issue 3, pp. 52–58.

22. Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Prokazova N.V. *Byulleten' ehksperimental'noy biologii i meditsiny*, 2011, vol. 152, № 7, pp. 18–21.

23. Samodelkina E.O., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (biologiya)*, 2011. Issue 4, pp. 84–98.

24. Samodelkina E.O., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Kostyaev A.A., Tarlavina M.G., Norina S.P. *Meditsinskiy al'manah*, 2011, № 6 (19), pp. 64–68.

25. Pillai G., Sutter M. Effect of plasma from hypertensive patients on contractile response of vascular smooth muscle from normotensive rat. *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* 1989, vol. 67, № 10, pp. 1272–1277.

26. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Toropov A.L. *The endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptors and its analogues in experiments with rat myometrium reduce beta-adrenoceptor blocking effect of obsidian. Doklady akademii nauk*. 2010, vol. 435, № 1, pp. 131–137.

27. Toropov A.L., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Ser. 3 (biologiya)*, 2011. Issue 1, pp. 27–42.

28. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Korotaeva Yu.V. *The ability of the endogenous sensitizer of beta-adrenergic receptors and its analogs to restore the effectiveness of the activation of beta-adrenergic receptors of rat myocardium, wich reduced by propranolol or atenolol. Doklady akademii nauk*. 2014, vol. 456, № 6, pp. 731–734.

29. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Korotaeva Yu.V. *Effect of histamine on contractility and adrenoreactivity of myocardium of nonpregnant and pregnant rats. Doklady akademii nauk*. 2015, vol. 460, № 4, pp. 480–485.

30. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. *Uterine activity (regulatory mechanisms)*. Kirov, 1997, 270 p.

31. Floreani M., Quintieri L., Varani K., Dorigo M., Dorigo P. Carteolol, a non-conventional partial agonist of  $\beta_1$ -adrenoceptors, relaxes phenylephrine-constricted rat aorta through antagonism at  $\alpha_1$ -adrenoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* 2008, vol. 590, № 1–3, pp. 269–275.

32. Khlybova S.V., Tsirkin V. I., Dvoryanskiy S.A., Ezhov A.V., Roman V.V., Sizova E.N., Osokina A.A., Sazanova M.L., Trukhin A.N., Makarova I.A. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2007, № 2–3, pp. 112–121.

33. Penkina Yu.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (biologiya)*, 2008. Issue 1, pp. 55–68.
34. Penkina Yu.A., Tsirkin V.I., Prokazova N.V. *Vestnik Pomorskogo universiteta. Seriya «Fiziologicheskie i psihologo-pedagogicheskie nauki»*, 2007, № 2 (12), pp. 19–25.
35. Shekhtman M.M. *Guide of extragenital pathology in pregnant women*. Moscow: Triada-Kh. 2004, 815 p.
36. O'Connell T., Jensen B., Baker A. et al. Cardiac alpha1-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev*, 2014, vol. 66, № 1, pp. 308–333.
37. Tsirkin V.I., Sazanova M.L., Dvoryanskij S.A., Khlybova S.V. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney*, 2002. T. LI. Issue 4, pp. 55–60.
38. Sizova E.N., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A., Sazanova M.L. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3 (biologiya)*, 2004. Issue 2, pp. 40–46.
39. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S. *Pul'monologiya*, 2007, № 5, pp. 46–50.
40. Tsirkin V.I., Kononova T.N., Sizova E.N., Popova I.V., Vahrusheva A.S. *Fiziologiya cheloveka*, 2008, vol. 34, № 3, pp. 137–140.
41. Tsirkin V.I., Nozdrachev A.D., Khlybova S.V., Demina N.L. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta, seriya 3 (biologiya)*, 2008. Issue 2, pp. 69–82.

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 614.2

## ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗА ЖИЗНИ УЧАСТКОВЫХ ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ

*Баянова Н.А., Борщук Е.Л., Смирнова С.А.*

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: Doctor\_bajanova@mail.ru

## PRIMARY CARE DOCTORS' LIFESTYLE FEATURES

*Bayanova N.A., Borschuk E.L., Smirnova S.A.*

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya Street, 6), e-mail: Doctor\_bajanova@mail.ru

**Проведено исследование по изучению образа жизни врачей-терапевтов участковых (ВТУ) на территории Оренбургской области в 2014 году. В анкетировании приняли участие 530 врачей-терапевтов участковых. Анкетирование позволило оценить распространенность вредных привычек среди ВТУ, а также выявить ряд особенностей, связанных с характером питания и физической активностью. Выявлена крайне низкая активность в отношении выполнения некоторых рекомендаций по здоровому образу жизни: регулярно выполняют оздоровительные процедуры для закаливания организма всего 7,1% врачей-терапевтов участковых. Оценивают качество жизни как вполне удовлетворительное 32,1% респондентов.**

**Результаты проведенного исследования среди ВТУ могут свидетельствовать о серьезных жизненных трудностях, в том числе и о наличии депрессивных состояний.**

Ключевые слова: врач-терапевт участковый, образ жизни, организация участковой службы.

**The research of primary care doctors' lifestyle was carried out in Orenburg region in 2014. 530 primary care doctors took part in the survey. The findings suggest that their lifestyle has some essential features. The primary care doctors have a very low activity when it comes to a healthy lifestyle. Only 7,1% of them have regular health-improving practice conditioning themselves to the cold. 32,1% of the respondents assess their quality of life as quite satisfactory.**

**The results of the research suggest that some of the primary care doctors face the difficulties in their life or have depression.**

Key words: primary care doctors, lifestyle, local service organization.

### Введение

Врачи-терапевты участковые (ВТУ) являются специалистами первичного звена здравоохранения, на которых возложена ответственность за состояние здоровья взрослого населения на территории обслуживания [1]. В условиях длительного психического напряжения у практических врачей участковой службы отмечается негативное влияние на их здоровье [5]. Многогранные подходы к изучению профессиональной деятельности ВТУ, направленные на ее совершенствование, являются одним из трендовых вопросов отечественного здравоохранения [2, 3, 4, 6, 7].

Цель исследования: изучение особенностей образа жизни ВТУ.

### Материал и методы

Исследование проводилось в 2014 году в медицинских организациях, находящихся в ведении министерства здравоохранения Оренбургской области. Предметом исследования являлся образ жизни ВТУ, объектом наблюдения явились 530 ВТУ, ответивших на вопросы анкеты. Анкета разработана на кафедре общественного здоровья и здравоохранения № 1 ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России с использованием методологических основ проведения социологического

опроса А.В. Решетникова, включающая 80 вопросов. Для сравнительного анализа и выявления особенностей образа жизни анкетный опрос был проведен среди узких специалистов поликлиники и врачей стационара других врачебных специальностей амбулаторно-поликлинической службы (АПИС). Статистическая обработка накопленного материала выполнена в пакете прикладных программ «STATISTICA 10,0» с использованием частотного (%), сравнительного (критерий Стьюдента) и корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

### Результаты и их обсуждение

Доля ВТУ, принявших участие в анкетировании, составила 93,2% среди всех врачей, работающих в участковой службе на момент проведения, подавляющее большинство которых женщины – 98,5%. Анализ возрастного состава представлен на рисунке 1. Общий средний возраст женщин составляет 46,3±2,1 года, мужчин – 54,7±2,3 года. В исследовании приняли участие примерно одинаковое количество врачей, обслуживающих городское и сельское население. Для удобства анализа возрастного-полового состава нами обозначено место работы участковых врачей как «города области» и «районы области».

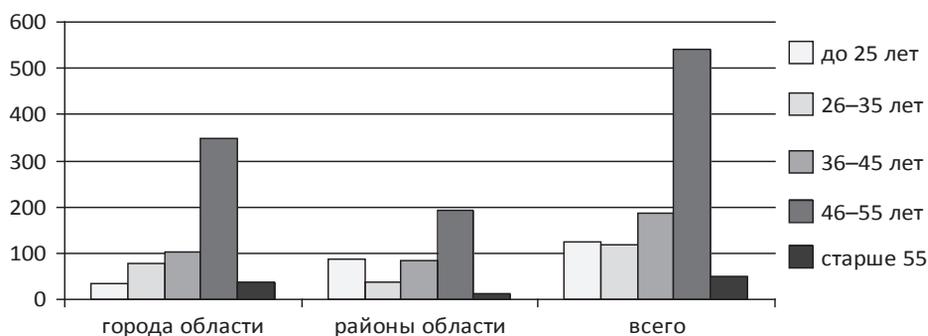


Рис.1. Анализ возрастного состава ВТУ Оренбургской области в зависимости от места работы

Выявлено, что возрастная группа «до 25 лет» преобладает в районах области, что объясняется реализацией Государственной программы «Земский доктор» на территории региона и оправдывает целевое направление при поступлении в медицинский вуз. Однако нельзя характеризовать выявленную закономерность стабильной в связи с высокой долей врачей возрастной группы «46–55 лет». Большинство ВТУ (74,9%) состоят в браке.

Анкетирование позволило оценить распространенность вредных привычек среди ВТУ, а также выявить ряд особенностей, связанных с характером

питания и физической активностью. Согласно результатам исследования оценки распространенности вредных привычек, среди ВТУ подавляющее большинство не курит (85,5%), постоянно курит 0,2%, остальные 14,3% курят эпизодически. Примерно такая же распространенность табакокурения выявлена среди женщин других врачебных специальностей (табл. 1). Следует отметить, что распространенность табакокурения среди всех опрошенных женщин независимо от врачебной специальности в Оренбургской области значительно ниже, чем среди женщин в РФ.

Таблица 1

**Удельный вес женщин врачей с учетом их отношения к курению (в %)**

Отношение к курению	Врачи стационаров	ВТУ	Врачи различных специальностей в АПС
Не курят	66,4	85,5	84,9
Курят иногда	22,7	14,3	14,7
Курят постоянно	10,9	0,2	0,4
Итого	100,0	100,0	100,0

Проводя анализ потребления алкогольных напитков среди ВТУ выявлено, что не употребляют алкогольные напитки всего 9,5%, употребляют часто – 2,2%, употребляют эпизодически – 88,3%. Распространенность потребления алкогольных напитков

среди других врачебных специальностей и врачей стационаров несколько отличается (табл. 2). Так, обращает на себя внимание тот факт, что процент потребления алкогольных напитков в 2 раза выше среди врачей других специальностей, независимо от пола.

Таблица 2

**Распределение врачей с учетом употребления алкогольных напитков (в %)**

Отношение к алкогольным напиткам	Врачи стационаров	ВТУ	Врачи различных специальностей в АПС
Не употребляют	14,1	9,5	3,5
Употребляют редко	84,1	88,3	92,0
Употребляют часто	1,8	2,2	4,5
Итого	100,0	100,0	100,0

Оценивают режим и качество питания как удовлетворительное всего 20,2% врачей, как неудовлетворительное – 44,7% обследованных врачей, а 35,1% респондентов затруднились дать оценку своего питания.

В сравнении с другими группами респондентов в

анализе субъективной оценки питания выявлены некоторые особенности. Так, ВТУ дают более низкую оценку своего питания по сравнению с врачами различных специальностей (табл. 3). Вместе с тем среди ВТУ в 2 раза больше лиц, затруднившихся оценить свое питание.

Таблица 3

**Сравнительная субъективная оценка режима и качества питания врачей различных специальностей**

Оценка режима и качества питания	Врачи стационаров	ВТУ	Врачи различных специальностей в АПС
Удовлетворительно	21,0	19,8	41,9
Неудовлетворительно	43,8	43,3	40,9
Затрудняюсь с ответом	35,2	36,9	17,2
Итого	100,0	100,0	100,0

Среди неудовлетворительных сторон питания ВТУ выделяют отсутствие разнообразия и в 33,9% случаев отмечают недостаток в пищевом рационе овощей, фруктов, соков, в 25,1% случаев недостаток мясных, рыбных продуктов, птицы, а также в 15,2% случаев – недостаточное употребление молочных продуктов. Следует отметить, что такое распределение примерно одинаково среди врачей других специальностей, участвовавших в исследовании

(рис. 2). По абсолютному мнению врачей, принявших участие в исследовании, в их рационе достаточное количество потребления продуктов, богатых углеводами, – крупы, макаронные изделия, картофель и др. Следует отметить, что вариант «другое» рассматривался в случае выбора более двух неудовлетворительных сторон питания. Выявлен достаточно высокий процент этого варианта ответа во всех исследуемых группах.

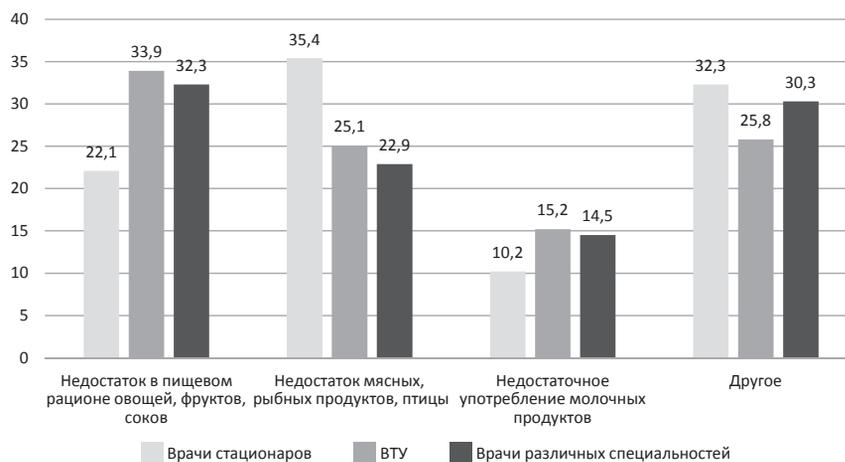


Рис. 2. Распределение выбора ответов врачей в оценке питания (%)

Особенности питания ВТУ и врачей других должностей и специальностей в целом, по нашему мнению, можно объяснить низким уровнем дохода. При комплексной оценке режима и качества питания по пятибалльной шкале ВТУ оценили свое питание в среднем на  $3,3 \pm 0,9$  балла.

С целью уточнения оценочных позиций и объективности оценки питания ВТУ целесообразно дальнейшее проведение исследований оценки питания и пищевого статуса изучаемой группы респондентов за пределами данного исследования.

При оценке физической активности ВТУ установлено, что абсолютное большинство врачей (97,6%), обслуживающих население по участковому территориальному принципу, считают, что они достаточно

двигаются в рабочее время. Рекреационная деятельность является немаловажным компонентом образа жизни человека, в том числе физического функционирования, способствует стабилизации адаптационных свойств организма и улучшает работоспособность, связанную с профессиональной деятельностью.

По результатам исследования выявлено, что в свободное от работы время основная часть ВТУ (66,9%) выполняет работу по дому, обеспечивая хозяйственно-бытовую деятельность; 23,8% опрошенных врачей работают на приусадебном участке; 15,3% осуществляют прогулки на свежем воздухе (табл. 4). При ответе на этот вопрос допустимо несколько вариантов ответов. Каждый третий респондент выбирал два и более вариантов ответа.

Таблица 4

Распределение врачей с учетом рекреационной деятельности (в %)

Виды рекреационной деятельности	Врачи стационаров	ВТУ	Врачи различных специальностей в АПС
Выполняю работу на дому, обеспечивая хозяйственно-бытовую деятельность	52,8	66,9	59,1
Работаю на приусадебном участке	16,3	23,8	15,8
Осуществляю прогулки на свежем воздухе	19,9	15,3	5,8
Занимаюсь спортом	3,6	5,5	11,8
Ежедневно выполняю физические упражнения	3,1	9,2	14,3
Другое	10,6	8,0	5,2

Другие виды рекреационной деятельности ВТУ, не связанные с физической нагрузкой, представлены на рисунке 3. Полученные данные свидетельствуют, что практически все ВТУ после окончания рабочего дня занимаются активными видами деятельности с достаточно высокой физической нагрузкой. Практически не выявлено лиц (менее 3%), относящих

себя к группе с низкой физической активностью. В сравнении с другими врачебными специальностями этот показатель значительно выше (22,1% и 17,1% соответственно). Ежедневно выполняют физические упражнения 9,2% ВТУ, 2–3 раза в неделю – 18,2% врачей, принявших участие в исследовании; 11,5% выполняют физические упражнения 1 раз в неделю.

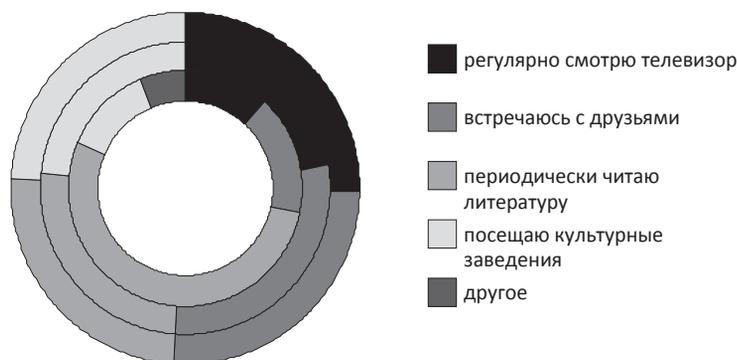


Рис. 3. Распределение ВТУ по видам рекреационной деятельности, не связанной с физической нагрузкой (наружный круг)

Из общего числа обследованных ВТУ только 7,1% регулярно проводят оздоровительные процедуры для закаливания организма, причем 85,3% – врачи

стационаров, 14,1% ВТУ выполняют эти процедуры нерегулярно, а большая часть ВТУ (40,3%) не проводят оздоровительные процедуры.

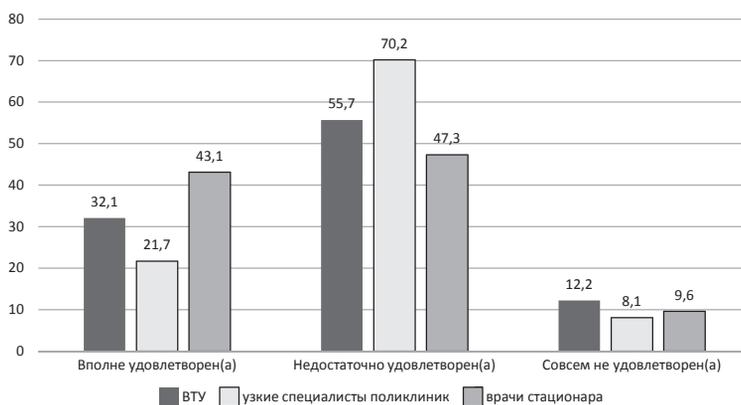


Рис. 4. Распределение выбора ответов врачей по степени удовлетворенности качеством своей жизни (в %)

Позитивное отношение к качеству жизни является одной из составляющих характеристик здорового образа жизни. Результаты проведенного исследования показывают, что среди всех врачей-респондентов оценивают качество жизни как вполне удовлетворительное 43,1% врачей стационаров, ВТУ менее оптимистичны (32,1%), у врачей узких специалистов поликлиник субъективная оценка качества жизни составляет 21,7% (рис. 4). К группе недостаточно удовлетворенных качеством жизни относятся 55,7% ВТУ, оценку неудовлетворительно дают 12,2% ВТУ, что составляет большую часть по сравнению с другими группами врачей-респондентов.

### Заключение

При оценке ответов ВТУ, связанных с отношением к курению и потреблению алкогольных напитков, выявлено, что 85,5% опрошенных не курит, постоянно курит 0,2%, остальные 14,3% курят эпизодически; не употребляют алкогольные напитки 9,5% респондентов, употребляют часто 2,2%, употребляют эпизодически 88,3%.

ВТУ дают более низкую оценку своего питания по сравнению с врачами различных специальностей АПС: оценивают режим и качество питания как удовлетворительное всего 20,2% врачей, как неудовлетворительное – 44,7% обследованных врачей, а 35,1% респондентов затруднились дать оценку своего питания.

В свободное от работы время основная часть ВТУ (66,9%) выполняет работу по дому, обеспечивая хозяйственно-бытовую деятельность, 23,8% опрошенных врачей работают на приусадебном участке, всего 15,3% осуществляют прогулки на свежем воздухе.

Отмечается крайне низкая активность в отношении выполнения некоторых рекомендаций по здоровому образу жизни: регулярно выполняют оздоровительные процедуры для закаливания организма 7,1% ВТУ, 14,1% ВТУ выполняют эти процедуры нерегулярно, а большая часть ВТУ (40,3%) не проводят оздоровительные процедуры. Оценивают качество жизни как вполне удовлетворительное врачи стационаров (43,1%), ВТУ менее оптимистичны – 32,1%, у врачей узких специалистов поликлиник субъективная оценка качества жизни составляет 21,7%.

Таким образом, результаты проведенного исследования среди ВТУ могут свидетельствовать о серьезных жизненных трудностях, в том числе и о наличии депрессивных состояний.

### Список литературы

1. Баянова Н.А. Роль участковой службы в вопросах профилактики заболеваемости и инвалидности // Интеллект. Инновации. Инвестиции. 2013. № 1. С. 156–157.

2. Баянова Н.А. Факторы, определяющие кадровый потенциал первичной медико-санитарной помощи // Общественное здоровье и здравоохранение. 2015. № 3. С. 47–50.

3. Баянова Н.А., Лучкевич В.С., Авдеева М.В., Логунов Д.Л. Медико-социальное содержание участка как элемент деятельности участкового терапевта // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3 (51). С. 177–181.

4. Смирнова С.А., Баянова Н.А. Оценка уровня социальной и медико-профилактической активности участковых врачей-терапевтов // Общественное здоровье и здравоохранение. 2015. № 3. С. 66–68.

5. Частоедова И.А., Спицин А.П. Особенности проявления синдрома эмоционального выгорания у врачей общей практики // Вятский медицинский вестник. 2015. № 1. С. 45–49.

6. Bajanova N.A. L'esame clinic in Russia. *Italian Science Review*/ 2014; 5 (14). Pp. 197–201.

7. Bajanova N.A., Smirnova S.A. Trigger stress e gli elementi di accompagnamento nelle attivita del terapeuta quartiere // *Italian Science Review*, 2015. 6 (27). Pp. 1–5.

## References

1. Bajanova N.A. The role of the local service to the prevention of disease and disability. *Intelligence. Innovation. Investments*, 2013, № 1, pp. 156–157.

2. Bajanova N.A. Factors that determine the human potential of primary health care. *Public Health and Health Care*, 2015, № 3, pp. 47–50.

3. Bajanova N.A., Luchkevych V.S., Avdeeva M.V., Logunov D.L. Medical and social content of the site as part of the activities of the local therapist. *Herald of the Russian Military Medical Academy*, 2015, № 3 (51), pp. 177–181.

4. Smirnova S.A., Bajanova N.A. Evaluation of social, medical and preventive activity of district therapists. *Public health and health care*, 2015, № 3, pp. 66–68.

5. Chastoedova I.A., Spishin A.P. Peculiarities of the burnout syndrome in general practice. *The Medical Newsletter of Vyatka*, 2015, № 1, pp. 45–49.

6. Bajanova N.A. L'esame clinic in Russia. *Italian Science Review*, 2014, 5 (14), pp. 197–201.

7. Bajanova N.A., Smirnova S.A. Trigger stress e gli elementi di accompagnamento nelle attivita del terapeuta quartiere. *Italian Science Review*, 2015, 6 (27), pp. 1–5.

УДК 612.019

## СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУНОГРАММЫ И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕВУШЕК С РАЗЛИЧНОЙ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ

Губина А.Е.

БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия (628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40), e-mail: blinnikowa@mail.ru

## SEASONAL DYNAMICS OF IMMUNOGRAM INDICATORS AND HORMONAL STATUS IN GIRLS WITH DIFFERENT PHYSICAL ACTIVITY IN THE NATURAL AND CLIMATIC CONDITIONS OF THE MIDDLE OB

Gubina A.E.

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia (628011, Khanty-Mansiysk, Mira Street, 40), e-mail: blinnikowa@mail.ru

В статье представлены результаты исследования некоторых показателей иммунограммы и гормонального статуса девушек с высокой и низкой двигательной активностью в различные фотопериоды года. Всего было обследовано 37 человек, из которых 24 девушки высокой спортивной квалификации, с объемом физической нагрузки от 18 до 24 часов в неделю, и 13 девушек с физической нагрузкой, составляющей от 2 до 4 часов в неделю. Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Изучены следующие показатели: иммуноглобулины А, М, G, свободный тироксин и трийодтиронин, тиреотропный гормон, кортизол, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат.

Исследование показало, что у девушек с высокой двигательной активностью имеется статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов М, тиреоидных гормонов и повышение тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата в период максимальной продолжительности светового дня,  $p < 0,05$ . Полученные результаты отражают оптимальную адаптацию иммунной и эндокринной системы девушек с высокой двигательной активностью к интенсивным физическим нагрузкам и специфическим природно-климатическим условиям Севера, которая заключается в одновременном изменении реактивности гуморального звена иммунитета, гормональной активности щитовидной железы и коры надпочечников.

Ключевые слова: спортсмен, фотопериодизм, адаптация, иммуноглобулины, гормоны щитовидной железы, кортизол, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат.

The article below presents the results of the research of some immunogram indicators and hormonal status in young women with high and low physical activity in different photoperiods of the year. Of the total of 37 persons examined, 24 were girls with high athletic skills and the amount of exercise from 18 to 24 hours a week and the other 13 were girls with physical activity ranging from 2 to 4 hours per week. The type of study is cross-sectional (transverse). The process of selection of samples is nonrandomized. The following indicators were studied: immunoglobulins A, M, G, free thyroxine and triiodothyronine, thyroid stimulating hormone, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate.

The study showed a statistically significant decrease in immunoglobulin M and thyroid hormones levels and an increase of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in women with high physical activity in the period of maximum duration of daylight hours,  $p < 0,05$ .

These results reflect the optimal adaptation of the immune and endocrine systems of the girls with high physical activity to vigorous exercises and specific natural and climatic conditions of the North, which involves changing in the reactivity of humoral immunity, activity of the thyroid gland and the adrenal cortex.

Key words: athlete, photoperiodism, adapting, immunoglobulins, thyroid hormones, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate.

## Введение

Условия проживания человека на Севере относятся к гипокомфортным по многим параметрам, основные из которых – это продолжительная и суровая зима, короткое холодное лето, значительно измененная, относительно обычной для умеренного климата, фотопериодичность [1]. Приспособительные трансформации происходят во всех физиологических системах без исключения, в том числе эндокринной и иммунной, осуществляющих регуляторную функцию гомеостаза. К адаптивным изменениям эколого-физиологической природы следует отнести наличие сезонных колебаний уровня гормонов, их связь с длительностью светового дня, изменение функциональных резервов эндокринной системы [8]. Важное значение имеет изменение хронофизиологических функций в организме женщины. Гормоны системы гипофиз – щитовидная железа и гипофиз – кора надпочечников являются ключевым звеном гормональной регуляции адаптивных метаболических процессов у человека, проживающего на Севере [10, 11, 12]. Отмечено, что в координации многочисленных ритмических процессов организма значительная роль принадлежит циклической деятельности нейроэндокринной системы, которая тесно связана с ЦНС в реализации механизмов центральной регуляции и интеграции многочисленных функций организма [4]. Исследования некоторых авторов показывают, что проживание человека в неблагоприятных природно-климатических условиях в сочетании с физической нагрузкой приводит к более интенсивному использованию и истощению адапционных резервов организма. Связано это с интенсификацией обмена веществ у спортсменов и большим значением иммунитета в удалении продуктов распада, образующихся в результате высокого уровня окислительно-восстановительных процессов, что создает напряжение, а нередко и перенапряжение иммунной системы атлетов [6].

Изучение гормонального профиля в динамике фотопериодических воздействий позволит эффективно выявлять на ранних стадиях лиц с дезадаптацией и перетренированностью.

Цель работы состояла в изучении сезонной динамики некоторых показателей иммунограммы и гормонального статуса у девушек с различной двигательной активностью в гипокомфортных условиях Среднего Приобья.

## Материал и методы

В соответствии с поставленной целью нами проведено комплексное обследование девушек с различной двигательной активностью в фотопериоды года: период с минимальной продолжительностью светового дня (5,5–6 часов) и период с максимальной продолжительностью светового дня (18–19 часов). В нем участвовали 24 девушки высокой спортивной квалификации (первый взрослый разряд, кандидат в мастера спорта, мастер спорта), спортивных специализаций водное поло, лыжные гонки. Средний возраст всех обследуемых составил  $17,46 \pm 1,7$  года ( $M \pm SD$ ). Физическая нагрузка составляла от 18 до 24 часов в неделю, северный стаж  $14,5 \pm 4,0$  года и спортивный стаж  $7,54 \pm 2,8$  года ( $M \pm SD$ ). Обследования проводились в соревновательные периоды годичного тренировочного цикла.

Применялись методы исследования: анамнестический, антропометрический, лабораторный. Сбор анамнеза включал в себя данные о северном и спортивном стаже, хронических заболеваниях щитовидной железы и надпочечников, частоте простудных заболеваний в год, группе здоровья, фармакологической терапии. Антропометрия включала в себя измерение роста и веса. Лабораторный метод – определение уровня иммуноглобулинов А, М, G, свободного тироксина и трийодтиронина, тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) в венозной крови. Забор крови осуществлялся с 7 до 8 утра натощак (отсутствие приема пищи не менее 8 часов). Использовалось лабораторное оборудование: автоматический биохимический анализатор Architect с8000 методом иммунотурбидиметрии, автоматический иммунохимический анализатор закрытого типа Architect i2000 методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах.

Тип исследования – одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Анализ полученных данных проводился с использованием прикладной программы IBM SPSS Statistics 23. Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась при помощи теста Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий между двумя связанными выборками применялся непараметрический критерий Вилкоксона, между независимыми группами применялся критерий Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи между двумя переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ ). За критический уровень

значимости принимали значение  $p \leq 0,05$  (95%). Результаты непараметрических методов обработки данных представлялись в виде медианы (Me), первого ( $Q_1$ ) и третьего ( $Q_3$ ) квартилей, параметрических – в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (SD) [7].

В качестве контрольной группы обследовали студенток медицинского вуза, двигательная активность которых составляла 2–4 часа в неделю.

Было сформировано 4 группы: I – спортсменки (высокая двигательная активность) в период короткого светового дня, II – студентки (низкая двигательная активность) в период короткого светового дня, III – спортсменки (высокая двигательная активность) в период с максимальной продолжительностью светового дня, IV – студентки (низкая двигательная активность) в период с максимальной продолжительностью светового дня.

### Результаты исследования

При анализе данных, представленных в таблице 1, выявлены статистически значимые различия по уровню иммуноглобулинов M в различные фотопериоды года. Содержание иммуноглобулина M ниже в период с максимальной продолжительностью светового дня и составляет 1,20 (0,8–1,6) г/л. При анализе иммунограммы имеют место достоверные различия между исследуемыми группами по уровню иммуноглобулинов A и M, у спортсменок эти пока-

затели ниже, чем у студенток в различные фотопериоды года. Кроме этого, уровень иммуноглобулина G достоверно выше у спортсменок в период максимальной продолжительности светового дня. При проведении корреляционного анализа не обнаружено статистически значимой зависимости между показателями гуморального иммунитета и гормонального статуса.

Также выявлены сезонные различия по уровню тиреоидных гормонов, тестостерона, ДГЭА-С. Уровень тиреоидных гормонов в период максимальной продолжительности светового дня ниже по сравнению с периодом короткого светового дня и составил – тироксина 11,80 (11,3–12,7) пмоль/л, трийодтиронина 4,40 (4,1–4,6) пмоль/л. Уровень же гормонов коры надпочечников выше в период с максимальной продолжительностью светового дня – тестостерона 1,37 (1,2–1,6) нмоль/л, ДГЭА-С 8,35 (6,3–10,9) мкмоль/л. В сравнении с контрольной группой выявлены статистически значимые различия по уровню кортизола и ДГЭА-С в период короткого светового дня. У спортсменок среднее значение кортизола было выше, чем у студенток, и составило 420,50 (383,0–448,2) нмоль/л. Уровень дегидроэпиандростерон-сульфата у спортсменок был ниже, чем у студенток, и составил 7,20 (5,8–8,9) мкмоль/л. В период с максимальной продолжительностью светового дня статистически значимых различий между основной и контрольной группой по исследуемым показателям не выявлено, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ ).

Таблица 1

Сезонная динамика показателей иммунограммы и гормонального статуса у девушек с различной физической нагрузкой, Me ( $Q_1$ – $Q_3$ )

Группа/ Показатель	I Спортсменки короткий свет. день (n=24)	II Студентки короткий свет. день (n=13)	III Спортсменки макс. свет. день (n=24)	IV Студентки макс. свет. день (n=13)	$P_{I-II}$	$P_{III-IV}$	$P_{I-III}$	$P_{II-IV}$
T3 своб., пмоль/л	4,65 (4,3–5,0)	4,50 (4,1–4,9)	4,40 (4,1–4,6)	4,20 (3,8–4,7)	0,337	0,387	0,011*	0,031*
T4 своб., пмоль/л	12,45 (11,6–12,9)	12,10 (11,7–13,5)	11,80 (11,3–12,7)	12,40 (10,9–13,1)	1,000	0,479	0,050*	0,529
ТТГ, мЕд/л	1,59 (1,1–1,8)	1,62 (1,2–2,2)	1,57 (1,0–1,8)	1,87 (1,2–2,4)	0,582	0,337	0,577	0,780
Кортизол, нмоль/л	420,50 (383,0–448,2)	369,00 (263,5–434,5)	432,00 (284,2–545,7)	403,00 (295,0–475,0)	0,042*	0,499	0,898	0,239
Тестостерон, нмоль/л	1,29 (1,1–1,4)	1,16 (0,9–1,5)	1,37 (1,2–1,6)	1,24 (1,1–1,6)	0,249	0,306	0,050*	0,311
ДГЭА-С, мкмоль/л	7,20 (5,8–8,9)	10,60 (8,4–11,0)	8,35 (6,3–10,9)	8,40 (6,9–9,0)	0,005*	0,888	0,014*	0,050*
Ig A, г/л	1,76 (1,3–2,1)	2,12 (1,2–2,4)	1,61 (1,2–2,1)	2,10 (1,3–2,3)	0,337	0,271	0,939	0,301
Ig M, г/л	1,30 (0,9–1,7)	1,40 (1,2–1,5)	1,20 (0,8–1,6)	1,30 (1,2–1,9)	0,790	0,077	0,039*	0,392
Ig G, г/л	11,80 (10,6–12,8)	12,20 (10,0–13,1)	12,0 (11,0–13,2)	11,20 (10,3–12,8)	0,913	0,519	0,563	0,783

Примечание. I – спортсменки, короткий световой день; II – студентки, короткий световой день; III – спортсменки, максимальный световой день; IV – студентки, максимальный световой день.  $P_{I-II}$   $P_{III-IV}$   $P_{I-III}$   $P_{II-IV}$  – достоверность различия показателей в сравниваемых группах.

Сравнение связанных выборок осуществлялось непараметрическим критерием Вилкоксона, сравнение независимых выборок осуществлялось непараметрическим критерием Манна-Уитни.

\*  $p \leq 0,05$

## Обсуждение результатов

Статистически значимое снижение уровня иммуноглобулинов М в период максимальной продолжительности светового дня в основной группе и достоверное снижение в группе контроля обусловлены иммуносупрессивным действием кортизола, уровень которого в основной группе выходит за границы физиологических нормативов для лиц данного возраста. Подавление синтеза иммуноглобулинов М, вероятно, связано с тем, что снижение его содержания в крови тормозит рост концентраций иммуноглобулинов других классов, тем самым препятствуя появлению аутоиммунизации при характерной для спортсменов высокой скорости обменных процессов, сопряженных с поступлением в кровь большого количества тканевых антигенов [9]. Недостоверно более низким показателям концентрации иммуноглобулинов всех классов у спортсменов может способствовать, на наш взгляд, период соревновательной деятельности, когда в результате предшествующих интенсивных физических нагрузок происходит перестройка белкового обмена на катаболический тип, что ведет к замедлению иммунологической реактивности [6].

Статистически значимые сезонные изменения концентрации гормонов щитовидной железы у девушек-спортсменок носят приспособительный характер к специфическим условиям проживания в виде длительного периода низких температур и «светового голодания». Это подтверждается статистически значимым повышением концентрации трийодтиронина в период короткого светового дня в контрольной группе. Поскольку большая часть содержащегося в крови тетраiodтиронина связана с тиронинсвязывающим глобулином, с рецепторами тиреоидных гормонов взаимодействует непосредственно трийодтиронин. Его принято считать истинным гормоном, который вносит существенный вклад в общее метаболическое действие тиреоидных гормонов [5, 8], главным эффектом которых является регуляция и поддержание основного обмена за счет роста потребления кислорода и увеличения теплопродукции, что, несомненно, важно для лиц, проживающих в условиях с длительным периодом низких температур. При снижении уровня йодтиронинов крови значительно уменьшается переносимость холода [3]. Данные сезонные колебания концентрации трийодтиронина вносят существенный вклад в протекание физиологических процессов на Севере.

Сезонной динамике также подвержены изменения уровня гормонов коры надпочечников. При анализе исследуемых показателей наблюдается активация функции гипофизарно-надпочечниковой системы в период максимальной продолжительности светового дня – статистически достоверное увеличение тестостерона, ДГЭА-С и недостоверное увеличение кортизола. Тестостерон ускоряет энергетический метаболизм, липидно-жировой обмен, рост скелетной мускулатуры, нейромышечную производительность. ДГЭА-С является основным предшественником стероидных гормонов, его уровень повышается при воздействии различных стрессовых факторов и неблагоприятных условий. Кортизол является основным гормоном, обеспечивающим сопротивляемость организма стрессу, а увеличение длительности светового дня является определенным стресс-фактором для гипофизарно-надпочечниковой системы, что выражается в повышении ее функциональной актив-

сти [2, 9]. В контрольной группе также наблюдается недостоверное повышение кортизола и тестостерона и статистически значимое снижение ДГЭА-С в период максимальной продолжительности светового дня.

В группе спортсменок в зимний период наблюдается статистически достоверное повышение уровня кортизола и снижение ДГЭА-С по сравнению с контрольной группой. Мы считаем, что данные изменения обусловлены воздействием как североспецифических условий проживания, так и интенсивных физических нагрузок. Низкие показатели ДГЭА-С связаны с его антиглюкокортикоидным действием и потенциальной возможностью замещать кортизол. Однако в период максимальной продолжительности светового дня нет достоверных различий по уровню кортизола и ДГЭА-С по сравнению с группой контроля. Уровень кортизола у спортсменок недостоверно выше, чем у студенток, а вот концентрация ДГЭА-С практически одинаковая (табл. 1).

Вместе с тем в основной группе наблюдается снижение уровня ДГЭА-С в период короткого светового дня и его повышение в период максимальной продолжительности светового дня. В контрольной группе наблюдаются более высокие показатели ДГЭА-С в зимнее время и низкие в летнее. Это обстоятельство, по-видимому, является следствием преобладания катаболических процессов над анаболическими в организме студентов в период минимальной продолжительности светового дня. У спортсменок же достоверно высокие показатели ДГЭА-С в летнее время говорят о более стабильном протекании процессов адаптации к специфическим условиям проживания и интенсивным физическим нагрузкам и свидетельствуют о большей «стрессоустойчивости» девушек с высокой двигательной активностью к меняющимся факторам окружающей среды.

Выявленные статистически значимые различия у спортсменок девушек по уровню тестостерона, ДГЭА-С и недостоверные по кортизолу, на наш взгляд, являются ключевым звеном в регуляции процессов адаптации организма к интенсивным физическим нагрузкам и неблагоприятным климато-географическим условиям. Мы полагаем, что такое перераспределение гормонов способствует интенсификации обменных процессов и, возможно, стабилизации процессов адаптации к воздействию стрессовых факторов, а также свидетельствует о завершенности процессов адаптации организма девушек к высоким физическим нагрузкам и североспецифическим условиям проживания.

## Заключение

Выполненное исследование показало, что у девушек с высокой двигательной активностью имеются сезонные изменения концентрации иммуноглобулинов М, гормонов щитовидной железы и коры надпочечников. Снижение содержания иммуноглобулинов М в период увеличения длительности светового дня обусловлено действием высоких физических нагрузок. Мы считаем, что выявленные колебания показателей иммунограммы и гормонального статуса обусловлены повышением активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной физиологической функциональной системы в период короткого светового дня и гипофизарно-надпочечниковой в период максимальной продолжительности светового дня. Таким образом, полученные результаты отражают

оптимальную адаптацию иммунной и эндокринной систем спортсменов к интенсивным физическим нагрузкам и специфическим природно-климатическим условиям Севера, которая заключается в одновременном изменении реактивности гуморального звена иммунитета и гормональной активности щитовидной железы и коры надпочечников.

#### Список литературы

1. Башкатова Ю.В., Карпин В.А. Общая характеристика функциональных систем организма человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Экология человека. 2014. № 5. С. 10.
2. Благосклонная Я.В. Эндокринология: учебник для медицинских вузов: 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2012. С. 56.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. Болезни органов эндокринной системы: руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. С. 258.
4. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М.: Медицина, 1992. 253 с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 76.
6. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов: монография. М.: Советский спорт, 2009. 192 с.
7. Гржибовский А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. № 11. С. 48–57.
8. Гудков А.Б., Лукманова Н.Б., Раменская Е.Б. Человек в приполярном регионе Европейского Севера: эколого-физиологические аспекты: монография. Архангельск, 2013. С. 10.
9. Туписова Е.В. Соотношение содержания кортизола и иммуноглобулинов в периферической крови человека в экстремальных климатических условиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1999. 126 с.
10. Ткачев А.В., Раменская Е.Б. Эколого-физиологические особенности системы гипофиз – кора надпочечников – щитовидная железа // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар: Коми научный центр УрО РАН, 1992. С. 15–41.
11. Раменская Е.Б. Гипофизарно-тиреоидно-адреналовые взаимоотношения у жителей Европейского Севера (аспекты экологической эндокринологии): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 1992. 25 с.
12. Филаретов А.Ф. Принципы и механизмы регуляции гипофизарно-адренкортикальной системы. Л.: Наука, 1987. 165 с.

#### References

1. Bashkatova Yu.V., Karpin V.A. *Ekologiya cheloveka – Human Ecology*. 2014, № 5, p. 10.
2. Blagosklonnaya Ya.V. *Endokrinologiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. 3-e izd., ispr. i dop.* [Endocrinology. A textbook for medical schools. 3rd ed., rev. and ext.]. St.-Petersburg: SpetsLit, 2012, p. 56.
3. Dedov I.I., Balabolkin M.I., Marova E.I. *Bolezni organov endokrinnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Diseases of the endocrine system. A guide for physicians]. Moscow: Meditsina, 2000, p. 258.
4. Dedov I.I., Dedov V.I. *Bioritmy gormonov* [Biorhythms of hormones]. Moscow: Meditsina, 1992, 253 p.
5. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V.F. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007, p. 76.
6. Gavrilova E.A. *Stressorniy immunodefitsit u sportsmenov. Monografiya* [Stress immunodeficiency in athletes. Monograph]. Moscow: Sovetskiy sport, 2009, 192 p.
7. Grzhibovskiy A.M. *Ekologiya cheloveka – Human Ecology*. 2008, № 11, pp. 48–57.
8. Gudkov A.B., Lukmanova N.B., Ramenskaya E.B. *Chelovek v pripolyarnom regione Evropeiskogo Severa: ekologo-fiziologicheskie aspekty. Monografiya* [The man in the circumpolar region of the European North: ecological and physiological aspects. Monograph]. Arkhangelsk, 2013, 10 p.
9. Tipisova E.V. *Sootnoshenie sodержaniya kortizola i immunoglobulinov v perifericheskoi krovi cheloveka v ekstremal'nykh klimaticheskikh usloviyakh (avtoref. cand. diss.)* [The ratio of cortisol and immunoglobulin in human peripheral blood in extreme climatic conditions]. PD Thesis, Moscow, 1999, 126 p.
10. Tkachev A.V., Ramenskaya E.B. *Endokrinная sistema i obmen veshchestv u cheloveka na Severe – The endocrine system and metabolism in humans in the North*, Syktyvkar: Komi Research Center of Ural Branch of RAS, 1992, pp. 15–41.
11. Ramenskaya E.B. *Gipofizarno-tireoidno-adrenalovye vzaimootnosheniya u zhitelei Evropeiskogo Severa. Aspekty ekologicheskoi endokrinologii (avtoref. cand. diss.)* [Pituitary-thyroid-adrenal relations in residents of the European North. Aspects of environmental endocrinology]. PD Thesis, Arkhangelsk, 1992, 25 p.
12. Filaretov A.F. *Printsipy i mekhanizmy regulyatsii gipofizarno-adrenokortikal'noi sistemy* [The principles and mechanisms of regulation of the pituitary-adrenocortical system]. Leningrad: Nauka, 1987, 165 p.

УДК 616.89-008.441.44

## СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ОЦЕНКА ХРОНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА САМОУБИЙСТВ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Зыков В.В., Мальцев А.Е.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: zikov.77@mail.ru

## FORENSIC EVALUATION OF CHRONOLOGICAL RISK FACTORS FOR SUICIDES IN KIROV REGION

Zykov V.V., Maltsev A.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: zykov.77@mail.ru

Описаны результаты анализа 17018 случаев самоубийств, которые были совершены с 1993-го по 2014 год на территории Кировской области. Исследование проведено по материалам КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». Проанализированы 880 анкет родственников лиц, совершивших суицид. Анкеты были собраны в результате опроса в период с 2006-го по 2012 год. Было выявлено, что на территории Кировской области наблюдался весенне-летний пик суицидальной активности. Существенных гендерных различий в колебаниях частоты самоубийств по времени года отмечено не было. Как у мужчин, так и у женщин завершённые суициды чаще наблюдались в понедельник. Частота самоубийств по дням недели не имела статистически достоверных различий среди мужчин и женщин. Доли самоубийств, совершённых в разное время суток, существенно различались. Анализ данных показал, что динамика относительной частоты совершения самоубийств в течение суток описывается параболическим трендом. Наибольшая частота самоубийств отмечалась в период с 10 до 13 часов. Наблюдалась согласованность в увеличении и уменьшении частоты самоубийств в течение суток среди мужчин и женщин.

Ключевые слова: судебная медицина, самоубийство, социальные особенности, поведение.

The analysis of 17018 suicidal cases committed from 1993 to 2014 on the territory of Kirov region has been given. The research is carried out on materials of Kirov Regional Bureau of Forensic Medical Examination. 880 questionnaires completed by the relatives of self-murderers were analyzed. The questionnaires were collected as a result their relatives having been inquired from 2006 to 2012. A spring-and-summer associated peak of suicides was revealed on the territory of Kirov region. Gender differences in oscillations of frequency in a certain season weren't essential. Both men and women completed suicides most frequently on Monday. Frequency of suicides on certain days of the week had no statistically relevant gender differences. Percentage of suicides committed at a different time of the day were significantly different. Data analysis showed that dynamics of the relative frequency of committing suicides within a day could be presented by a parabolic trend. The largest frequency of suicides occurred during the period from 10 to 13 o'clock. Certain coherence of increase and decrease of suicidal frequency within a day among men and women was registered.

Key words: forensic medicine, suicide, social features, behavior.

### Введение

Вопрос о суицидальных тенденциях в обществе представляет большой научно-практический интерес не только для социологов, психотерапевтов, юристов, философов, но и для судебных медиков. Многие факторы самоубийств остаются еще недостаточно изученными, что препятствует организации их эффективной профилактики. Исходя из этого, существует высокая потребность в эффективных методах предупреждения и снижения частоты суицидов, что требует проведения разнообразных, в том числе и медико-социальных исследований, учитывающих различные факторы этого сложного явления. Изложенное подтверждает актуальность анализа всех данных, имеющих отношение к профилактике суицидов как к проблеме, имеющей общегосударственное значение. Все вышесказанное обусловило выбор темы настоящего исследования.

Целью работы явился анализ хронологических параметров завершённых самоубийств в Кировской области с учетом времени года, дня недели и времени суток. В исследованиях ряда авторов частота совершения самоубийств коррелирует с определенными временными характеристиками, такими, как время суток, день недели, время года [7]. Вместе с тем анализ научной отечественной и зарубежной литературы дает основания считать, что проблема временных закономерностей суицидального поведения изучена недостаточно, особенно на региональных уровнях, имеющих свои этнокультурные и прочие особенности. Необходимо отметить, что актуальность данной проблемы обусловлена значимостью как для соци-

ального окружения суицидента, так и для здравоохранения, она затрагивает вопросы планирования, организации, повышения качества оказания медицинской помощи вышеназванному контингенту, усиления деятельности по профилактике возможных суицидов в определенные временные периоды.

### Материал и методы

При выполнении данной работы использован комплекс современных методов исследования: социологического, статистического, моделирования и экспертных оценок. Работа выполнена на практическом судебно-медицинском материале КОГБСЭУЗ «Кировское областное бюро судебно-медицинской экспертизы».

Объем исследований составил 17018 случаев завершённых самоубийств, произошедших в Кировской области в период с 1993-го по 2014 год. 14047 завершённых самоубийств было совершено лицами мужского пола, 2971 самоубийство – лицами женского пола. Кроме того, составлены и проанализированы 880 анкет катамнеза суицидентов (715 суицидентов – лица мужского пола, 165 – лица женского пола), собранных путем опроса их родственников; суициды произошли на территории Кировской области в 2006–2012 гг.

Факт самоубийства устанавливался правоохранительными органами на основании изучения материалов дел, при выездах на места происшествия, наличия предсмертных записок, в случаях повешений – морфологических особенностей странгуляционных борозд.

Реализация поставленной цели настоящего исследования осуществлялась следующими этапами:

1. Отбор случаев для формирования исследовательских групп путем сплошной выборки «Заключенный эксперта» и «Актос судебно-медицинского исследования трупов», а также путем опроса родственников суицидентов и заполнения анкет кагамнеза.

2. Формирование исследовательских групп по признакам, отобранным для характеристики динамики завершенных самоубийств.

3. Систематизация статистических данных по результатам группировки статистического материала по различным признакам и составление статистических таблиц.

4. Анализ зависимости числа завершенных самоубийств от хронологических параметров за исследуемый период.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием однофакторного дисперсионного анализа, критерия  $\chi^2$ .

### Результаты и их обсуждение

Исследование показало, что на территории Ки-

ровской области уровень самоубийств в мае–июле значительно превышал среднегодовой уровень (на 20–25 самоубийств), за эти месяцы было совершено 32,2% завершенных самоубийств в Кировской области в период с 1993-го по 2014 год (рис. 1). В январе, феврале и декабре уровень самоубийств был значительно ниже среднегодового уровня (на 17–21 самоубийство). Следовательно, весенне-летний период (май, июнь и июль) следует считать фактором риска самоубийств. Суицидальную цикличность можно объяснить продолжительностью светового периода суток, социальными причинами, более оживленной и продолжительной общественной жизнью. Данные результаты согласуются с мнением ряда отечественных и зарубежных авторов, сделавших вывод о существовании верхнего и нижнего пика самоубийств, приходящихся соответственно на весенне-летний и осенне-зимний периоды [3, 5, 6, 8, 9]. Вместе с тем в ряде территорий России наибольшая частота самоубийств наблюдалась в декабре–мае с верхним пиком в весенние месяцы [1, 4]. Исследование показало, что существенных гендерных различий в колебаниях частоты самоубийств по времени года не наблюдалось.

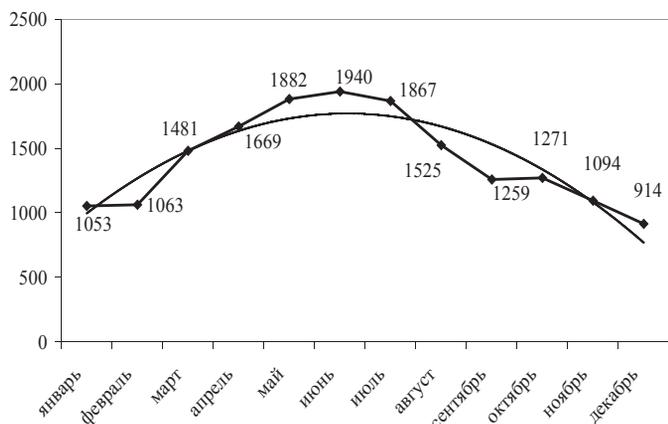


Рис. 1. Сезонная волна самоубийств в Кировской области за 1993–2014 гг.

При анализе полученных данных было установлено, что частота самоубийств у мужчин и женщин по дням недели не имеет статистически достоверных различий. Как среди мужчин (15,3 случая на 100 завершенных самоубийств), так и среди женщин (16,8 случая на 100 завершенных самоубийств) суициды чаще совершались в понедельник, реже всего в субботу: среди

мужчин – 12,8 случая, среди женщин – 11,4 случая на 100 завершенных самоубийств (рис. 2). Статистика самоубийств в Кировской области подтверждает наличие «эффекта понедельника», обнаруженного ранее в ряде отдельных исследований [1, 7, 10]. Таким образом, понедельник можно отнести к факторам суицидального риска как у мужчин, так и у женщин в Кировской области.

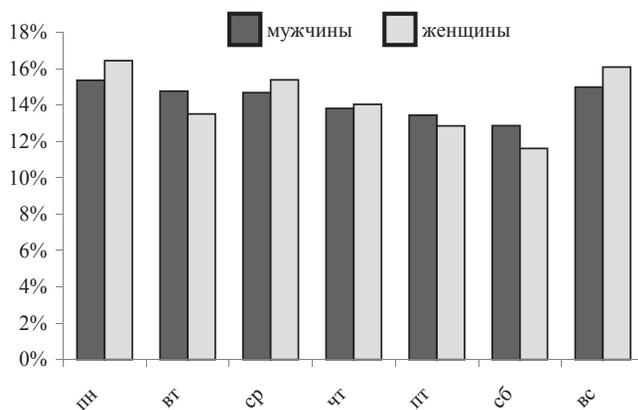


Рис. 2. Частота самоубийств по дням недели с учетом пола в Кировской области за 1993–2014 гг. (случаев на 100 завершенных самоубийств)

Кроме того, в ходе выполнения данного исследования проведен анализ частоты совершения самоубийств по времени суток. Время суток определялось следующим образом: утро – с 6 часов до 12 часов, день – с 12 часов до 18 часов, вечер – с 18 часов до 24 часов, ночь – с 0 часов до 6 часов. Поскольку утро, день, вечер и ночь определя-

лись как промежутки времени одинаковой длины, сравнение относительных частот совершения самоубийств в эти промежутки представляется корректным.

Удельный вес мужчин и женщин, совершивших самоубийства в разное время суток, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Удельный вес самоубийств по времени суток в Кировской области за 2006–2010 гг. (%)

Время суток	мужчины	женщины	год
день	33,33	66,67	2006
	25,00	25,71	2007
	34,40	41,18	2008
	30,17	43,33	2009
	28,26	42,86	2010
вечер	30,00	0,00	2006
	31,06	40,00	2007
	24,80	11,76	2008
	31,90	20,00	2009
	23,91	42,86	2010
ночь	10,00	33,33	2006
	20,45	2,86	2007
	19,20	26,47	2008
	19,83	10,00	2009
	28,26	0,00	2010
утро	26,67	0,00	2006
	23,48	31,43	2007
	21,60	20,59	2008
	18,10	26,67	2009
	19,57	14,29	2010

Для определения влияния времени совершения самоубийств у лиц мужского и женского пола на количество самоубийств (без учета остальных факторов) был применен однофакторный дисперсионный F-критерий Фишера. Поскольку на уровне значимости 0,05 расчетное значение F-критерия превышает критическое значение, то влияние времени суток на долю са-

моубийств среди мужского и женского населения (без учета других факторов) можно считать существенным. Таким образом, следует считать, что доли самоубийств, совершенных в разное время суток, существенно различались. Анализ данных показал, что динамика относительной частоты совершения суицидов в течение суток описывалась параболическим трендом (рис. 3).

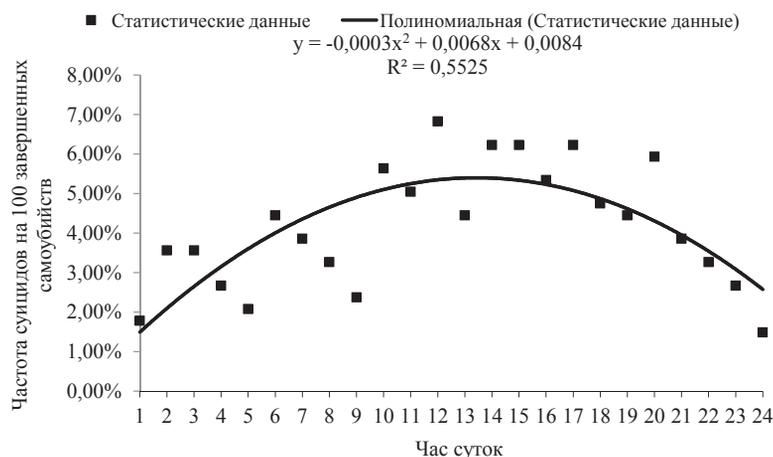


Рис. 3. Динамика относительной частоты совершения самоубийств в течение суток в Кировской области за 2006–2012 гг. (случаев на 100 завершённых суицидов)

Таким образом, период времени с 10 до 13 часов можно отнести к временным факторам суицидального риска в Кировской области. За данный период было совершено 16,9 случая на 100 завершённых самоубийств в Кировской области в 2006–2012 гг. Необходимо отметить, что вышеуказанное также подтверждает выводы уже проведенных в мире исследований [2, 4].

Проведен анализ различий структуры самоубийств по времени суток у мужчин и женщин. Для этого применили критерий хи-квадрат. Анализ структур показал, что как лица мужского, так и лица женского пола чаще всего совершали самоубийства в дневные, а реже всего – в ночные часы. При этом

доля женщин, совершивших самоубийства в утренние и дневные часы, выше, чем у мужчин, на 3,4 процентных пункта и 7,8 процентных пункта соответственно, а доля женщин, совершивших самоубийства в вечерние и ночные часы, ниже, чем у мужчин, на 4,0 процентных пункта и 7,2 процентных пункта соответственно. Частота совершения самоубийств у лиц мужского и женского пола изображена на рис. 4. Анализ показал, что в целом наблюдалась согласованность в росте и уменьшении частоты самоубийств у мужчин и женщин в течение суток. При этом у лиц женского пола наблюдалась большая вариабельность частоты самоубийств.

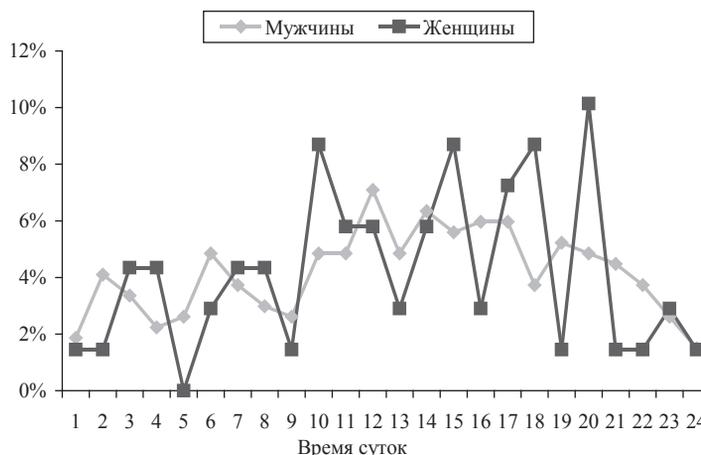


Рис. 4. Структура совершения самоубийств по времени суток в Кировской области за 2006–2012 гг.

**Заключение**

Таким образом, на территории Кировской области в период с 1993-го по 2014 год наблюдался весенне-летний пик суицидальной активности как у мужчин, так и у женщин. Завершённые суициды чаще наблюдались в понедельник, в течение суток – с 10 до 13 часов. Вышеуказанное должно быть учтено как социальным окружением потенциального суицидента, так и при организации медицинского обслуживания населения на территории Кировской области.

**Список литературы**

1. Девяткова Г.И. Социально-гигиеническая характеристика самоубийств и пути совершенствования суицидологической помощи населению: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1992. 40 с.
2. Дюркгейм Э. Самоубийство. Социологический этюд. СПб., 1912, 279 с.
3. Невмятулин А.Ш. Комплексное исследование самоубийств в республике Марий Эл: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 24 с.
4. Обидина Ю.С. Проблема суицида в современных научных исследованиях и в реальной жизни // Государственное управление: Центр-регион (проблемы экономики, социологии и права): Матер. Всеросс. школы-семинара «Национальные отношения и современная государственность». Йошкар-Ола, 28–29 июня 2000 г. Вып. 2. Йошкар-Ола: Марийский гос. пед. ин-т, 2000. С. 89.
5. Сорокин П.А. Самоубийство как общественное явление // Социологические исследования. 2003. № 2. С. 104–114.
6. Спиридонов В.А. Комплексное судебно-меди-

7. Hassan R. Temporal variations in suicide occurrence in Australia: A Research Note // Australian and New Zealand Journal of Sociology. 1994. Vol. 30. № 2. P. 194–202.
8. Kevan S. Perspectives on season of suicide: A review // Social Science and Medicine. 1980. Vol. 14. № 3. P. 369–378.
9. Lester D. The validity of suicide rate // Brit. J. Psychiatr. 1980. Vol. 136. P. 107–108.
10. Maldonado G. Variation in suicide occurrence by time of the day, day of the week, month and lunar phase // Suicide and Life-Threatening Behavior. 1991. Vol. 21. № 2. P. 174–188.

**References**

1. Devyatkova G.I. *Sotsial'no-gigienicheskaya kharakteristika samoubiystv i puti sovershenstvovaniya suitsidologicheskoy pomoshchi naseleniyu* [Social hygienic characteristics of suicide and ways to improve suicide care] (PhD Thesis), Orenburg, 1992. 40 p.
2. Dyurkgeym E. *Samoubiystvo. Sotsiologicheskii etyud.* [Suicide. A study in sociology], St-Petersburg, 1912, 279 p.
3. Nevmyatulin A.Sh. *Kompleksnoe issledovanie samoubiystv v respublike Mariy El* [Comprehensive study of suicides in the Republic of Mari El] (PhD Thesis). Moscow, 2007, 24 p.
4. Obidina Yu.S. *Gosudarstvennoe upravlenie: Tsentri-region (problemy ekonomiki, sotsiologii i prava): Mater. Vseross. shkoly-seminara «Natsional'nye otnosheniya i sovremennaya gosudarstvennost'».*

*Yoshkar-Ola*, 28–29 iyunya 2000 g. *Vyp.* 2. [Public administration: CENTR-region (problems of Economics, sociology and law): Materials of All-Russian school-seminar «ethnic relations and the modern state». Yoshkar-Ola, 28–29 June 2000, Vol. 2. Yoshkar-Ola: Mari State Pedagogical Institute, 2000. P. 89.

5. Sorokin P.A. *Sotsiologicheskie issledovaniya*, 2003, № 2, pp. 104–114.

6. Spiridonov V.A. *Kompleksnoe sudebno-meditsinskoe i sotsial'no-gigienicheskoe issledovanie samoubiystv* [Complex is judicial-medical and socio-hygienic study of suicide] (PhD Thesis), Moscow, 1996, 22 p.

7. Hassan R. Temporal variations in suicide occurrence in Australia: A Research Note. *Australian and New Zealand Journal of Sociology*, 1994. Vol. 30, № 2, pp. 194–202.

8. Kevan S. Perspectives on season of suicide: A review. *Social Science and Medicine*, 1980. Vol. 14, № 3, pp. 369–378.

9. Lester D. The validity of suicide rate. *Brit. J. Psychiatr.*, 1980. Vol. 136, pp. 107–108.

10. Maldonado G. Variation in suicide occurrence by time of the day, day of the week, month and lunar phase. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 1991, vol. 21, № 2, pp. 174–188.

УДК 618.2/3-06:613.99

## СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Лагоша Р.Ю., Дворянский С.А., Яговкина Н.В.*

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: gdz.43@mail.ru

## SOCIAL RISK FACTORS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH COMPLICATIONS (LITERATURE REVIEW)

*Lagoshya R. Yu., Dvoryansky S.A., Yagovkina N.V.*

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: gdz.43@mail.ru

**Становление и развитие системы прогнозирования перинатальных факторов риска к настоящему моменту достигли высокого уровня.**

**Наиболее оптимальный способ дальнейшего усовершенствования определения предикторов осложненной беременности и родов – реструктуризация шкалы оценки перинатальных факторов риска за счет оптимизации новыми факторами с постепенным переходом к персонифицированной медицине. Социально-бытовые факторы риска играют важную роль в формировании осложнений гестационного процесса и исходов родов, и именно их дальнейшее изучение позволит улучшить перинатальные исходы.**

Ключевые слова: физиологическая беременность, социально-бытовые факторы риска, осложнения беременности, исходы родов.

**The system of forecasting perinatal risk factors has greatly developed up to now and reached a high level. Optimization with the help of new risk factors and gradual transition to personalized medicine are the most optimal way of further development of definition of predictors for pregnancy and childbirth complications. Social risk factors play an important role in the gestational process and its complications and labor outcome. It's their further study that will allow to improve perinatal outcomes.**

Key words: physiological pregnancy, social risk factors, pregnancy complications, labor outcome.

В РФ для определения степени риска возникновения акушерских осложнений предложена ориентировочная шкала оценки перинатальных факторов риска, в баллах; шкала используется с учетом индивидуальных особенностей анамнеза, течения беременности и родов; в ней рассмотрены вопросы влияния различных факторов риска без учета состояния здоровья женщин [16]. В данной шкале социально-бытовые факторы риска наименее представлены, хотя они играют важную роль в становлении репродуктивного здоровья женщин, течении беременности и исходах родов [16, 17]. Радзинский В.Е. (2015) указывает на необходимость реструктуризации шкалы за счет оптимизации новыми факторами с постепенным переходом к персонифицированной медицине [13, 17].

Одним из наиболее значимых факторов риска является возраст женщины. Поздний репродуктивный возраст (женщины старше 30–35 лет) связан с высоким процентом экстрагенитальных заболеваний, осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде, увеличивается частота оперативного родоразрешения, более высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности [6]. В ряде исследований выявлено [8, 15], что с возрастом миометрий женщин претерпевает как структурные, так и рецепторные изменения, наибольшие изменения касаются именно рецепторного аппарата миометрия, что связано с увеличением частоты угрозы прерывания беременности, угрозы преждевременных родов и ретрохориальных гематом. Возраст женщин более

30 лет достоверно связан с развитием гестационного сахарного диабета ( $p=0,05$ ) у городских женщин [11]. Установлено, что старший репродуктивный возраст ассоциируется с частотой послеродовой депрессии [48], в то же время доля возрастных матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, составила  $23,8\pm 2,4\%$  [3], а также значимую роль играет возраст старше 35 лет ( $p=0,05$ ) в развитии плацентарной недостаточности [18].

Материальное благосостояние семьи играет важную роль: высокий уровень доходов достоверно указывает на возможность развития сахарного диабета (OR 1,46, 95% CI 1,20–1,78) [51] и патологической прибавки веса за время беременности [29]. У женщин с низким уровнем доходов увеличивается частота послеродовой депрессии [25, 26, 36, 38], задержка внутриутробного развития плода ( $p=0,05$ ) [32, 43, 44] и количество преждевременных родов, а также в 2 раза возрастает риск возникновения аллергических реакций во время беременности (CI: 1,2–2,1;  $p=0,002$ ) [23]. Низкий уровень дохода в семье достоверно связан ( $p=0,05$ ) с высокой распространенностью заболеваний, передающихся половым путем [22].

У женщин с высоким социальным уровнем (полноценное питание, отсутствие стрессовых ситуаций, полноценная семья, работа и досуг, не связанные с физическим трудом, но связанные с близкокранными технологиями, ПК) в 1,5 раза чаще наблюдается частота замерших беременностей в первом триместре [19]. В свою очередь низкий социальный уровень связан с увеличением числа преждевременных родов и задержкой внутриутробного развития плода [32, 44], у каждой четвертой беременной женщины встречается бессимптомная бактериурия [7].

Усова Н.Ю. (2011) отмечает актуальность изучения социально-бытовых факторов риска развития железодефицитных анемий в регионах с напряженной социально-экономической ситуацией [21].

Плохие бытовые условия проживания коррелируют с возникновением послеродовой депрессии [25], количеством преждевременных родов и задержкой внутриутробного развития плода ( $p=0,05$ ) [32, 43, 44].

С семейным статусом мать-одиночка взаимосвязаны привычное невынашивание беременности – 21,6% [14], распространенность заболеваний, передающихся половым путем [22]. Количество одиноких матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, составило  $14,9\pm 2,0\%$  от общего количества родов у матерей-одиночек [3]. Беременность у незамужних женщин достоверно связана с такими факторами, как юный возраст до 19 лет (OR=0,67; 95% CI: 0,61–0,74), статус студента (OR=17,33; 95% CI: 2,65–113,19) и употребление алкоголя (OR=40,46; 95% CI: 2,51–652,38) [54].

Ряд исследователей [26, 36, 38] связывают нежелательную беременность и роды с очень низкой массой тела плода (<1500 г) [34, 49], с увеличением частоты послеродовой депрессии. Постоянная работа без выходных, в сравнении с женщинами, имеющими выходной день (OR=0,44; 95% CI 0,30–0,66), также взаимосвязана с развитием послеродовой депрессии [53].

Уровень образования женщин является важным фактором риска в возникновении осложненной беременности и родов. Этот показатель достоверно связан с продолжительностью гестации: женщины с

высшим образованием на 15% реже рожают в срок 37–38 недель по сравнению с женщинами со средним образованием (95% CI: 0,84–0,86), на 4% меньше в срок 39 недель (95% CI: 0,96–0,97) и на 2% меньше в срок 40 недель (95% CI: 0,97–0,98) [24], женщины с высшим образованием меньше страдают сердечно-сосудистой патологией [33]. Большинство матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, имели среднее образование –  $44,8\pm 2,8\%$  [3]. У женщин с начальным образованием (OR=0,6; CI: 0,3–0,9,  $p=0,011$ ) в 2 раза выше риск возникновения аллергических реакций во время беременности [23], растет процент нежелательных беременностей у юных девушек в возрасте до 19 лет [42].

Проживание в экологически неблагоприятном регионе и наличие профессиональных вредностей способны спровоцировать формирование у плода врожденных пороков сердца и магистральных сосудов: вредные факторы труда встречались у 50% пациенток, 90% пациенток проживали в экологически неблагоприятных районах [5]. Многочисленные данные зарубежных исследований связывают аэротехногенное загрязнение с антенатальной гибелью плода, задержкой внутриутробного развития и преждевременными родами [30, 31, 35, 41, 45], а также с повышенным риском развития асфиксии новорожденных [20]. Профессиональные вредности играют важную роль в развитии плацентарной недостаточности [18]. Среди матерей, родивших детей с задержкой внутриутробного развития, количество женщин, занятых физическим трудом, составило  $10,2\pm 1,7\%$ , а  $64,8\pm 2,7\%$  являлись домохозяйками [3]. Сидячий образ жизни и отсутствие занятий спортом являются факторами риска рождения детей с очень низкой массой тела (OR: 1,07; 95% CI: 1,01–1,11) [46].

Особенности рациона питания в определенной мере влияют на течение беременности и исходы родов. Работа Paz-Zulueta M. (2015) на примере иммигрантов из стран Северной Африки показала достоверное влияние неполноценности рациона питания на такие осложнения беременности и родов, как преждевременные роды и задержка внутриутробного развития ( $p=0,05$ ) [43]. Дефицит фолиевой кислоты, который обнаруживается у 40–60% россиян, может быть причиной осложненного течения беременности и формирования тяжелых пороков развития у плода [1]. У беременных дефицит фолатов увеличивает риск невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, а также приводит к формированию дефектов нервной трубки [2]. Потребление жареного, копченого или приготовленного на гриле мяса во время беременности достоверно ( $p=0,05$ ) снижает массу тела новорожденных и приводит к задержке внутриутробного развития плода [37]. Интересны данные о взаимосвязи потребления фаст-фуда беременными женщинами и повышения риска развития бронхиальной астмы у детей первого года жизни: употребление фаст-фуда раз в месяц (RR: 0,99; 95% CI: 0,36–2,75), один раз в неделю (RR: 1,26; 95% CI: 0,47–3,34), 3–4 раза в неделю (RR: 2,17; 95% CI: 0,77–6,12) и каждый день (RR: 4,46; 95% CI: 1,36–14,6) [50]. Употребление большого количества любых молочных продуктов во время беременности снижало риск развития экземы у детей первого года жизни (OR: 0,64; 95% CI: 0,42–0,48), повышенное потребление сыра снижало риск развития бронхиаль-

ной астмы у детей первого года жизни (OR: 0,44; 95% CI: 0,18–0,97), а повышенное потребление йогуртов и препаратов кальция снижало риск развития атопического дерматита (OR: 0,49 и 0,34; 95% CI: 0,20–1,16 и 0,12–0,84;  $p=0,01$  и  $0,03$ ) [39].

Половое воспитание играет определенную роль в формировании репродуктивного здоровья. Раннее начало половой жизни –  $17,6 \pm 0,21$  года – и большое количество половых партнеров –  $3,41 \pm 0,31$  – приводят к невынашиванию беременности [14], достоверно влияют ( $p=0,05$ ) на распространенность заболеваний, передающихся половым путем [22], а также способствуют возникновению нежелательной беременности у юных девушек в возрасте до 19 лет [42].

У населения Российской Федерации сложилось особое отношение к потреблению алкогольных напитков, особенно учитывая достаточно терпимое отношение среди взрослых, в том числе и среди членов семьи к потреблению алкоголя подростками [9]. Исследование среди девушек 16–17 лет показало, что 70,6% девушек имеют опыт употребления алкоголя. Первый прием алкоголя в 4,7% случаев был в возрасте до 10 лет, в 51,8% – до 15 лет, в 43,5% – в 16 лет. При этом 40% впервые попробовали алкоголь в кругу семьи, 44,7% – с друзьями [9]. 10,2% беременных женщин пробовали алкоголь во время беременности, а 3,1% регулярно употребляли алкогольные напитки [47]. Прием алкоголя увеличивает процент нежелательной беременности [42], играет важную роль в развитии плацентарной недостаточности [18].

Табакокурение отрицательно влияет на течение беременности и родов, являясь фактором риска следующих осложнений: ранний токсикоз, угроза прерывания беременности, патология околоплодных вод, плацентарная недостаточность и синдром задержки развития плода, преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, предлежание плаценты [4, 14, 18]. Наиболее часто беременность осложняется преждевременным излитием околоплодных вод (65%), гипотрофией плода (72%) [14]. Острая гипоксия плода возникала в 63% наблюдений, у 44% женщин отмечались преждевременные роды, у 32% – неразвивающаяся беременность [14]. Характерен отягощенный соматический анамнез: частые заболевания дыхательных путей в 64%, заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая артериальная гипертензия) – 45%, ожирение – 34% [12]. При гистологическом исследовании последов отмечалось расстройство кровообращения в 65%, плацентарная ангиопатия – в 44%, гипотрофия плаценты – в 35%, а незрелость плаценты – в 100% случаев [12]. Выявлена взаимосвязь курения и преждевременных родов (OR=2,33; 95% CI 1,61–3,38) [52]. Курение достоверно является фактором риска полиорганной недостаточности у новорожденных доношенных детей ( $p=0,05$ ) [10]. 11,7% женщин курят до беременности, во время ее и в период грудного вскармливания; и только 3,3% бросают курить во время беременности [40].

Курение марихуаны также приводит к задержке внутриутробного развития плода (OR 3,9, 95% CI 1,4–11,2) [28]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что табакокурение крайне неблагоприятно влияет на здоровье матери, плода и новорожденного [27].

Таким образом, данные литературы свидетель-

ствуют о том, что социально-бытовые факторы риска играют важную роль в формировании осложнений гестационного процесса и исходов родов. Современный вектор развития медицины и актуальность дальнейшего изучения социально-бытовых факторов риска осложнений гестационного процесса и исходов родов дают возможность оптимизировать и дополнить шкалу оценки перинатальных факторов риска новыми данными.

## Список литературы

1. Беременность высокого риска / Под ред. А.Д. Макария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. М.: «МИА», 2015. 920 с.
2. Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. № 1. С. 38–48.
3. Гараева С.З. Медико-биологические факторы риска формирования задержки внутриутробного развития // Современная медицина: актуальные вопросы. 2015. № 1. С. 38–42.
4. Дикарева Л.В., Гаджиева П.Х., Полунина О.С. Табакокурение как фактор риска возникновения плацентарной недостаточности // Фундаментальные исследования. 2014. № 10–1. С. 56–58.
5. Долгошапко О.Н., Розовой А.Н., Стрионова В.С. Содержание токсичных веществ в организме беременных и врожденные пороки развития плода // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2015. С. 58–59.
6. Кадырова Г.М., Чечулина О.В. Медико-социальные проблемы первородящих старшего возраста // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2012. С. 61.
7. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Наумкина Е.В. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2. С. 66–70.
8. Линева О.И., Черкасов С.Н., Соколова Л.Д. Прогностическая ценность факторов риска развития ретрохориальных гематом и их влияние на исходы беременности и родов // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2015. С. 122–123.
9. Литвинова Н.И., Алешина Н.А., Гречанинова Л.М. Определение приоритетов в профилактике фетального алкогольного синдрома // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2015. С. 123–124.
10. Минович П.И., Волосников Д.К. Факторы риска полиорганной недостаточности у новорожденных детей // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 3. С. 28–34.
11. Назарова С.И. Эпидемиология факторов риска развития гестационного сахарного диабета у городских женщин в регионе высокой рождаемости // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2012. С. 118.
12. Оразмурадов А.А., Лукаев А.А., Шишкин Е.А. Влияние табакокурения на течение беременности и родов // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Сочи, 2013. С. 52.
13. Первичная профилактика врожденных пороков развития. Информационный бюллетень / Под

ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2015. 16 с.

14. *Плясунова М.П., Хлыбова С.В.* Факторы риска при неразвивающейся беременности: медико-социальный аспект // Вятский медицинский вестник. 2013. № 4. С. 23–26.

15. *Подзолкова Н.М., Назарова С.В., Муравина Е.Л.* Иммуногистохимическое исследование рецепторов стероидных гормонов, Кi67 и ультраструктурные особенности миометрия при беременности у женщин позднего репродуктивного периода // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. С. 190.

16. *Радзинский В.Е.* Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. 688 с.

17. *Радзинский В.Е.* Акушерский риск: максимум информации – минимум опасности для матери и младенца. М.: Эксмо, 2009. 288 с.

18. *Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Азаркова И.А.* Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности // Казанский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 372–375.

19. *Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Хомич Е.А.* Замершая беременность: много вопросов без ответа // Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя». М., 2014. С. 139–140.

20. *Тулякова О.В.* Влияние экологических и социально-биологических факторов риска на протекание беременности, родов и состояние плода // Гигиена и санитария. 2013. № 2. С. 71–73.

21. *Усова Н.Ю., Балабина Н.М.* Факторы риска развития железодефицитной анемии // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 7–10.

22. *Adebowale A.S., Fagbamigbe A.F., Akinyemi O.J.* Statistical modelling of social risk factors for sexually transmitted diseases among female youths in Nigeria // The Journal of Infection in Developing Countries. 2013. Vol. 7. P. 17–27.

23. *Adeyemi A.S., Akinboro A.O., Adebayo P.B.* The prevalence, risk factors and changes in symptoms of self reported asthma, rhinitis and eczema among pregnant women in Ogbomoso, Nigeria // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015. Vol. 9. № 9. P. 1–7.

24. *Auger N., Leduc L., Naimi A.I.* Delivery at Term: Impact of University Education by Week of Gestation // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2016. Vol. 38. P. 118–124.

25. *Barthel D., Kriston L., Barkmann C.* Longitudinal course of ante- and postpartum generalized anxiety symptoms and associated factors in West-African women from Ghana and Côte d'Ivoire // Journal of Affective Disorders. 2016. Vol. 197. P. 125–133.

26. *Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C.M.* Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review // Journal of Affective Disorders. 2016. Vol. 191. P. 62–77.

27. *Boucher J., Konkle A.T.* Understanding inequalities of maternal smoking-bridging the gap with adapted intervention strategies // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2016. Vol. 13. № 232. P. 1–16.

28. *Brown S.J., Mensah F.K., Ah Kit J.* Use of cannabis during pregnancy and birth outcomes in an Aboriginal birth cohort: a cross-sectional, population-based study // BMJ Open. 2016. Vol. 6. № 2. P. 1–12.

29. *Campbell E.E., Dworatzek P.D., Penava D.* Factors that influence excessive gestational weight

gain: moving beyond assessment and counselling // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2016. [Epub ahead of print].

30. *Chang H.H., Reich B.J., Miranda M.L.* Time-to-event analysis of fine particle air pollution and preterm birth: results from North Carolina, 2001–2005 // American Journal of Epidemiology. 2012. Vol. 175. № 2. P. 91–98.

31. *Dadvand P., Parker J., Bell M.L.* Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity // Environmental Health Perspectives. 2013. Vol. 121. № 3. P. 267–373.

32. *Dahlui M., Azahar N., Oche O.M.* Risk factors for low birth weight in Nigeria: evidence from the 2013 Nigeria Demographic and Health Survey // Global Health Action. 2016. Vol. 9. № 28222. P. 1–8.

33. *Halland F., Morken N.H., DeRoos L.A.* Association of women's reproductive history with long-term mortality and effect of socioeconomic factors // Obstetrics & Gynecology. 2015. Vol. 126. № 6. P. 1181–1187.

34. *Helle N., Barkmann C., Ehrhardt S.* Postpartum anxiety and adjustment disorders in parents of infants with very low birth weight: cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study // Journal of Affective Disorders. 2016. Vol. 194. P. 128–134.

35. *Hou H.Y., Wang D., Zou X.P.* Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2014. Vol. 289. № 2. P. 285–291.

36. *Koh Y.W., Lee A.M., Chan C.Y.* Survey on examining prevalence of paternal anxiety and its risk factors in perinatal period in Hong Kong: a longitudinal study // BMC Public Health. 2015. Vol. 15. № 1. P. 1–15.

37. *Lamichhane D.K., Leem J.H., Kim H.C.* Impact of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from maternal diet on birth outcomes: a birth cohort study in Korea // Public Health Nutrition. 2016. Vol. 18. P. 1–10.

38. *Lara M.A., Navarrete L., Nieto L.* Prenatal predictors of postpartum depression and postpartum depressive symptoms in Mexican mothers: a longitudinal study // Archives of Women's Mental Health. 2016. Vol. 19. P. 1–10.

39. *Miyake Y., Tanaka K., Okubo H., Sasaki S., Arakawa M.* Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2014. Vol. 113. № 1. P. 82–87.

40. *Mumford E.A., Liu W.* Social integration and maternal smoking: a longitudinal analysis of a national birth cohort // Maternal and Child Health Journal. 2016. Vol. 20. P. 1–12.

41. *Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L.* The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California // American Journal of Epidemiology. 2013. Vol. 177. № 10. P. 1074–1085.

42. *Panova O.V., Kulikov A.M., Berchtold A.* Factors associated with unwanted pregnancy among adolescents in Russia // Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology. 2016. In press.

43. *Paz-Zulueta M., Llorca J., Sarabia-Lavin R.* The role of prenatal care and social risk factors in the relationship between immigrant status and neonatal morbidity: a retrospective cohort study // PLoS One. 2015. Vol. 3.

44. Puthussery S. Perinatal outcomes among migrant mothers in the United Kingdom: is it a matter of biology, behaviour, policy, social determinants or access to health care // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016. Vol. 32. P. 39–49.

45. Rich D.Q., Liu K., Zhang J. Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing Olympic air pollution reduction: results from a natural experiment // *Environmental Health Perspectives*. 2015. Vol. 123. № 9. P. 880–887.

46. Savard N., Levallois P., Rivest L.P., Gingras S. Impact of individual and ecological characteristics on small for gestational age births: an observational study in Quebec // *Chronic Diseases and Injuries in Canada*. 2014. Vol. 34. № 1. P. 46–54.

47. Tan C.H., Denny C.H., Cheal N.E., Sniezek J.E., Kanny D. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age – United States, 2011–2013 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015. Vol. 64. № 37. P. 1042–1046.

48. Tearne J.E., Robinson M., Jacoby P. Older maternal age is associated with depression, anxiety, and stress symptoms in young adult female offspring // *Journal of Abnormal Psychology*. 2016. Vol. 125. № 1. P. 1–10.

49. Vijayaselvi R., Beck M.M., Abraham A. Risk factors for stress during antenatal period among pregnant women in tertiary care hospital of Southern India // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. Vol. 9. № 10. P. 1–5.

50. Ehrenstein O.S., Aralis H., Flores M.E., Ritz B. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015. Vol. 26. № 6. P. 571–577.

51. Wang N., Wang X., Han B. Is exposure to famine in childhood and economic development in adulthood associated with diabetes // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. Vol. 100. № 12. P. 4514–4523.

52. Wong L.F., Wilkes J., Korgenski K., Varner M.W., Manuck T.A. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery // *BJOG*. 2015. [Epub ahead of print].

53. Woolhouse H., Small R., Miller K., Brown S.J. Frequency of «Time for self» is a significant predictor of postnatal depressive symptoms: results from a prospective pregnancy cohort study // *Birth*. 2016. Vol. 43. № 1. P. 58–67.

54. Zain N.M., Low W.Y., Othman S. Factors associated with pregnancy among unmarried women in Malaysia // *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2015. Vol. 46. № 3. P. 526–538.

## References

1. Makatsariya A.D., Chervenaka F.A., Bitsadze V.O. (eds). *Beremennost' vysokogo riska* [High risk pregnancy]. Moscow: MIA, 2015, 920 p.

2. Bitsadze V.O., Samburova N.V., Makatsariya N.A., Mishchenko A.L. *Akushersivo, ginekologiya i reproduksiya*, 2016, № 1, pp. 38–48.

3. Garaeva S.Z. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy*, 2015, № 1, pp. 38–42.

4. Dikareva L.V., Gadzhieva P.Kh., Polunina O.S. *Fundamental'ny eissledovaniya*, 2014, № 10–1, pp. 56–58.

5. Dolgoshapko O.N., Rogovoi A.N., Strionova

V.S. *Soderzhanie toksichnykh veshchestv v organizme beremennykh i vrozhdennye poroki razvitiya ploda* // *Materialy XVI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XVI all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2015, pp. 58–59.

6. Kadyrova G.M., Chechulina O.V. *Mediko-sotsial'nye problemy pervorodyashchikh starshego vozrasta* // *Materialy XIII Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XIII all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2012, p. 61.

7. Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Naumkina E.V. *Mat' i ditya v Kuzbasse*, 2014, № 2, pp. 66–70.

8. Lineva O.I., Cherkasov S.N., Sokolova L.D. *Prognosticheskaya tsennost' faktorov riska razvitiya retrokhorial'nykh gematom i ikh vliyanie na iskhody beremennosti i rodov* // *Materialy XVI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XVI all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2015, pp. 122–123.

9. Litvinova N.I., Aleshina N.A., Grechaninova L.M. *Opreделение prioritетov v profilaktike fetal'nogo alkogol'nogo sindroma* // *Materialy XVI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XVI all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2015, pp. 123–124.

10. Minochkin P.I., Volosnikov D.K. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*, 2013, № 3, pp. 28–34.

11. Nazarova S.I. *Epidemiologiya faktorov riska razvitiya gestatsionnogo sakharnogo diabeta u gorodskikh zhenshchin v regione vysokoi rozhdaemosti* // *Materialy XIII Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XIII all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2012, pp. 118.

12. Orazmuradov A.A., Lukaev A.A., Shishkin E.A. *Vliyanie tabakokureniya na techenie beremennosti i rodov* // *Tezisy VI Obshcherossiiskogo nauchno-prakticheskogo seminara «Reproduktivnyi potentsial Rossii: versii i kontraversii»* [Abstracts of the VI all-Russian scientific-practical seminar «Reproductive potential of Russia: versions and contraversion»]. Sochi, 2013, p. 52.

13. Radzinskii V.E. (ed) *Pervichnaya profilaktika vrozhdennykh porokov razvitiya. Informatsionnyi byulleten'* [Primary prevention of congenital malformations. Newsletter]. Moscow: Redaktsiya zhurnala Status Praesens, 2015, 16 p.

14. Plyasunova M.P., Khlybova S.V. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*, 2013, № 4, pp. 23–26.

15. Podzolkova N.M., Nazarova S.V., Muravina E.L. *Immunogistokhimicheskoe issledovanie retseptorov steroidnykh gormonov, Ki67 i ul'trastrukturnye osobennosti miometriya pri beremennosti u zhenshchin pozdnego reproduktivnogo perioda* // *Materialy XI Vserossiiskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Materials of the XI all-Russian scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2010, p. 190.

16. Radzinskii V.E. *Akusherskaya agressiya* [Obstetric aggression]. Moscow: Izd-vo zhurnala Status Praesens, 2011, 688 p.

17. Radzinskii V.E. *Akusherskii risk: maksimum informatsii – minimum opasnosti dlya materi i mladentsa* [Obstetric risk: maximum information minimum danger for mother and baby]. Moscow: Eksmo, 2009, 288 p.

18. Tezиков Yu.V., Lipatov I.S., Agarkova I.A. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal*, 2011, № 3, pp. 372–375.

19. Tkachenko L.V., Kostenko T.I., Khomich E.A.

- Zamershayaya beremennost': mnogo voprosov bez otveta // Materialy VII regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»* [Proc. of the VII regional scientific forum «Mother and child»]. Moscow, 2014, pp. 139–140.
20. Tulyakova O.V. *Gigiena i sanitariya*, 2013, № 2, pp. 71–73.
21. Usova N.Yu., Balabina N.M. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2011, № 4, pp. 7–10.
22. Adebowale A.S., Fagbamigbe A.F., Akinyemi O.J. Statistical modelling of social risk factors for sexually transmitted diseases among female youths in Nigeria. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 2013. Vol. 7, pp. 17–27.
23. Adeyemi A.S., Akinboro A.O., Adebayo P.B. The prevalence, risk factors and changes in symptoms of self reported asthma, rhinitis and eczema among pregnant women in Ogbomoso, Nigeria. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015, Vol. 9, № 9, pp. 1–7.
24. Auger N., Leduc L., Naimi A.I. Delivery at Term: Impact of University Education by Week of Gestation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2016. Vol. 38, pp. 118–124.
25. Barthel D., Kriston L., Barkmann C. Longitudinal course of ante- and postpartum generalized anxiety symptoms and associated factors in West-African women from Ghana and Côte d'Ivoire. *Journal of Affective Disorders*, 2016. Vol. 197, pp. 125–133.
26. Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C.M. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 2016. Vol. 191, pp. 62–77.
27. Boucher J., Konkole A.T. Understanding inequalities of maternal smoking-bridging the gap with adapted intervention strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016. Vol. 13, № 232, pp. 1–16.
28. Brown S.J., Mensah F.K., Ah Kit J. Use of cannabis during pregnancy and birth outcomes in an Aboriginal birth cohort: a cross-sectional, population-based study. *BMJ Open*, 2016. Vol. 6, № 2, pp. 1–12.
29. Campbell E.E., Dworatzek P.D., Penava D. Factors that influence excessive gestational weight gain: moving beyond assessment and counseling. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. [Epub ahead of print].
30. Chang H.H., Reich B.J., Miranda M.L. Time-to-event analysis of fine particle air pollution and preterm birth: results from North Carolina, 2001–2005. *American Journal of Epidemiology*, 2012. Vol. 175, № 2, pp. 91–98.
31. Dadvand P., Parker J., Bell M.L. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environmental Health Perspectives*, 2013. Vol. 121, № 3, pp. 267–373.
32. Dahlui M., Azahar N., Oche O.M. Risk factors for low birth weight in Nigeria: evidence from the 2013 Nigeria Demographic and Health Survey. *Global Health Action*, 2016. Vol. 9, № 28222, pp. 1–8.
33. Halland F., Morken N.H., DeRoo L.A. Association of women's reproductive history with long-term mortality and effect of socioeconomic factors. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. Vol. 126, № 6, pp. 1181–1187.
34. Helle N., Barkmann C., Ehrhardt S. Postpartum anxiety and adjustment disorders in parents of infants with very low birth weight: cross-sectional results from a controlled multicentre cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 2016. Vol. 194, pp. 128–134.
35. Hou H.Y., Wang D., Zou X.P. Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2014. Vol. 289, № 2, pp. 285–291.
36. Koh Y.W., Lee A.M., Chan C.Y. Survey on examining prevalence of paternal anxiety and its risk factors in perinatal period in Hong Kong: a longitudinal study. *BMC Public Health*, 2015. Vol. 15, № 1, pp. 1–15.
37. Lamichhane D.K., Leem J.H., Kim H.C. Impact of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons from maternal diet on birth outcomes: a birth cohort study in Korea. *Public Health Nutrition*, 2016. Vol. 18, pp. 1–10.
38. Lara M.A., Navarrete L., Nieto L. Prenatal predictors of postpartum depression and postpartum depressive symptoms in Mexican mothers: a longitudinal study. *Archives of Women's Mental Health*, 2016. Vol. 19, pp. 1–10.
39. Miyake Y., Tanaka K., Okubo H., Sasaki S., Arakawa M. Maternal consumption of dairy products, calcium, and vitamin D during pregnancy and infantile allergic disorders. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2014. Vol. 113, № 1, pp. 82–87.
40. Mumford E.A., Liu W. Social integration and maternal smoking: a longitudinal analysis of a national birth cohort. *Maternal and Child Health Journal*, 2016. Vol. 20, pp. 1–12.
41. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *American Journal of Epidemiology*, 2013. Vol. 177, № 10, pp. 1074–1085.
42. Panova O.V., Kulikov A.M., Berchtold A. Factors associated with unwanted pregnancy among adolescents in Russia. *Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology*, 2016, In press.
43. Paz-Zulueta M., Llorca J., Sarabia-Lavín R. The role of prenatal care and social risk factors in the relationship between immigrant status and neonatal morbidity: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015. Vol. 3.
44. Puthussery S. Perinatal outcomes among migrant mothers in the United Kingdom: is it a matter of biology, behaviour, policy, social determinants or access to health care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2016. Vol. 32, pp. 39–49.
45. Rich D.Q., Liu K., Zhang J. Differences in birth weight associated with the 2008 Beijing Olympic air pollution reduction: results from a natural experiment. *Environmental Health Perspectives*, 2015. Vol. 123, № 9, pp. 880–887.
46. Savard N., Levallois P., Rivest L.P., Gingras S. Impact of individual and ecological characteristics on small for gestational age births: an observational study in Quebec. *Chronic Diseases and Injuries in Canada*, 2014. Vol. 34, № 1, pp. 46–54.
47. Tan C.H., Denny C.H., Cheal N.E., Snieszek J.E., Kanny D. Alcohol use and binge drinking among women of childbearing age – United States, 2011–2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015. Vol. 64, № 37, pp. 1042–1046.
48. Tearne J.E., Robinson M., Jacoby P. Older maternal age is associated with depression, anxiety, and stress symptoms in young adult female offspring. *Journal of Abnormal Psychology*, 2016. Vol. 125, № 1, pp. 1–10.

49. Vijayaselvi R., Beck M.M., Abraham A. Risk factors for stress during antenatal period among pregnant women in tertiary care hospital of Southern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2015. Vol. 9, № 10, pp. 1–5.

50. Ehrenstein O.S., Aralis H., Flores M.E., Ritz B. Fast food consumption in pregnancy and subsequent asthma symptoms in young children. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2015. Vol. 26, № 6, pp. 571–577.

51. Wang N., Wang X., Han B. Is exposure to famine in childhood and economic development in adulthood associated with diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015. Vol. 100, № 12, pp. 4514–4523.

52. Wong L.F., Wilkes J., Korgenski K., Varner M.W., Manuck T.A. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. *BJOG*, 2015. [Epub ahead of print].

53. Woolhouse H., Small R., Miller K., Brown S.J. Frequency of «Time for self» is a significant predictor of postnatal depressive symptoms: results from a prospective pregnancy cohort study. *Birth*, 2016. Vol. 43, № 1, pp. 58–67.

54. Zain N.M., Low W.Y., Othman S. Factors associated with pregnancy among unmarried women in Malaysia. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2015. Vol. 46, № 3, pp. 526–538.

УДК 614.2(470+571)

## РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Луценко Е.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: elen-luce@yandex.ru

## DEVELOPMENT OF MEDICAL INFORMATION TECHNOLOGIES IN THE RUSSIAN FEDERATION

Lutsenko E.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: elen-luce@yandex.ru

**В работе приведены материалы по исследованию вопросов о состоянии информатизации российского здравоохранения. Показана классификация современных медицинских информационных систем. Рассмотрены вопросы, касающиеся создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Исследован вопрос о состоянии информатизации здравоохранения за рубежом. Показаны перспективные направления развития медицинских информационных систем в Российской Федерации.**

Ключевые слова: медицинская информационная система, единое информационное пространство, электронный паспорт здоровья, Единая государственная информационная система в сфере здравоохранения (e-health).

**The article below presents the materials about the state of health care informatization in Russia. Classification of modern medical information systems is shown. The issues regarding formation of a Unified state healthcare information system are discussed. The state of health care informatization abroad is investigated. Promising directions for the development of medical information systems in the Russian Federation are shown.**

Key words: medical information system, single information space, electronic health passport, the unified state healthcare information system (e-health).

### Введение

Основой для прогрессивного развития здравоохранения является введение в практику здравоохранения передовых научных разработок. Одними из важных научных внедрений являются информационно-компьютерные достижения. В связи с чем одной из основных целей, сформулированных в Концепции развития здравоохранения до 2020 года, поставлена информатизация здравоохранения. В основе использования информационных технологий в медицине лежит применение медицинских информационных систем (МИС) различного назначения и отдельных автоматизированных лечебно-диагностических или медицинских комплексов. В каждом ЛПУ имеется то или иное число таких систем и комплексов.

### Современное представление о медицинских информационных системах

Медицинские информационные системы (МИС) – это прикладное специализированное программное обеспечение, предназначенное для решения медицинских задач. Принято считать, что медицинские информационные системы – это программы, применяемые для нужд медицины. Если использовать понятия базовой информатики, то информационная система – это система, в которой присутствуют информационные процессы (хранение, передача, преобразование информации).

Основной задачей МИС является обеспечение оперативного доступа любому специалисту данного учреждения к информации с учетом прав доступа.

Права доступа – совокупность правил, регла-

ментирующих порядок и условия доступа субъекта к объектам информационной системы, информации, носителям, процессам и другим ресурсам, установленных правовыми документами или собственником, владельцем информации. Права доступа определяют набор действий (например, чтение, запись, выполнение), разрешенных для выполнения субъектам, пользователям системы над объектами данных.

МИС имеют классификацию, основанную на иерархическом принципе и многоуровневой структуре здравоохранения:

- базовый уровень – для врачей различного профиля;
- уровень учреждений;
- территориальный уровень;
- государственный уровень.

**Медицинские информационные системы базового уровня** по решаемым задачам делятся на следующие группы:

1. Медицинские компьютерные специализированные комплексы используются в лечебно-диагностическом процессе.
2. Медицинские информационно-справочные системы предназначены для хранения, поиска и выдачи необходимой медицинской профессиональной информации.
3. Автоматизированные системы диагностики заболеваний и прогнозирования результатов их лечения – диагностические программы и интеллектуальные информационные системы различных уровней и назначений. Главная цель этих систем – диагностика патологического состояния и выдача рекомендаций по способам лечения с объяснением результата.

Остановимся несколько подробнее на последней группе.

По способу решения задачи диагностики различают системы с балльным принципом диагностики, вероятностно-статистические и экспертные.

Диагностические компьютерные программы с балльной диагностикой, являющейся известным методом в медицине, несут консультативный характер. Информация по сбору симптомов собирается в диалоговом режиме, из чего формируется База данных и обрабатывается программным модулем обработки и анализа данных, после чего на экран выдается диагностическое сообщение. Современные усовершенствованные балльные методики используются в скрининговых системах.

Вероятностно-статистический метод, который заключается в вычислении вероятностей заболевания, основан на данных статистических исследований. Такие системы также являются консультативными, поскольку решающее слово остается за врачом.

В экспертных системах алгоритм получения диагноза близок к мышлению врача, т.е. они имеют программный логический аппарат, позволяющий сопоставить симптомы с существующим медицинским опытом высококвалифицированных врачей-экспертов, кроме того, способны сделать сложную статистическую обработку клинического материала.

Широкое внедрение компьютерно-диагностических систем позволяет решать одну из основных задач врачебной практики – информационной поддержки процесса оказания первичной медицинской помощи, а также лечебно-диагностического процесса.

*Медицинские информационные системы уровня лечебно-профилактических учреждений* основаны на объединении всех информационных потоков ЛПУ в единую систему и способны обеспечить автоматизацию различных видов деятельности учреждения.

Независимо от разработчиков в основе такие системы состоят из нескольких блоков (подсистем).

Основными из них являются:

Регистрационно-статистическая подсистема – предназначена для ведения электронных расписаний врачей, планирования приемов с записью, получения всех видов статистических данных, необходимых для финансового и экономического анализа.

В функции лабораторной подсистемы входит получение данных из разных источников (анализаторы, проведенные вручную измерения, бумажные документы). Подсистема позволяет обмениваться информацией в режиме реального времени с автоматизированным рабочим местом (АРМ) любого врача.

Формализованная электронная история болезни для стационара или электронная амбулаторная карта для поликлиники представляют собой специализированные базы данных, содержащие сведения о пациенте и полный (в юридическом и медицинском аспектах) набор документов о ходе лечебно-диагностического процесса.

Справочная подсистема предоставляет врачам справочную информацию, касающуюся профессиональной деятельности.

Состав подсистем определяется видом лечебного учреждения (поликлиника, стационар, станция скорой помощи) и производителем данной МИС. В работе любой МИС функционирует политика администрирования. В рамках ее пользователи – работники ЛПУ – наделяются определенными правами, дозволяющими им работу с той или иной информацией.

*Медицинские информационные системы территориального уровня* – программные комплексы, обеспечивающие работу автоматизированных систем управления органов здравоохранения на уровне территории города, области, республики.

Такие МИС подготовлены для выполнения организационных задач, решаемых руководителями территориальных медицинских служб, и для сбора, обработки и получения по территории сводных данных по основным медико-социальным показателям.

К системам территориального уровня относятся компьютерные телекоммуникационные медицинские сети, обеспечивающие создание единого информационного пространства на уровне региона.

В настоящее время разработана и частично реализована концепция единого информационного пространства (ЕИП) лечебно-профилактических учреждений на уровне некоторых регионов, которая в первую очередь имеет в виду возможность получения медицинской информации, касающейся конкретного пациента, независимо от того, в каком учреждении эта информация была введена в информационную систему.

*МИС государственного уровня* предназначены для информационной поддержки служб органов здравоохранения Российской Федерации.

## **Развитие медицинских информационных систем**

Медицинские информационные системы прошли в своем развитии ряд этапов. Впервые использование компьютеров в медицине для создания больнич-

ных информационных систем началось в середине 1950-х годов, с появлением на рынке многофункциональных компьютеров многоцелевого применения. Развитие медицинских информационных систем шло в двух направлениях. Первое – создание интегрированных комплексов, в которых один мощный компьютер (сервер) использован для решения нескольких задач. Например, с использованием ЭВМ УРАЛ-2 проводилась диагностика врожденных пороков сердца и других заболеваний в институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. Второе – создание систем, в которых были реализованы специализированные приложения с помощью самостоятельных компьютеров. Например, для консультации в кардиологических центрах использовались специальные отечественные системы «Волна» и «Салют».

В 70–90-е годы прошлого века основные направления разработки информационных систем были следующие:

- создание программного обеспечения для диагностических (экспертных) систем;
- разработка автоматизированных рабочих мест (АРМ) разных специалистов, т.е. программно-технических комплексов, предназначенных для автоматизации всего технологического процесса врача определенной специальности;
- электронные истории болезни и амбулаторные карты.

В 2000 годы начался новый этап развития информатизации здравоохранения, инициируемый руководством департамента информационных технологий и связи Министерства здравоохранения РФ.

В 2011 году утверждена Концепция создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) (утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28 апреля 2011 г. № 364) [1].

В пункте 2.7. «Концепции развития здравоохранения РФ до 2020 года» говорится: «В целях информационного обеспечения оперативного управления и планирования ресурсов системы здравоохранения, а также повышения доступности и качества медицинской помощи гражданам Российской Федерации должна быть создана государственная информационная система персонифицированного учета оказания медицинской помощи (Система)» [2].

Концепция заложила нормативно-правовую и поэтапную основу дальнейшего развития информатизации здравоохранения. Десятки миллиардов, выделяемые из государственного бюджета финансовых ресурсов, обеспечили развитие инфраструктуры и укрепление материально-технической базы информатизации. Началось зарождение единого информационного пространства отрасли.

В 2013 году в России завершился первый этап создания ЕГИСЗ.

В результате создания ЕГИСЗ:

- тысячи лечебных учреждений получили защищенные сети и доступ к Интернету;
- были разработаны и начали использование автоматизированные рабочие места специалистов различного лечебно-диагностического профиля;
- началось освоение медицинских информационных систем (МИС);
- введены базовые федеральные сервисы: реестр нормативно-справочной информации (НСИ),

электронная регистратура, система ведения интегрированной электронной медицинской карты (ИЭМК), системы анализа хозяйственной деятельности, ведения регистра медработников и паспортов медучреждений.

На 2016–2020 гг. планируется дальнейшее развитие Системы [3]:

- ввод Системы в промышленную эксплуатацию;
- внедрение единой системы идентификации получателей медицинских услуг на основе использования единой социальной карты гражданина;
- создание системы централизованного ведения и актуализации научно-справочной информации, включая справочники, классификаторы, медико-экономические стандарты;
- создание единой федеральной системы сбора и хранения электронных историй болезни на базе национальных стандартов.

На сегодняшний день главная задача государственных и муниципальных медучреждений России в рамках развития создания ЕГИСЗ – внедрение электронных медицинских карт (ЭМК) и взаимодействие МИС лечебных учреждений с региональными и федеральными подсистемами и сервисами ЕГИСЗ, а также программами для многочисленных мониторингов [4, 6].

Важным элементом электронного здравоохранения должен стать электронный паспорт здоровья каждого гражданина. Он представляет собой суммарную информацию о здоровье человека, включающую: 1) демографические данные; 2) сведения о перенесенных и/или имеющихся заболеваниях; 3) биометрические данные; 4) аллергологический и иммунный статус.

### Состояние информатизации здравоохранения за рубежом

За рубежом имеется большой опыт по реализации программы по созданию единого информационного пространства в сферах здравоохранения и социального развития. Например, в Великобритании реализуется программа NHS Connecting for Health. Аналогичные программы выполняются во всех странах Организации экономического сотрудничества и развития (30 стран). В европейских странах реализуется единая программа Европейского Союза e-health. Первоочередные задачи: стандартизация, обеспечение страхового покрытия независимо от нахождения, обработка медицинской информации о пациенте с использованием информационных технологий.

В Канаде внедряется единая информационная система в области здравоохранения. За приоритетные направления работ приняты: создание электронного паспорта здоровья, телемедицина, создание национальных реестров, справочников и классификаторов, системы диагностической визуализации и хранения графической информации.

Аналогичная комплексная программа реализуется в США. Согласно данной программе предусматривается создание сегмента информационной системы в сфере здравоохранения в рамках Электронного Правительства. Приоритетными направлениями работ в настоящий период объявлены: электронный паспорт здоровья (ENR), национальная информационная инфраструктура в интересах здравоохранения, региональные центры медицинской информации (RHIOs), электронный обмен медицинскими данными.

Если сравнивать развитие электронного здравоохранения в странах ЕС, США и Канаде, то там идет опережение России. Сегодня в данных странах полноценно работают клинические информационные системы, взаимодействуя с лабораторными и радиологическими информационными системами. Центральным элементом концепции e-health во многих странах Европы стала интегрированная электронная медкарта (ИЭМК), куда из распределенных баз данных передается информация, оформленная в виде структурированных электронных медицинских документов (СЭМД).

На сегодняшний день обсуждаемыми тенденциями являются: использование облачных технологий и возможностей web-сервисов, дистанционное взаимодействие врача и пациента (TeleHealth) с применением самых разнообразных технических и программных средств: социальные сети, Skype, КПК, интернет-планшеты и т.п. (это рассматривается как мобильное здравоохранение – mHealth).

### **Перспективы развития новых медицинских информационных технологий, современных медицинских программных и аппаратных средств**

В настоящее время продолжается интенсивная работа по созданию и внедрению информационных технологий, которые имеют всесторонние медицинские приложения. К ним можно отнести:

- информационные технологии, направленные на профилактику заболеваний, диагностику и реабилитацию, выбор оптимального метода лечения;
- информационные системы эпидемиологического надзора;
- системы социально-гигиенического мониторинга;
- поисково-справочные системы по разным нозологическим формам заболеваний;
- госпитальные информационные системы;
- интеллектуальные системы тестирования для медицинского персонала;
- системы дистанционного обучения;
- телемедицинские технологии;
- персональные системы мониторинга состояния здоровья на основе микропроцессорных технологий и другие.

### **Заключение**

В 2012 г. ВОЗ и Международный союз электросвязи совместно выпустили Методическое руководство по национальной стратегии в области электронного здравоохранения.

В данном документе генеральный секретарь Международного союза электросвязи Хамадуна Туре пишет, что при населении мира с численностью, недавно перевалившей за 7 миллиардов человек, цифровые системы не только жизненно необходимы, но и просто неизбежны для здравоохранения. «Информационная и коммуникационная технология будет играть ключевую роль в оказании медико-санитарной помощи в будущем как в развивающихся, так и в развитых странах», – говорит Туре.

### **Список литературы**

1. «Об утверждении концепции создания единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Приказ Министерства здра-

воохранения и социального развития РФ от 28 апреля 2011 г. № 364. <http://docs.cntd.ru/document/902276660> (дата обращения 26.09.2016).

2. «Концепции развития системы здравоохранения РФ до 2020 года». <http://www.protown.ru/information/doc/4293.html> (дата обращения 26.09.2016).

3. Глушкова А.В., Максаков В.В. Здравоохранение будущего, электронное здравоохранение // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 3. <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5235.pdf> (дата обращения 27.09.2016).

4. Электронное здравоохранение как фактор повышения качества и доступности медицинского обслуживания населения. (Электронный ресурс) <http://www.dompressy.ru/by/2014/11/20/> (дата обращения 26.09.2016).

5. Шихмагомедова А.М. К вопросу об информатизации здравоохранения в России. V Международная студенческая электронная научная конференция «Студенческий научный форум», 15 февраля – 31 марта 2013 г. <http://www.scienceforum.ru/2013/28/2471> (дата обращения 26.09.2016).

6. Куракова Н.А. Информатизации здравоохранения как инструмент создания «саморегулируемой системы организации медицинской помощи» // Врач и информационные технологии. № 2. 2009. С. 15.

### **References**

1. «*Ob utverzhdenii kontseptsii sozdaniya edinoj gosudarstvennoj informatsionnoj sistemy v sfere zdavookhraneniya*». [«On approval of the concept of creating a unified state information system in healthcare». Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation from April 28, 2011, № 364]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902276660> (accessed 26.09.2016).

2. «*Kontseptsii razvitiya sistemy zdavookhraneniya RF do 2020 goda*». [«The concept of health development of Russia until 2020»]. Available at: <http://www.protown.ru/information/doc/4293.html> (accessed 26.09.2016).

3. Glushkova A.V., Maksakov V.V. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*, 2015, № 3. Available at: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5235.pdf> (accessed 27.09.2016).

4. *Elektronnoe zdavookhranenie kak faktor povysheniya kachestva i dostupnosti meditsinskogo obsluzhivaniya naseleniya*. [E-health as a factor of improving the quality and accessibility of health services]. Available at: <http://www.dompressy.ru/by/2014/11/20/> (accessed 26.09.2016).

5. Shikmagomedova A.M. *K voprosu ob informatizatsii zdavookhraneniya v Rossii. V Mezhdunarodnaya studencheskaya elektronnaya nauchnaya konferentsiya «Studencheskiy nauchnyi forum»*. [To the question of healthcare Informatization in Russia. The V international student's electronic scientific conference «Student scientific forum», 15.02.2013 – 31.03.2013]. Available at: <http://www.scienceforum.ru/2013/28/2471> (accessed 26.09.2016).

6. Kurakova N.A. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*, № 2, 2009, p. 15.

## СИСТЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>Сунгурова Е.А., <sup>2</sup>Чиркова И.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: sungurova0208@mail.ru

<sup>2</sup>ООО «Афло-центр», г. Киров, Россия (610020, Киров, ул. Володарского, 60), e-mail: malenkaya\_busenitsa@mail.ru

## SYSTEM OF THE ASSESSMENT OF QUALITY MEDICAL CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Sungurova E.A., <sup>2</sup>Chirkova I.A.

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: sungurova0208@mail.ru

<sup>2</sup>LLC Aflo-center, Kirov, Russia (610020, Kirov, Volodarskogo Street, 60), e-mail: malenkaya\_busenitsa@mail.ru

**В статье представлен анализ законодательных и нормативных требований к качеству оказания медицинской помощи, действующих в настоящее время, а также тех, которые вступят в силу с 1 июля 2017 года, перечислены критерии оценки качества, их структура и показатели оценки. При этом проанализирована информативность официальной интерактивной анкеты оценки пациентами качества оказания бесплатной медицинской помощи в амбулаторных условиях. Информация в таком виде дает целостное описание системы, определенной Министерством здравоохранения РФ, для оценки качества медицинской помощи.**

Ключевые слова: качество медицинской помощи, медицинские услуги, критерии оценки качества.

**The analysis of legislative and standard demands to quality of delivery of health care acting now, and also that which will come into force since July 1, 2017 is presented in article, criteria for evaluation of quality, their structure and indicators of an assessment are listed. At the same time informational content of the official interactive questionnaire of an assessment by patients of quality of rendering a free medical care in out-patient conditions is analyzed. Information in such look gives the integrated description of the system determined by the Ministry of Health of the Russian Federation for an assessment of quality of a medical care.**

Key words: quality of a medical care, medical services, criteria for evaluation of quality.

На XVIII Апрельской международной научной конференции по проблемам развития экономики и общества в ВШЭ, прошедшей в 2017 г., первый заместитель министра здравоохранения Игорь Николаевич Каграманян подчеркнул: «Минздрав России ведет последовательную работу по повышению доступности и качества медицинской помощи». При этом, как отмечает И.Н. Каграманян, Минздрав выделяет пять приоритетных направлений, и одно из них – «внедрение на всей территории страны единых требований к качеству медицинской помощи и создание системы управления качеством». Медицинские услуги являются специфическими услугами, и конкуренция происходит на рынке не только услуг, но и качества этих услуг, поэтому оказание медицинской помощи в медицинских организациях обязано соответствовать определенным требованиям.

Согласно ст. 2 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ от 21.09.2011 медицинская помощь (п. 3, ст. 2) – это комплекс мероприятий, направленных на поддержание и (или) восстановление здоровья и включающих в себя предоставление медицинских услуг, а качество медицинской помощи (п. 21, ст. 2) – это совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. На основании данного закона установлены основные принципы охраны

здоровья в России, шестым из которых является принцип «доступности и качества медицинской помощи».

С 1 июля 2017 г. вступает в силу приказ Минздрава России от 15.07.2016 № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Данный документ заменит действующий на сегодняшний день приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 июля 2015 г. № 422ан. В новом приказе перечислены следующие критерии оценки качества медицинской помощи:

- оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях;
- оказания медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара;
- при некоторых инфекционных и паразитарных болезнях;
- при болезнях крови, кроветворных органов и отдельных нарушениях, вовлекающих иммунный механизм;
- при болезнях эндокринной системы, расстройствах органов пищеварения и нарушениях обмена веществ;
- при болезнях глаза и его придаточного аппарата;
- при болезнях уха и сосцевидного отростка;
- при болезнях системы кровообращения;
- при болезнях органов дыхания;
- при заболеваниях органов пищеварения, в том числе при болезнях полости рта, слюнных желез и челюстей (за исключением зубного протезирования);

- при болезнях кожи и подкожной клетчатки;
- при болезнях мочеполовой системы;
- при беременности, родах и в послеродовом периоде;
- при симптомах, признаках и отклонениях от нормы, выявленных при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированных в других рубриках;
- при травмах, отравлениях и некоторых других последствиях воздействия внешних причин [2].

Структура критериев оценки качества по группам базируется на основе п. 21, ст. 2 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ и должна включать три основных платформы:

- своевременность оказания медицинской помощи;
- правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации;
- степень достижения запланированного результата [1].

В зависимости от исполнения критерии оцениваются только в двух вариантах – «да» или «нет». Эта методика достаточно проста в применении. Но оценить полноту и информативность такого подхода к оценке качества медицинской помощи и обоснованность критериев с клинической точки зрения можно только после применения на практике этих критериев и их оценки.

В ч. 1 ст. 64 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323-ФЗ указано, что цель экспертизы качества медицинской помощи – выявление нарушений при оказании медицинской помощи, в том числе оценка своевременности ее оказания, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата. Медицинские организации и контролирующие органы проводят экспертизу качества медицинской помощи на основе критериев, установленных на федеральном уровне. При оценке качества медицинских услуг, согласно ст. 5 п. 4 № 256-ФЗ, используются следующие показатели:

- открытость и доступность информации о медицинской организации;
- комфортность условий предоставления медицинских услуг и доступность их получения;
- время ожидания предоставления медицинской услуги;
- доброжелательность, вежливость, компетентность работников медицинской организации;
- удовлетворенность оказанными услугами.

Федеральным законом № 256 от 21.07.2014 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования» введен в № 323-ФЗ пункт 20 «Создание условий для организации проведения независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями». Цель этой оценки – информирование граждан о качестве оказания услуг медицинскими организациями и повышение качества деятельности медицинских организаций. Согласно статье данного закона независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями не может осуществляться в целях контроля качества и безопасности как медицинской деятельности, так и качества медицинской помощи, а только в целях оценки.

На сегодняшний день на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также всех органов государственной власти в сфере охраны здоровья и всех медицинских организаций, участвующих в реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, для независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями предлагается интерактивная анкета [4]. Какие вопросы этой анкеты соответствуют показателям качества ст. 5 п. 4 № 256-ФЗ и насколько эта анкета дает полную информацию о качестве оказания медицинской услуги, проанализировано в таблице 1.

Таблица 1

**Анализ информативности интерактивной анкеты для независимой оценки качества оказания услуг медицинскими организациями в амбулаторных условиях**

№ п/п	Показатели оценки качества медицинских услуг (ст. 5 п. 4 № 256-ФЗ)	Вопросы интерактивной анкеты [4], соответствующие показателям качества ст. 5 п. 4 № 256-ФЗ	Информативность вопросов интерактивной анкеты для анализа качества медицинской помощи
1	Открытость и доступность информации о медицинской организации	№ 8. При обращении в медицинскую организацию Вы обращались к информации, размещенной в помещениях медицинской организации (стенды, инфоматы и др.)? № 9. Перед обращением в медицинскую организацию Вы заходили на официальный сайт медицинской организации?	Данные вопросы позволяют объективно оценить наличие информации о медицинской организации. Вся необходимая информация в полном объеме должна быть представлена в самом медицинском учреждении и на официальном сайте медицинской организации. Кроме того, информация должна быть изложена простым, понятным для пациентов языком.
2	Комфортность условий предоставления медицинских услуг и доступность их получения	№ 6. При первом обращении в медицинскую организацию Вы сразу записались на прием к врачу? № 10. Вы удовлетворены условиями пребывания в медицинской организации?	Данные вопросы позволяют выявить и объективно оценить причины недоступности медицинских услуг для пациентов, что помогает в устранении данных проблем. Также они помогают в устранении технических проблем и проблем дискомфорта при посещении медицинского учреждения пациентами, что помогает повысить уровень удовлетворенности при получении данных услуг в будущем.

3	Время ожидания предоставления медицинской услуги	<p>№ 5. Время ожидания приема у врача, к которому Вы записались, с момента записи на прием?</p> <p>№ 7. Врач Вас принял во время, установленное по записи?</p> <p>№ 12. Вы ожидали проведения диагностического исследования (инструментального, лабораторного) с момента получения направления на диагностическое исследование?</p> <p>№ 13. Вы ожидали проведения диагностического исследования (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ангиография) с момента получения направления на диагностическое исследование?</p>	<p>Данные вопросы позволяют объективно оценить наполнение медицинской организации всем необходимым для своевременного оказания медицинской помощи (медицинский персонал, медицинское оборудование, техническая оснащенность и др.), а также отследить рациональность использования ресурсов медицинской организации.</p>
4	Доброжелательность, вежливость, компетентность работников медицинской организации	<p>№ 2. Вы удовлетворены обслуживанием (доброжелательность, вежливость)?</p> <p>№ 3. Удовлетворены ли Вы компетентностью врача?</p>	<p>Данные вопросы имеют субъективный характер. Ожидание от уровня обслуживания может быть разным у разных групп населения. Кроме того, пациенты не могут самостоятельно оценить компетентность лечащего врача, так как не обладают необходимой квалификацией. Оценку компетентности может проводить только эксперт, что затрудняет анализ результатов по данному критерию.</p>
5	Удовлетворенность оказанными услугами	<p>№ 14. Вы удовлетворены оказанными услугами в этой медицинской организации?</p>	<p>Удовлетворенность оказанной услугой оценивается только по одному вопросу с закрытыми вариантами ответа (да или нет) и не предполагает более развернутых ответов, что может привести к искажению результатов, если у пациента свой вариант ответа, но он не смог его указать.</p>

Создаваемая в России с 2011 г. система оценки качества медицинской помощи находится на стадии формирования и требует включения медицинских организаций в апробации как самих критериев, так и предложенной системы их оценки.

### Список литературы

1. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федер. закон Рос. Федерации от 21.09.2011 № 323-ФЗ: принят Гос. Думой. 1 ноября 2011 г.: одобрен Советом Федерации 9 ноября 2011 г. [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895) (дата обращения: 12.05.2017).

2. О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам проведения независимой оценки качества оказания услуг организациями в сфере культуры, социального обслуживания, охраны здоровья и образования: Федер. закон Рос. Федерации от 21 июля 2014 № 256-ФЗ: принят Гос. Думой 4 июля 2014 г.: одобрен Советом Федерации 9 июля 2014 г. [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_165899/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_165899/) (дата обращения: 12.05.2017).

3. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 15.07.2016 № 520н: Зарегистрировано в Минюсте России 08.08.2016 № 43170 [Электронный ресурс]: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203333/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203333/) (дата обращения 07.04.2017).

4. Независимая оценка качества оказания услуг медицинскими организациями [Электронный ресурс]: Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/supervision/format> (дата обращения 07.04.2017).

### References

1. *Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii: Feder. zakon Ross. Federatsii ot 21.09.2011 № 323* [On the basis of health protection in the Russian Federation: Feder. law Ross. Federation dated 21.09.2011 № 323-FZ; adopted by the State. Duma. November 1, 2011: the Federation Council approved November 9, 2011] Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895) (accessed: 12.05.2017).

2. *O vnesenii izmeneniy v otdel'nye zakonodatel'nye akty Rossiyskoy Federatsii po voprosam provedeniya nezavisimoy otsenki kachestva okazaniya uslug organizatsiyami v sfere kul'tury, sotsial'nogo obsluzhivaniya, okhrany zdorov'ya i obrazovaniya: Feder. zakon Ros. Federatsii ot 21 iyulya 2014 № 256* [On amendments to certain legislative acts of the Russian Federation for carrying out independent evaluation of service delivery organizations in the sphere of culture, social services, health and education: Feder. the law Grew. Federation of 21 July 2014 № 256-FZ: adopted by the State. Duma on July 4, 2014: approved by the Federation Council on July 9, 2014]. Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_165899/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_165899/) (accessed: 12.05.2017).

3. *Ob utverzhdenii kriteriev otsenki kachestva meditsinskoy pomoshchi: Prikaz Minzdrava Rossii ot 15.07.2016 № 520n*. [About approval of criteria for evaluating the quality of medical care: Order of Ministry of health of Russia from 15.07.2016 № 520n: Registered in Ministry of justice of Russia 08.08.2016 № 43170] Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_203333/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203333/) (accessed 07.04.2017).

4. *Nezavisimaya otsenka kachestva okazaniya uslug meditsinskimi organizatsiyami* [Independent evaluation of the quality of services in medical organizations. The Ministry of health of the Russian Federation. Available at: URL: <https://www.rosminzdrav.ru/open/supervision/format> (accessed 07.04.2017).

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ СИНДРОМА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ У МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР РАЗЛИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗАЦИИ

Частоедова И.А., Мухачева Е.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf17@kirov.ru

## A COMPARATIVE ANALYSIS OF EMOTIONAL BURNOUT SYNDROME MANIFESTATIONS AMONG MEDICAL NURSES OF VARIOUS SPECIALISATIONS

Chastoedova I.A., Muhacheva E.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf17@kirov.ru

Проведен сравнительный анализ проявлений синдрома эмоционального выгорания у 157 медицинских сестер в зависимости от профиля и специализации. Возраст обследованных составил от 23 до 49 лет (средний возраст – 29,7±0,9 года), стаж работы по профилю от 1,5 лет до 25 лет (средний стаж – 8,9±0,5 года). С помощью опросника В.В. Бойко получены данные, свидетельствующие о достаточной распространенности выгорания у медицинских сестер. Выявлено, что третья стадия – «истощение» – обнаруживается у 21% обследованных специалистов. Установлено, что выгорание одинаково часто встречается как у медицинских работников со стажем, так и у молодых сотрудников. Ведущими симптомами в структуре синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер стали: «редукция профессиональных обязанностей», «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование», «переживание психотравмирующих обстоятельств» и «эмоциональный дефицит». Установлены некоторые различия в качественных и количественных характеристиках проявлений синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер различных профилей и специализации. Самый высокий средний показатель фазы истощения зарегистрирован у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии. При анализе средних показателей симптомов фазы истощения было выявлено, что самые высокие средние показатели по симптомам «эмоциональная отстраненность» и «деперсонализация» также отмечались у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, профиль и специализация медицинских сестер.

A comparative analysis of emotional burnout syndrome manifestations has been performed among 157 medical nurses as to the profile and specialization. The age of subjects ranged from 23 to 49 years (average age – 29,7±0,9 years), work experience on the profile from 1,5 to 25 years (the average length is 8,9±0,5 years). With the help of the questionnaire by V.V. Boyko evidence of burnout among medical nurses as common enough has been proved. It was revealed the third stage «exhaustion» in 21% of the participants. Burnout was established equally common both in experienced and younger health care workers. The main symptoms within the syndrome of emotional burnout among medical nurses were found out the following: «reduction of professional duties», «inadequate selective emotional response», «the experience of traumatic circumstances» and «emotional deficit». Some differences in qualitative and quantitative characteristics in the manifestations of emotional burnout syndrome among nurses of different profiles and specializations have been determined. The highest average level of exhaustion was registered in nurses working in intensive care units. The analysis of the averages of the exhaustion phase it was found that the highest average levels of such symptoms as «emotional detachment» and «depersonalization» were also noted in nurses of intensive care units.

Key words: syndrome of emotional burnout, profile and specialization of medical nurses.

### Введение

В коммуникативных профессиях, где деятельность включает постоянный контакт с людьми и большую эмоциональную насыщенность, условия работы нередко становятся причиной возникновения синдрома эмоционального выгорания. Синдром эмоционального выгорания – это неблагоприятная реакция на рабочие стрессы, включающая в себя психологические, психофизиологические и поведенческие компоненты. По мере того как усугубляются последствия рабочих стрессов, истощаются моральные и физические силы человека, он становится менее

энергичным, ухудшается его здоровье. Истощение ведет к уменьшению контактов с окружающими, а это, в свою очередь, – к обостренному переживанию одиночества. У «сгоревших» на работе людей снижается трудовая мотивация, развивается безразличие к работе, ухудшаются качество и производительность труда [2]. Опасность синдрома выгорания заключается в том, что ему свойственно изо дня в день прогрессировать. Затормозить этот процесс бывает крайне сложно [4].

Одно из первых мест среди специальностей, подверженных высокому риску возникновения синдрома эмоционального выгорания, занимает профессия ме-

дицинской сестры. Короткая социальная дистанция «медицинская сестра – пациент» обуславливает сильное влияние как объективных, так и субъективных факторов, вызывает нарастающее чувство неудовлетворенности, способствует накоплению усталости [3].

Этиология синдрома выгорания является многомерной, так как исследования показали влияние психологических, социальных, образовательных и финансовых факторов в его появлении [8]. Анализ проблемы профессионального выгорания показывает, что основные усилия исследователей направлены на выявление факторов, его вызывающих. Традиционно они подразделяются на две основные группы: особенности профессиональной деятельности и индивидуальные характеристики самого профессионала [10].

Многие исследователи отмечают связь проявлений синдрома эмоционального выгорания с возрастом специалиста. Так, было установлено, что большинство сотрудников, имеющих стаж работы больше 5 лет, уязвимы к синдрому эмоционального выгорания [5, 6]. Однако было доказано, что выгоранию были подвержены не только специалисты со стажем, но и молодежь, недавно начавшая свою трудовую деятельность [9]. Имеются данные, подтверждающие важную роль в развитии профессионального выгорания личностных особенностей специалистов [3].

Симптомы выгорания могут иметь свои особенности и отличаться количественно и содержательно в зависимости от особенностей содержания и условий профессиональной деятельности медицинских работников различных профилей и специализаций [1]. Среди медицинских специальностей наиболее стрессогенной является работа в отделениях анестезиологии-реанимации, где часто встречаются нозологии с высоким процентом тяжелых состояний и высокой летальностью [4]. Достаточно часто проявления синдрома эмоционального выгорания отмечаются у медицинских сестер психиатрических стационаров [7].

Цель исследования: провести сравнительный анализ проявлений синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер различной специализации.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 157 медицинских сестер, обучавшихся по направлению подготовки «Сестринское дело» в Кировской государственной медицинской академии в 2009–2014 гг. Возраст обследованных составил от 23 до 49 лет (средний возраст –  $29,7 \pm 0,9$  года), стаж работы по профилю от 1,5 лет до 25 лет (средний стаж –  $8,9 \pm 0,5$  года). Выборка сплошная, репрезентативная. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием ис-

следования, получено информированное согласие на него.

Формирование синдрома эмоционального выгорания изучалось с помощью опросника В.В. Бойко. Данная методика выявляет как наличие выгорания, так и степень эмоционального выгорания, под которым автор понимал выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия. Автор выделяет три фазы: «напряжение», «резистенция», «истощение» и 12 симптомов, характеризующих эти фазы. Показатель выраженности каждого симптома колеблется в пределах от 0 до 30 баллов: 9 и менее баллов – несложившийся симптом, 10–15 баллов – складывающийся симптом, 16 и более баллов – сложившийся симптом. Симптомы с показателями 20 и более баллов относятся к доминирующим в фазе или во всем синдроме эмоционального выгорания.

Анализ результатов исследования проводился с помощью статистического пакета «STATISTICA Advanced 10 for Windows Ru» (лицензионный номер 136-394-673). Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка (для выборок до 50 наблюдений). Результаты описательной статистики для данных, подчиняющихся закону нормального распределения или имеющих распределение, близкое к нормальному, представлялись в виде средней арифметической ( $M$ ) и стандартной ошибки средней ( $\pm m$ ). Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, – в виде медианы ( $Me$ ), первого и третьего ( $Q1$  и  $Q3$ ) квартилей. В случае нормального распределения для сравнения двух независимых выборок применяли  $t$ -критерий Стьюдента, в случае отличного от нормального распределения – непараметрический критерий Манна-Уитни (при малом объеме выборок). Для изучения частоты встречаемости применяли критерий хи-квадрат. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки 5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и их обсуждение

Изучая выраженность фаз синдрома эмоционального выгорания, можно заключить, что фаза резистентности сформирована у 44% опрошенных, фаза истощения – у 21% (табл. 1). Ведущими симптомами в синдроме эмоционального выгорания стали: «редукция профессиональных обязанностей» (у 60% обследованных), «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование» (у 53%), «переживание психотравмирующих обстоятельств» (у 38%) и «эмоциональный дефицит» (у 35%).

Таблица 1

Процентное распределение испытуемых по выраженности фаз СЭВ

Фазы СЭВ	не сформировалась		в стадии формирования		сформировалась	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фаза напряжения	94	60	46	29	17	11
Фаза резистентности	29	18	59	38	69	44
Фаза истощения	72	46	52	33	33	21

Исследовались различия в выраженности симптомов эмоционального выгорания в зависимости от стажа работы. Были выделены следующие группы сотрудников: первая – со стажем работы до 5 лет, вто-

рая – со стажем работы от 5 до 10 лет, третья – со стажем свыше 10 лет. Учитывая стаж работы, можно отметить, что достоверные различия ( $p = 0,037$ ) между группами выявлены только по такому симптому,

как «тревога и депрессия» – у медицинских сестер со стажем более 10 лет средний показатель в 1,5 раза ниже ( $6,5 \pm 1,0$  балла), чем в первой группе со стажем до 5 лет ( $10,2 \pm 1,4$  балла).

Для выявления особенностей проявления синдрома эмоционального выгорания все обследованные были распределены на 7 групп в зависимости от их профиля и специализации: 1 группа (n=20) – палатные медицинские сестры отделений хирургии, 2 группа (n=17) – палатные медицинские сестры отделений терапевтического профиля стационаров (кардиологического, пульмонологического, гастроэнтерологического), 3 группа (n=20) – участковые медицинские сестры поликлиники для взрослых, 4 группа (n=12) – участковые медицинские сестры

детской поликлиники, 5 группа (n=29) – медицинские сестры отделений реанимации и интенсивной терапии, 6 группа (n=17) – медицинские сестры (акушерки), 7 группа (n=28) – медицинские сестры отделений диагностики (лабораторий, функциональной диагностики, рентгенологических кабинетов). Результаты исследования показали различную распространенность сформировавшихся фаз синдрома эмоционального выгорания среди средних медицинских работников в зависимости от их профиля и специализации. Кроме того, по-разному оказались выражены компоненты психического выгорания в его структуре. Результаты первичной обработки полученных данных представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Распространенность сформировавшихся фаз синдрома эмоционального выгорания среди медицинских сестер различной специализации (в процентах)**

Группа, специализация и профиль	n	Фаза напряжения		Фаза резистентности		Фаза истощения	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Хирургия, стационар	20	3	15	8	40	2	10
2. Терапия, стационар	17	1	6	9	53	6	35
3. Участковые м/с, взрослая поликлиника	21	2	10	11	52	5	24
4. Участковые м/с, детская поликлиника	11	0	0	5	45	2	18
5. Отделение реанимации и интенсивной терапии	29	6	21	14	48	10	35
6. Акушерки (отделение акушерства и гинекологии)	17	0	0	6	35	0	0
7. М/с отделений диагностики	28	4	14	11	39	7	25

Как видно из таблицы, чаще всего сформировавшиеся фазы синдрома эмоционального выгорания встречаются у представителей отделений терапии стационара, отделений реанимации и интенсивной терапии, участковых медсестер взрослой поликлиники. Меньшее количество «выгоревших» медсестер выявлено среди акушерок и медицинских сестер отделений диагностики. Достоверных различий по частоте встречаемости сформированных фаз синдрома эмоционального выгорания с применением критерия хи-квадрат не обнаружено.

Далее нами был проведен сравнительный анализ средних показателей выраженности фаз синдрома эмоционального выгорания у медицинских

сестер в зависимости от их профиля и специализации.

Как видно из рисунка 1, выраженность фаз эмоционального выгорания зависит от профиля и специализации медицинских сестер. Самый высокий средний показатель фазы истощения зарегистрирован у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии (5 группа), который достоверно выше ( $p=0,005$ ), чем у хирургических медицинских сестер (1 группа). Также достоверно выше ( $p=0,034$ ) этот показатель и у участковых медицинских сестер детской поликлиники в сравнении с 1 группой. Достоверных отличий по средним показателям фазы напряжения и резистентности в исследуемых группах не выявлено.

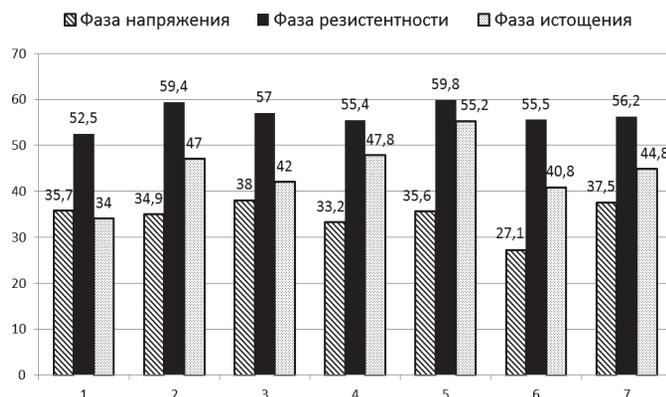


Рис. 1. Средние показатели фаз синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер в зависимости от профиля и специализации

Оценивая степень выраженности симптомов фазы истощения у исследуемых групп, можно сделать выводы о том, что самый высокий средний показатель по симптому «эмоциональная отстраненность» выявлен у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии ( $16,3 \pm 1,5$  балла), что достоверно выше аналогичных показателей других групп (рис. 2). Самый низкий показатель по симптому «эмоциональная отстраненность» зарегистрирован у участковых медицинских сестер поликлиники для взрослых. Симптом «эмоциональная отстраненность» проявляется как почти полное исключение эмоций из сферы профессиональной деятельности. Реагирование без чувств и эмоций – наиболее яркий симптом выгорания. Он свидетельствует

о профессиональной деформации личности и наносит ущерб субъекту общения.

Также у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии отмечается самый высокий показатель по симптому «деперсонализация» ( $14,6 \pm 2,7$  балла), что достоверно выше ( $p=0,049$ ), чем у палатных медицинских сестер отделений хирургии ( $7,7 \pm 1,2$  балла), у которых этот показатель самый низкий из всех обследованных групп. Симптом личностной отстраненности, или деперсонализации, проявляется не только на работе, но и вне сферы профессиональной деятельности. Возникает антигуманистический настрой. Личность утверждает, что работа с людьми не интересна, не доставляет удовольствия, не представляет социальной ценности.

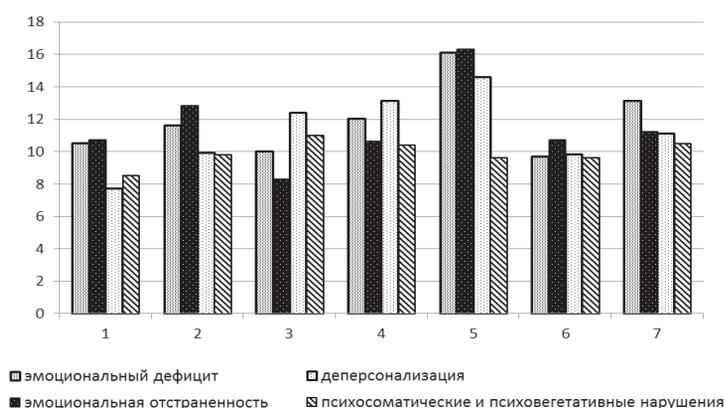


Рис. 2. Средние показатели выраженности симптомов синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер в зависимости от профиля и специализации

Как отмечают Бутенко Т.В. и Саблина Т.А., достаточно сложно однозначно предсказать вероятность развития выгорания в той или иной группе работников из-за широкого многообразия детерминирующих его причин. Поэтому в каждом отдельном случае необходимо учитывать комплекс организационных факторов, воздействующих на персонал, с целью создания условий, препятствующих развитию данной деформации [1]. Психокоррекционные программы для специалистов среднего медицинского звена должны быть направлены на восстановление процессов самопонимания в коммуникации как важного критерия профилактики синдрома эмоционального выгорания [9].

## Выводы

1. Проявления эмоционального выгорания в фазе истощения выявлены у 21% обследуемых медицинских сестер.

2. Ведущими симптомами в синдроме эмоционального выгорания стали: «редукция профессиональных обязанностей», «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование», «переживание психотравмирующих обстоятельств» и «эмоциональный дефицит».

3. Выгоранию подвержены не только специалисты со стажем, но и медицинские сестры, недавно начавшие свою трудовую деятельность (стаж работы до 5 лет).

4. Установлены некоторые различия в качественных и количественных характеристиках проявлений синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер различных профилей и специ-

ализации. Самый высокий средний показатель фазы истощения и таких симптомов этой фазы, как «эмоциональная отстраненность» и «деперсонализация», зарегистрирован у медицинских сестер отделений реанимации и интенсивной терапии.

## Список литературы

1. Бутенко Т.В., Саблина Т.А. Профессиональное выгорание медицинских сестер различной специализации // Молодой ученый. 2010. № 10. С. 323–327.
2. Водопьянова Н.Е., Старченков Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. 2-е изд. СПб.: Питер, 2008. 336 с.
3. Гафарова Н.В., Баранская Л.Т. Проблема синдрома профессионального выгорания в практике подготовки медицинских работников среднего звена // Образование и наука. 2009. № 4 (61). С. 65–71.
4. Засеева И.В., Татров А.С. Сравнительный анализ синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер отделения анестезиологии и реанимации в условиях региона // Фундаментальные исследования. 2013. № 6–1. С. 184–188.
5. Лазарева Е.Ю., Николаев Е.Л. Психологические особенности эмоционального выгорания у среднего медицинского персонала психиатрического учреждения // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2013. № 9. С. 69–78.
6. Лазарева Л.А., Коннова Т.В., Мунтян И.А. и др. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медицинских сестер // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. Том 16. № 5 (4). С. 1514–1516.

7. Петрова Е.В., Семенова Н.В., Алехин А.Н. Закономерности развития и особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер психиатрических учреждений // Вестник ТПГУ (TSPU Bulletin). 2011. № 12 (114). С. 194–198.

8. Пронин С.В., Чухрова М.Г., Заварзина Л.Ф. Анализ факторов, влияющих на синдром эмоционального выгорания у среднего медперсонала крупной городской больницы // Мир науки, культуры, образования. 2013. № 3 (40). С. 395–399.

9. Таткина Е.Г. Особенности ранней психопрофилактики эмоционального выгорания у медицинских сестер: автореф. дис. ... канд. псих. наук. Томск, 2010. 25 с.

10. Maslach C. Burnout. The Cost of Caring. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1982.

#### References

1. Butenko T.V., Sablina T.A. *Molodoi uchenyi*, 2010, № 10, pp. 323–327.

2. Vodop'yanova N.E., Starchenkov E.S. *Sindrom vygoraniya: diagnostika i profilaktika. 2-e izd.*

[The burnout syndrome: diagnostics and prevention]. St-Petersburg: Piter, 2008, 336 p.

3. Gafarova N.V., Baranskaya L.T. *Obrazovanie i nauka*, 2009, № 4 (61), pp. 65–71.

4. Zaseeva I.V., Tatrov A.S. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, № 6–1, pp.184–188.

5. Lazareva E.Yu., Nikolaev E.L. *Vestnik psikiatrii i psikhologii Chuvashii*, 2013, № 9, pp. 69–78.

6. Lazareva L.A., Konnova T.V., Muntyan I.A. et al. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2014, vol. 16, № 5 (4), pp. 1514–1516.

7. Petrova E.V., Semenova N.V., Alekhin A.N. *Vestnik TPGU (TSPU Bulletin)*, 2011, № 12 (114), pp. 194–198.

8. Pronin S.V., Chukhrova M.G., Zavarzina L.F. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*, 2013, № 3 (40), pp. 395–399.

9. Tatkina E.G. *Osobennosti rannei psikhoprofilaktiki emotsional'nogo vygoraniya u meditsinskikh sester* [Features of early psychological prevention of emotional burnout among nurses] (PD Thesis), Tomsk, 2010, 25 p.

10. Maslach C. Burnout. The Cost of Caring. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1982.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 159.9.07, 616.8-089

### ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТА НА ЭТАПЕ РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ

*Синбухова Е.В., Кравчук А.Д., Чобулов С.А.*

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия (125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16), e-mail: ESinbukhova@nsi.ru

### EMOTIONAL STATE OF THE PATIENT AT THE STAGE OF RECONSTRUCTIVE SURGERY

*Sinbukhova E.V., Kravchuk A.D., Chobulov S.A.*

Neurosurgery National Research Institute named after academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia (125047, Moscow, 4th Tverskaya-Yamskaya Street, 16), e-mail: ESinbukhova@nsi.ru

На клиническое течение и возможные последствия черепно-мозговой травмы оказывают влияние различные факторы: «...сила травмирующего воздействия, возрастные и преморбидные, в том числе генетические факторы, а также выраженность вторичных патофизиологических реакций, адекватность и своевременность лечебных мероприятий» (Потапов А.А., Гайтур Э.И.). Непосредственно травма, а также наличие видимого дефекта черепа способствуют возникновению у пациентов высокой тревожности, депрессии, агрессивного поведения, наличию апатии, эмоционального безразличия, влияющих на восстановление и качество жизни пациентов. Изучение и коррекция психоэмоционального состояния пациентов является неотъемлемым условием психологической реабилитации. На этапе реконструктивной хирургии под воздействием метода арт-терапии возможна стабилизация эмоционального состояния пациентов.

Ключевые слова: эмоциональное состояние, реконструктивная хирургия, ЧМТ, метод арт-терапии.

The clinical course and possible consequences of craniocerebral trauma are influenced by various factors: «... strength of traumatic effects, the patient's age, premorbid, including genetic factors, as well as severity of secondary pathophysiological reactions, adequacy and timeliness of therapeutic measures» (Potapov A.A., Gaytur E.I.). Trauma itself, as well as a visible defect of the skull, contribute to anxiety, depression, aggressive behavior, apathy, emotional indifference in patients, affecting their recovery and life quality. The study and improvement of patients' psychoemotional state is essential to psychological rehabilitation. The use of art therapy at the stage of reconstructive surgery makes it possible to improve the patients' emotional state.

Key words: emotional state, reconstructive surgery, TBI, method of art therapy.

#### Введение

Несмотря на свою долгую историю, проблема целостности черепа после вдавленных переломов, декомпрессивной трепанации, огнестрельных ранений, а также патологических процессов по-прежнему актуальна. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Захарова Н.Е., Яковлев С.Б. отмечают, что «количество пострадавших с костными дефектами (КД) постоянно увеличивается в связи с ростом тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и хирургической активностью, расширением показаний к декомпрессивной трепанации...» [4]. Феномен клинических проявлений открытого черепа F.C. Gant и N.C. Norcross как синдром «трепанированных» включает в себя головные боли, жалобы на боязнь повреждения мозга, чувство неполноценности, косметические проблемы. Исследования *Jorge R., Robinson R.G., Ricardo E. Jorge, David B. Arciniegas* показали, что черепно-мозговая травма и осложнения, возникающие после нее, являются одной из ведущих причин эмоциональных нарушений, оказывающих крайне

негативное воздействие на процесс восстановления пациентов [10, 13]. Реконструктивная хирургия при дефектах черепа приводит к положительным изменениям ликворо- и гемодинамики и является необходимой для реабилитации больных с ЧМТ, обеспечивая не только герметизацию черепа и устранение косметического дефекта, но и как следствие улучшение эмоционального состояния пациентов, что позволяет им вернуться к социально активной жизни [4].

Нарушения эмоционального состояния у пациентов с локальными поражениями мозга также исследуются учеными, распределяя в результате исследования пациентов соотносимо с локализацией поражения. Показано, что депрессия, тревожность, агрессивность могут развиваться и длительно сохраняться у пациентов, перенесших ЧМТ. Многие исследователи отмечают, что такие эмоциональные нарушения, как апатия, дисфория, эйфория, депрессия, тревожность, являются наиболее частыми общими последствиями ЧМТ, влияющими на восстановление и качество жизни пациентов (по *Osborn A.J., Mathias J.L., Fairweather-Schmidt A.K.*) [12]. На выраженность эмоциональных

состояний после ЧМТ оказывают влияние не только степень самой травмы, ее локализация, но и предшествующие травме факторы: предыдущий психиатрический анамнез, наличие депрессивных расстройств, адаптивность человека в социальной среде (Ricardo E. Jorge, David B. Arciniegas) [13], возраст, социализированность и социальная среда, личностные особенности, анамнез перенесенных заболеваний, восприятие своей болезни (Лурия Р.А.) [5].

Эмоциональные состояния, претерпевая изменения вследствие ЧМТ, могут являться активаторами различных психологических процессов либо тормозить деятельность, влиять как на переоценку значимости, так и недооценку или отрицание своего соматического и психологического страдания, являться следствием формирования психопатологических синдромов, которые «в той или иной степени формируются у большинства больных, перенесших ЧМТ... Страх, навязчивые мысли, действия... депрессивные и паранойяльные синдромы... Отдельно выделяют посттравматический эпилептический синдром..., в большинстве случаев развития посттравматической эпилепсии отмечаются психические расстройства в виде дисфории – периодически возникающих аффективных нарушений, раздражительности, злобности, агрессивности больных» [9].

Изучение психоэмоционального состояния пациентов является неотъемлемым условием психологической реабилитации, разработки ее стратегии (Josef Zihl, Osborne F.X. Almeida) [11, 12]. Одним из ее методов является арт-терапия, представляющая собой реабилитационный ресурс, привнесение которого будет способствовать ускорению ранней послеоперационной реабилитации.

### Приводим случай из практики

Пациентка Р., возраст 35 лет. Семейное положение – не замужем, детей нет. Высшее образование, преподаватель.

#### Первичный осмотр

Анамнез болезни: два года назад была сбита автомобилем. Поступила в отделение нейротравмы ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» с диагнозом: «Последствия черепно-мозговой и краниофациальной травмы. Перелом верхней и нижней стенок орбиты справа, правосторонний гипопфтальм, энтофтальм, диплопия». В настоящее время инвалид второй группы.

Жалобы на метеозависимость со снижением зрения и настроения.



Рис. 1. «Автопортрет» до операции

При работе с арт-терапевтическими методиками важно, как сам пациент трактует свой рисунок. В данном случае пациентка говорит, что «хотела изо-

Проведена операция по реконструкции нижней стенки правой орбиты, репозиции правого глазного яблока.

До операции и на 7-е сутки после операции пациентка была протестирована с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), оценки депрессии по Hads, опросника на уровни аутокомпетентности Синбуховой Е.В. [7], опросника ситуативной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина, метода ар-диагностики, где предлагалось выполнять серию проективных рисунков на заданные темы.

Регулярно проводились занятия по арт-терапии с медицинским психологом – до операции и начиная со вторых суток после ее проведения.

Пациентка на момент поступления в институт выражала сильное переживание относительно негативной оценки окружающими ее внешности: «...они смеются... разглядывают меня... задают навязчивые уточняющие вопросы о произошедшей травме». Таким образом, происходит депривация как лишение вследствие внешнего дефекта возможности удовлетворения различных социальных, профессионально-трудовых, семейных потребностей.

Психологический статус: сознание ясное, ориентирована в месте и времени. Темп мышления чуть замедлен. К своему состоянию достаточно критична. Объем внимания достаточно полный, внимание достаточно устойчивое, концентрация внимания стабильная, однако пациентка вязка и имеет трудности с переключением от задания к заданию, абстрактное мышление снижено. Просит ее не перебивать и длительно рассуждает, многократно повторяя одну и ту же тему. Тревожность ситуативная (СТ) 34, личностная (ЛТ) 44. Эмоциональная лабильность. Уровень депрессии (Hads) 7 – крайняя граница нормы. Сейчас оценивает свое эмоциональное состояние на 7,5 из 10. До травмы оценивала на 9. MoCA 26 (норма от 26). Средний уровень аутопсихологической компетентности (АК) – 85 баллов.

На вопрос опросника: «Лучший день: вчера, сегодня, завтра» выбирает ответ «вчера».

Оценивая свою внешность до аварии по шкале от 0 до 10, ставит себе 11, но потом просит исправить данную цифру на 10. В настоящее время оценивает свою внешность от 6 до 9 баллов, уточняя, что все зависит от настроения и косметики.

В ходе исследования пациентке было предложено выполнить несколько заданий по арт-тестированию: «Автопортрет» (рис. 1.) – изображает себя сидя на фоне жирно заштрихованных геометрических фигур оттенков синего и розового цвета.

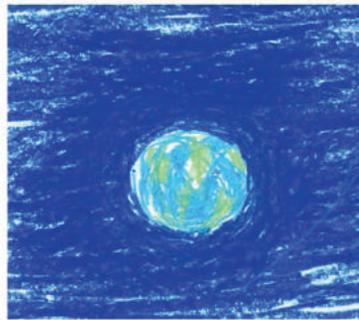


Рис. 2. «Автопортрет» перед выпиской

бразить море либо небоскребы Нью-Йорка, фигура тонет и растворяется в рисунке, может ли быть будущее...»

Мы можем трактовать рисунок как стремление пациентки найти выход из сложившейся ситуации, страх одиночества, чувство беспомощности, неуверенности, нестабильности, как отсутствие основы, подавление страха, повышенной уязвимости. Г.Э. Бреслав отмечает, что синий цвет олицетворяет покой и сдержанность, однако носит оттенок фатализма и покорности судьбе [1, 2, 6].

Заключение: умеренная личностная и ситуативная тревожность. Уровень АК средний.

*Осмотр повторно (на 7-е сутки после операции).*

В психологическом статусе – отсутствие тревожности, эмоциональная лабильность и жалобы на метеозависимость сохраняются. МоСА 27.

Отмечает заметное улучшение зрения в правом глазу и полное отсутствие двоения. Сегодня оценивает свое эмоциональное состояние на 9 из 10. На вопрос опросника: «Лучшее время: вчера, сегодня или завтра» – выбирает все три компонента: настоящее, прошлое и будущее, до операции пациентка полагала, что лучшее время для нее закончилось в прошлом. Оценивая теперь свою внешность, уверенно ставит себе 10 баллов. Средний уровень аутопсихологической компетентности – 104 балла.

«Автопортрет» (рис. 2.) – теперь, со слов пациентки, она изображает земной шар на ультрамаринном фоне. Такое изображение характерно для желаний скрыть от окружающих свой внутренний мир, строгого контроля, методичности, аккуратности в своих действиях, заботы о самом себе. Потребность в самоуважении и уважении окружающих. Стремление упорно отстаивать свои позиции [1, 2, 6].

Сравнивая рисунки методики «Автопортрет», нельзя не отметить, что если на рис. 1 (до операции) фигура, со слов пациентки, тонет в изображаемых волнах, а все линии носят дребезжащий, заостренный характер, то на рис. 2, выполненном перед выпиской из стационара, пациентка старается избегать таких линий, старательно и ровно закрашивая фон. Сама пациентка поясняет, что «...рано или поздно снова наступит весна, будут закаты и рассветы...», что может свидетельствовать об общем повышении эмоционального фона.

Заключение: ситуативная и личностная тревожность – норма. Средний уровень аутопсихологической компетентности.

## Выводы

После проведенного курса реабилитации на этапе реконструктивной хирургии отмечены удовлетворительный функциональный и косметический результаты, пациентка по своему субъективному ощущению вернула свою прежнюю внешность, отмечено существенное улучшение эмоционального состояния.

## Список литературы

1. Арт-терапия: Хрестоматия / Ред. А.И. Копытин. СПб: Питер, 2001. 320 с.
2. Арт-терапия: новые горизонты / Ред. А.И. Копытин. М.: Когито-центр, 2006. 336 с.
3. Деркач А.А., Степнова Л.А. Развитие аутопсихологической компетентности государственных служащих. М.: РАГС, 2003. 303 с.
4. Коновалов А.Н., Потанов А.А., Лихтерман Л.Б., Корниенко В.Н., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., Захарова Н.Е., Яковлев С.Б. Реконструктивная и минимально инвазивная хирургия последствий черепно-мозговой травмы. Орел: ИП «Т.А. Алексеева». 2012. 319 с.

5. Лурья Р.А. Внутренняя картина болезней и ятрогенные заболевания: 4-е изд. М.: Медицина, 1977. 111 с.

6. Люшер М. Сигналы личности. Ролевые игры и их мотивы. Воронеж: Модэк, 1995. 176 с.

7. Синбухова Е.В., Степнова Л.А., Коновалов Н.А. Аспекты аутопсихологической компетенции пациентов со спинальными опухолями // Земский врач. 2015. № 3.

8. Фирсов А.А., Ховряков А.В., Шмырёв В.И. Травматическая энцефалопатия. // Архив внутренней медицины. 2014. № 5.

9. Jorge R., Robinson R.G. Mood disorders following traumatic brain injury. // Int Rev Psychiatry. 2003, 15 (4): 317–27.

10. Josef Zihl, Osborne F.X. Almeida. Neuropsychology of Neuroendocrine Dysregulation after Traumatic Brain Injury. // J Clin Med. 2015, 4 (5): 1051–1062.

11. Osborn A.J., Mathias J.L., Fairweather-Schmidt A.K. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: A meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2014. Vol. 47, pp. 1–15.

12. Ricardo E. Jorge, David B. Arciniegas. Mood Disorders after TBI. // Psychiatr Clin North Am. 2014, 37 (1): 13–29.

## References

1. Kopytin A.I. (ed). *Art-terapiya: Khrestomatiya* [Art therapy: a reader]. St-Petersburg: Piter, 2001, 320 p.
2. Kopytin A.I. (ed). *Art-terapiya: novye gorizonty* [Art therapy: new horizons]. Moscow: Kogito-center, 2006, 336 p.
3. Derkach A.A., Stepnova L.A. *Razvitie autopsikhologicheskoy kompetentnosti gosudarstvennykh sluzhashchikh* [Development autopsychological competence of civil servants]. Moscow: RAGS, 303 p.
4. Konovalov A.N., Potapov A.A., Likhтерman L.B., Kornienko V.N., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A., Zakharova N.E., Yakovlev S.B. *Rekonstruktivnaya i minimal'no invazivnaya khirurgiya posledstviy cherepno-mozgovoy travmy* [Reconstructive and minimally Ivanivna surgery effects of traumatic brain injury]. Orrel: IP «T.A. Alekseeva». 2012. 319 p.
5. Luriya R.A. *Vnutrennyaya kartina bolezney i yatrogennye zabolevaniya*: 4-e izd. [Inner picture of the disease and iatrogenia disease: 4-th edition]. Moscow: Medicine, 1977, 111 p.
6. Lyusher M. *Signaly lichnosti. Rolevye igry i ikh motivy* [Signals personality. Role games and their motives]. Voronezh: Modek, 1995, 176 p.
7. Sinbukhova E.V., Stepnova L.A., Konovalov N.A. *Zemskiy vrach*, 2015, № 3.
8. Firsov A.A., Khovryakov A.V., Shmyrev V.I. // *Arkhiv vnutrenney meditsiny*, 2014, № 5.
9. Jorge R., Robinson R.G. Mood disorders following traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry*, 2003, 15 (4): 317–27.
10. Josef Zihl, Osborne F.X. Almeida. Neuropsychology of Neuroendocrine Dysregulation after Traumatic Brain Injury. *J Clin Med*, 2015, 4 (5): 1051–1062.
11. Osborn A.J., Mathias J.L., Fairweather-Schmidt A.K. Depression following adult, non-penetrating traumatic brain injury: A meta-analysis examining methodological variables and sample characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, vol. 47, pp. 1–15.
12. Ricardo E. Jorge, David B. Arciniegas. Mood Disorders after TBI. *Psychiatr Clin North Am*, 2014, 37 (1): 13–29.

## ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ И РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

*Данилова М.А., Бронников В.А., Залазаева Е.А.*

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26), e-mail: zalazaeva.ea@mail.ru

## THE INFLUENCE OF PRENATAL RISK FACTORS ON THE FORMATION OF DENTAL AND SPEECH DISORDERS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PARALYSIS

*Danilova M.A., Bronnikov V.A., Zalazaeva E.A.*

Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia (614990, Perm, Petropavlovskaya Street, 26), e-mail: zalazaeva.ea@mail.ru

Целью исследования являлось изучение влияния особенностей течения перинатального периода развития на формирование зубочелюстных и речевых нарушений, а также выявление взаимосвязи между речевыми расстройствами и различными вариантами развития зубочелюстной системы у детей с церебральным параличом. Под наблюдением находились 45 пациентов со спастическими формами церебрального паралича в возрасте от 3 до 14 лет. Выявлено, что пациенты с гемиплегической формой паралича имеют менее отягощенный перинатальный период развития и более высокий процент детей с ортогнатическим прикусом – 37,5% случаев. У пациентов с двойной гемиплегией и спастической диплегией данный период развития более отягощен, а наибольший процент зубочелюстной патологии с преобладанием сочетанных зубочелюстных аномалий отмечен у детей с диагнозом «спастическая диплегия» в 40,8% случаев. Установлено, что наиболее тяжелую зубочелюстную патологию значительно чаще диагностировали у детей, имеющих речевые нарушения, а именно сочетанные зубочелюстные аномалии выявлены у 75,0% детей с анартрией ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), а аномалии окклюзии – в 31,3% случаев со спастико-паретической формой псевдобульбарной дизартрии ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), нейтральная окклюзия выявлена у 23,5% детей, речевое развитие которых соответствовало возрасту ( $r=0,4$ ;  $p<0,006$ ).

Ключевые слова: спастические формы церебрального паралича, перинатальный период, антенатальный анамнез, интранатальный анамнез, факторы риска, зубочелюстные аномалии, ортогнатический прикус.

The aim of the study was to examine the influence of prenatal characteristics on the formation of dental and speech disorders, to identify the relationship between speech disorders and certain variants of dentition development in children with cerebral paralysis. The observation of 45 patients with spastic forms of cerebral paralysis aged 3 to 14 y.o. It was revealed that patients with the spastic hemiplegia had less severe prenatal period and higher percentage (37,5%) of orthognathic occlusion in children. This period is definitely severe in patients with double hemiplegia and spastic diplegia, and the highest percentage of dentoalveolar anomalies with a predominance of combined dental abnormalities (40,8%) was observed in children with spastic diplegia. It has been established that the most severe dentoalveolar pathology has been more often diagnosed in children who have speech disorders. Namely, concomitant dental anomalies have been detected in 75,0% of children with anarthria ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), and abnormalities of occlusion in 31,3% of cases with spastic-paretic form of pseudobulbar dysarthria ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), neutral occlusion was diagnosed in 23,5% of children whose speech development was relevant to their age ( $r=0,4$ ;  $p<0,006$ ).

Key words: spastic form of cerebral paralysis, prenatal period, antenatal history, intranatal history, risk factors, dentoalveolar anomalies, orthognathic bite.

### Введение

В последнее время отмечается повышенный интерес стоматологов к определению влияния факторов риска антенатального периода развития плода на формирование зубочелюстной системы (ЗЧС).

Помимо этого с неблагоприятным действием множества эндогенных и экзогенных факторов связывают увеличение частоты аномалий структур

челюстно-лицевой области (ЧЛЮ), обусловленных отклонениями в ходе развития и дифференцировки тканей [8]. Последнее обстоятельство накладывает свой отпечаток на особенности течения стоматологических заболеваний у детей с перинатальной патологией.

Доказана ведущая роль тканевой гипоксии в развитии патологических процессов твердых тканей

зубов при врожденных и наследственных соматических заболеваниях. Зная клинико-патогенетические особенности повреждений твердых тканей зубов и пародонта у детей с врожденными и наследственными заболеваниями, сопровождающимися гипоксией, можно разработать алгоритм их ранней диагностики и профилактики. Так, у детей с церебральным параличом гипоксический синдром отмечается уже во внутриутробном периоде развития. Детский церебральный паралич (ДЦП) – заболевание с прогрессирующими двигательными, речевыми и психическими расстройствами, возникающими в результате нарушения развития головного мозга в раннем онтогенезе под воздействием различных неблагоприятных факторов [1].

Следует отметить, что результаты осмотра детей с церебральным параличом по сравнению с данными эпидемиологических исследований населения России показывают, что интенсивность основных стоматологических заболеваний у данной категории пациентов имеет тенденцию роста [9]. Высокая стоматологическая заболеваемость в России представляет реальную угрозу состоянию здоровья подрастающего поколения [12].

В частности, распространенность кариеса для временных зубов у детей 2 лет достигает 27,7%, 3 лет – 57,7%, 4 лет – 64,2%, 5 лет – 78,3%, 6 лет – 85,4% при интенсивности 0,9, 2,8, 3,2, 4,8, 5,2 соответственно. Те же показатели для постоянных зубов в 6 лет составляют 22,0% и 0,3, в 12 лет – 73,0% и 2,51 [10, 11]. Следует помнить, что во временных аспектах кариес молочных зубов протекает быстрее, чем постоянных. Это обусловлено структурно-функциональной незрелостью твердых тканей зуба и не вполне адекватным функционированием барьерных систем, направленных на регулирование обменных реакций на местном уровне [5, 7].

При этом у детей с ДЦП задержано и нарушено

формирование двигательных функций, в том числе и манипулятивной деятельности, нарушена координация тонких, дифференцированных движений, что доказывает сложность ухода за полостью рта такими детьми самостоятельно при помощи обычных средств индивидуальной гигиены, что способствует повышению распространенности заболеваний ротовой полости [4].

Помимо этого, по мере роста детей количество и варибельность факторов риска возникновения зубочелюстных аномалий возрастают. Так, у 73% детей в возрасте 4,5–6 лет выявляются начальные признаки формирования зубочелюстных аномалий [6].

Таким образом, в связи со сложностью проведения лечебно-профилактических мероприятий у детей с ДЦП из-за наличия различных синдромов поражения центральной нервной системы актуальной задачей становится организация совместной работы врачей разных специальностей, а также специалистов других профилей, оказывающих мультидисциплинарную лечебно-профилактическую и реабилитационную помощь данной категории пациентов, с целью повышения уровня стоматологического здоровья [2].

Цель исследования – изучить влияние особенностей течения перинатального периода развития на формирование зубочелюстных и речевых нарушений, а также выявить взаимосвязи между речевыми расстройствами и различными вариантами развития зубочелюстной системы у детей с церебральным параличом.

#### Материал и методы

Под наблюдением находилось 45 пациентов со спастическими формами церебрального паралича (СФ ДЦП) в возрасте 3–14 лет, которые были распределены по трем группам в зависимости от формы и степени тяжести основного заболевания (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов по группам в зависимости от формы и степени тяжести основного заболевания**

Группа	Спастическая форма ДЦП	Степень тяжести			Всего n (%)
		Легкая n (%)	Средняя n (%)	Тяжелая n (%)	
1	Спастическая диплегия	2 (7,4)	19 (70,4)	6 (22,2)	27 (100,0)
2	Гемиплегическая форма	1 (12,5)	7 (87,5)	0	8 (100,0)
3	Двойная гемиплегия	0	4 (40,0)	6 (60,0)	10 (100,0)

Обследование проводилось на базах кафедры детской стоматологии и ортодонтии им. профессора Е.Ю. Симановской ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ и КГАУ «Центр комплексной реабилитации инвалидов» (г. Пермь).

Комплексное обследование детей включало сбор и анализ анамнестических данных и оценку общесоматического статуса ребенка. Полное стоматологическое обследование проводилось с использованием самых доступных и информативных методов в стоматологии. Помимо собственно клинических методов обследования (сбор анамнеза, осмотр, перкуссия, пальпация) использовалась индексная оценка состояния органов и тканей полости рта [3].

Статистический анализ произведен с использованием программы BioStat 2009 (AnalystSoft Inc). Также был применен корреляционный анализ по Спирмену (r). Проверка статистических гипотез заключалась в сравнении полученного уровня значимости (p) с пороговым уровнем 0,05.

#### Результаты и их обсуждение

Из анамнеза 45 обследованных детей со СФ ДЦП выявлено, что состояние детей при рождении характеризовалось следующими показателями: средняя масса тела 2457,7 г, средняя длина 45,8 см, оценка по шкале Апгар 8–10 баллов – 9 человек (20,0%), 5–7 баллов – 29 человек (64,4%), менее 5 баллов – 7 человек (15,6%).

Анализ данных анамнеза показал, что наиболее распространенными антенатальными факторами риска в развитии зубочелюстных аномалий (ЗЧА) при СФ ДЦП являются урогенитальные инфекции, выявленные у 35 женщин (77,8%), и соматические заболевания матери во время беременности – у 36 (80,0%) (анемия 1 ст., ОРВИ, сердечно-сосудистые заболевания). В 1 группе наблюдения наибольший удельный вес имели урогенитальные инфекции – 23 случая (85,2%), во 2 группе – наибольший процент принадлежит соматическим заболеваниям во время беременности – 7 случаев (87,5%), а в 3 группе – выявлено сочетание нескольких неблагоприятных антенатальных факторов: угроза прерывания беременности – 6 случаев (60,0%) и урогенитальные инфекции – 6 случаев (60,0%).

Наибольший удельный вес среди интранатальных факторов риска имели затяжные и стремительные роды – 31 случай (68,9%), с преобладанием затяжных – 13 случаев (41,9%) и врачебная помощь во

время родов (кесарево сечение, лекарственная стимуляция, физическое давление) – 31 случай (68,9%), из них в 19 случаях (61,3%) проводилась лекарственная стимуляция.

В 1 группе наблюдения преобладали преждевременные роды – 20 случаев (74,1%), во 2 группе – затяжные роды – 4 случая (50%), в 3 группе – слабая родовая деятельность – 8 случаев (80,0%).

При оценке стоматологического статуса ЗЧА диагностированы у 36 человек (80,0%). В структуре сформированных ЗЧА аномалии зубов встречались в 5 случаях (13,9%), аномалии зубных рядов – в 6 (16,7%), аномалии окклюзии – в 7 (19,4%), отдельно были выделены сочетанные ЗЧА (например, аномалии отдельных зубов и аномалии зубных рядов и т.п.) – в 18 случаях (50,0%).

Здоровые относительно зубочелюстной патологии дети с нейтральной (физиологической) окклюзией – 9 случаев (20,0%) (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение пациентов с различными вариантами развития зубочелюстной системы в зависимости от формы церебрального паралича**

Форма церебрального паралича	Аномалии зубов n (%)	Аномалии зубных рядов n (%)	Аномалии окклюзии n (%)	Сочетанные аномалии n (%)	Нейтральная окклюзия n (%)
Спастическая диплегия, n=27 (100,0%)	4 (14,8)	3 (11,1)	5 (18,5)	11 (40,8)	4 (14,8)
Гемиплегическая форма n=8 (100,0%)	–	2 (25,0)	–	3 (37,5)	3 (37,5)
Двойная гемиплегия n=10 (100,0%)	1 (10,0)	1 (10,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	2 (20,0)
Итого	5 (11,1)	6 (13,3)	7 (15,6)	18 (40,0)	9 (20,0)

При оценке функции речи у 28 детей (62,2%) наблюдались речевые расстройства, из них у 24 человек (85,7%) в виде псевдобульбарной дизартрии, у 4 (14,3%) – в виде анартрии. У 17 человек (37,8%) речевое развитие соответствовало возрасту.

При обследовании артикуляционного аппарата более чем у ½ обследуемых детей выявлена спастичность артикуляционных мышц. Спастическое повышение мышечного тонуса в круговой мышце рта приводило к напряжению губ, резкому ограничению активных движений органов артикуляции, а значит, к недостаточному давлению языка на фронтальный отдел альвеолярного отростка нижней челюсти со стороны полости рта, т.е. отсутствовало стимулирование роста нижней челюсти в сагиттальном направлении. Помимо этого, недостаточность произвольных артикуляционных движений проявлялась в виде нарушения дыхания, глотания, затрудненного жевания, поперхивания во время еды. Данная характерная особенность функционирования артикуляционного аппарата отразилась в нарушении функции жевания – у всех детей с речевыми расстройствами выявлено нарушение этой функции в виде вялого жевания. Распределение детей с данным функциональным нарушением выглядело следующим образом: «ленивое» жевание у детей со спастической диплегией выявлено у 19 обследуемых (70,4%), в случае с гемиплегической

формой – у 3 человек (37,5%), в группе с двойной гемиплегией – у 6 (60,0%).

При этом вялое жевание, характерное для детей со СФ ДЦП, нарушает фазы откусывания пищи резцами и отрыва клыками, а также разжевывания премолярами и молярами. Пассивность жевания провоцировала замедление естественного стирания бугров молочных клыков и моляров, что в свою очередь приводило к ограничению сагиттальных и трансверсальных движений. Указанные нарушения приводят к неравномерному росту лицевого скелета, а недостаточное измельчение пищи в полости рта не только вызывает неполноценную секреторную деятельность желудочно-кишечного тракта, но и ведет к микротравматизации слизистой пищевода и желудка и общему снижению расходования энергии в организме.

При установлении взаимосвязи между речевым развитием и различными вариантами формирования ЗЧА было выявлено, что наиболее тяжелую зубочелюстную патологию значительно чаще диагностировали у детей, имеющих речевые нарушения, а именно сочетанные ЗЧА, выявленные у 75,0% детей с анартрией ( $r=0,85$ ;  $p<0,05$ ), а аномалии окклюзии – в 31,3% случаев со спастико-паретической формой псевдобульбарной дизартрии ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), нейтральная окклюзия выявлена у 23,5% детей, у которых речевое развитие соответствовало возрасту ( $r=0,4$ ;  $p<0,006$ ) (табл. 3).

**Распределение пациентов с различными вариантами формирования зубочелюстной системы в зависимости от речевого развития пациента**

Речевое развитие		Аномалии зубов n (%)	Аномалии зубных рядов n (%)	Аномалии окклюзии n (%)	Сочетанные аномалии n (%)	Нейтральная окклюзия n (%)
Псевдобульбарная дизартрия	Спастико-паретическая, n=16 (100,0%)	1 (6,3)	2 (12,5)	5 (31,3)	4 (25,0)	4 (25,0)
	Спастико-ригидная, n=8 (100,0%)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	4 (50,0)	1 (12,5)
Анартрия n=4 (100,0%)		–	–	1 (25,0)	3 (75,0)	–
Речевое развитие соответствует возрасту n=17 (100,0%)		3 (17,6)	3 (17,6)	-	7 (41,2)	4 (23,5)

Выявленные речевые нарушения и ЗЧА проявляются взаимообусловленностью и взаимоотягощением, при этом патология зубочелюстного аппарата нарушает артикуляционную и экспрессивную речевую деятельность и препятствует ее развитию. В свою очередь нейро-моторные афферентные и эфферентные речевые нарушения лежат в основе дизартрических проявлений и создают нейроторофические предпосылки для усугубления ЗЧА, т.е. формируется самоподдерживающийся устойчивый симптомокомплекс зубочелюстных и речевых расстройств, обусловленный многоуровневым дизонтогенезом, затрагивающим развитие структур как нервной системы, так и органов ЗЧС.

На основании полученных результатов установлено, что стоматологическая патология при спастических формах ДЦП требует переосмысления подходов к профилактике и лечению стоматологических заболеваний, необходимы раннее выявление начальных форм ЗЧА и индивидуальные профилактические мероприятия в системе комплексной лечебно-профилактической помощи. В связи с этим предупреждение и исправление выявленных ЗЧА и нарушений функции ЗЧС должно являться частью медицинской и социальной реабилитации пациентов с ДЦП. При постановке диагноза ДЦП ребенок должен быть осмотрен врачом-ортодонтом специализированного или реабилитационного учреждения и поставлен на диспансерный учет.

Таким образом, в связи со всем вышеперечисленным требуется качественно новый подход к организации стоматологической помощи в системе комплексной реабилитации детей с неврологическими расстройствами.

## Выводы

1. Тяжесть ДЦП и ЗЧА определяется сочетанным воздействием пренатальных факторов с последующим утяжеляющим влиянием интранатальных факторов риска. Из пренатальных факторов наиболее существенное влияние оказывают соматические заболевания во время беременности – 80,0%, из интранатальных – патология течения родов (затяжное или стремительное) – 68,9%, с преобладанием затяжных родов – 41,9% и врачебная помощь во время родов (кесарево сечение, лекарственная стимуляция, физическое давление) – 68,9%, из них у 61,3% проводилась лекарственная стимуляция.

2. Пациенты с гемиплегической формой имеют менее отягощенный перинатальный период развития и более высокую частоту ортогнатического (физиологического) прикуса – 37,5%. У пациентов с двойной гемиплегией и спастической диплегией данный период более отягощен, при этом наибольший процент ЗЧА с преобладанием сочетанных ЗЧА отмечен у 40,8% детей со спастической диплегией, которые в 74,1% были рождены преждевременно.

3. Наиболее тяжелая зубочелюстная патология выявлена у детей, имеющих речевые нарушения, а именно сочетанные ЗЧА выявлены у 75,0% детей с двойной гемиплегией, имеющих анартрию, в 55,5% случаев речевые нарушения определены у детей со спастической диплегией, из которых аномалии окклюзии составили 31,3% случаев при наличии спастико-паретической формы псевдобульбарной дизартрии, у детей, речевое развитие которых соответствовало возрасту, преобладала нейтральная окклюзия.

## Список литературы

1. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев: Здоровье. 1988. С. 300.
2. Данилова М.А., Бронников В.А., Залазаева Е.А. Взаимосвязь состояния окклюзии и речевой функции у детей со спастическими формами церебрального паралича // Ортодонтия. 2012. № 4 (60). С. 4–7.
3. Данилова М.А., Кирко Г.Е., Залазаева Е.А. Особенности микрокристаллизации слюны и течения кариеса у детей со спастическими формами детского церебрального паралича // Стоматология детского возраста и профилактика. 2012. № 3 (42). С. 52–56.
4. Данилова М.А., Мачулина Н.А., Залазаева Е.А. Опыт совместной работы кафедры детской стоматологии и ортодонтии Пермской ГМА и КГАУ «Центр комплексной реабилитации инвалидов» // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. № 1 (44). С. 70–72.
5. Данилова М.А., Шевцова Ю.В., Мачулина Н.А. Особенности гистологического строения молочных зубов у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. 2013. № 4 (47). С. 27–30.
6. Данилова М.А., Царькова О.А., Пономарева М.Л. Структурный анализ факторов риска возникновения зубочелюстных аномалий у детей дошкольного

возраста // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014. № 2. С. 15–17.

7. Данилова М.А., Шевцова Ю.В., Мачулина Н.А. Клинико-морфологические аспекты кариеса молочных зубов // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2015. № 1. С. 7–9.

8. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // *Акушерство и гинекология*. 1995. № 6. С. 9–12.

9. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний: учеб. пособие. М.: Тонга принт. 2001. 216 с.

10. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России. М.: МГМСУ. 2009. 236 с.

11. Леонтьев В.К. Профилактика стоматологических заболеваний. М.: МГМСУ. 2006. 215 с.

12. Сунцов В.Г. Особенности формирования мотивации к гигиене полости рта у детей дошкольного возраста // *Клиническая стоматология*. 2006. № 4. С. 66–68.

#### References

1. Badalyan L.O., Zhurba L.T., Timonina O.V. *Detskie tserebral'nye paralichi [Children cerebral paralysis]*. Kiev: Health. 1988. 300 p.

2. Danilova M.A., Bronnikov V.A., Zalazaeva E.A. *Ortodontiya – Orthodontics*, 2012, № 4 (60), pp. 4–7.

3. Danilova M.A., Kirko G.E., Zalazaeva E.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika – Pediatric Dentistry and Prophylaxis*, 2012, № 3 (42), pp. 52–56.

4. Danilova M.A., Machulina N.A., Zalazaeva E.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika – Pediatric Dentistry and Prophylaxis*, 2013, № 1 (44), pp. 70–72.

5. Danilova M.A., Shevtsova Yu.V., Machulina N.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika – Pediatric Dentistry and Prophylaxis*, 2013, № 4 (47), pp. 27–30.

6. Danilova M.A., Tsar'kova O.A., Ponomareva M.L. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika – Pediatric Dentistry and Prophylaxis*, 2014, № 2, pp. 15–17.

7. Danilova M.A., Shevtsova Yu.V., Machulina N.A. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika – Pediatric Dentistry and Prophylaxis*, 2015, № 1, pp. 7–9.

8. Durova A.A., Simakova M.G., Smirnova V.S. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and gynecology*, 1995, № 6, pp. 9–12.

9. Kuz'mina E.M. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy [Prevention of dental diseases]*. Moscow: Tonga print, 2001, 216 p.

10. Kuz'mina E.M. *Stomatologicheskaya zabolevaemost' naseleniya Rossii [Dental morbidity of the population of Russia]*. Moscow: MGMSU, 2009, 236 p.

11. Leont'ev V.K. *Profilaktika stomatologicheskikh zabolevaniy [Prevention of dental diseases]*. Moscow: MGMSU, 2006, 215 p.

12. Suntsov V.G. *Klinicheskaya stomatologiya – Clinical dentistry*, 2006, № 4, pp. 66–68.

УДК 616.314-002-08: 612.017.1

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У ПОДРОСТКОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕСЪЕМНОЙ АППАРАТУРЫ НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

<sup>1</sup>Калиниченко Ю.А., <sup>2</sup>Колесник К.А., <sup>1</sup>Сиротченко Т.А.

<sup>1</sup>ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Луганск, Украина (91045, г. Луганск, ул. 50-летия Обороны Луганска, 1г), e-mail: sirotchenko61@mail.ru

<sup>2</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия (294006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7), e-mail: nalivkina2009@mail.ru

## FEATURES OF IMMUNE REACTIONS IN ADOLESCENTS WITH DIGESTIVE TRACT PATHOLOGY AND TREATMENT BY FIXED CURATIVE ORTHODONTIC APPLIANCES

<sup>1</sup>Kalinichenko Yu.A., <sup>2</sup>Kolesnik K.A., <sup>1</sup>Sirotchenko T.A.

<sup>1</sup>Lugansk State Medical University, Lugansk, Ukraine (91045, Lugansk, 50 let Lugansk' Oborony Street, 1g), e-mail: sirotchenko61@mail.ru

<sup>2</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia (294006, Simferopol, Lenin Boulevard, 5/7), e-mail: nalivkina2009@mail.ru

В работе проведено исследование состояния гуморального и клеточного иммунитета у подростков с зубочелюстными аномалиями на фоне патологии пищеварительного тракта, что является актуальным вследствие негативного длительного воздействия несъемной аппаратуры. С целью определения периодов иммунологического напряжения в течение первых 15 месяцев ортодонтического лечения нами проводился клинико-иммунологический мониторинг. Полученные результаты свидетельствуют о наличии исходных комплексных нарушений в иммунной системе (снижение CD3+, IgA, sIgA, ФИ и ФЧ), которые значительно возрастают за время лечения с применением несъемной аппаратуры. Результаты

**исследования позволили рекомендовать введение иммунокоррекции на соответствующих этапах лечения у подростков с зубочелюстными аномалиями, особенно на фоне имеющейся хронической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся патологическими рефлюксами, при лечении с применением несъемной аппаратуры.**

Ключевые слова: местные и общие иммунные реакции, зубочелюстные аномалии, несъемная аппаратура, хроническая патология желудочно-кишечного тракта.

**Investigations of humoral and cellular immunity in adolescents with dentoalveolar anomalies and chronic pathology of the gastrointestinal tract are relevant because of the negative effects of fixed curative orthodontic appliances. In order to determine the periods of immunological stress during the first 15 months of orthodontic treatment we performed clinical and immunological monitoring. These results indicate the presence of a source of complex disorders of the immune system (decrease CD3+, IgA, sIgA, FC, and the FI), which increased significantly during orthodontic treatment. The study allowed recommending the introduction of immune correction to some stages of treatment in adolescents with dentoalveolar anomalies, especially in combination with chronic diseases of the upper gastrointestinal tract and abnormal refluxes during the treatment of fixed curative orthodontic appliances.**

Key words: local and general immune reactions, dentoalveolar anomalies, fixed curative orthodontic appliances, chronic pathology of the gastrointestinal tract.

### Введение

Несмотря на разработку и постоянное усовершенствование методов ортодонтического лечения пациентов с зубочелюстными аномалиями, проблемы воспалительных изменений со стороны тканей ротовой полости, негативное влияние ортодонтического лечения на общее состояние здоровья и устойчивость местных защитных реакций, в том числе и на иммунный ответ, сохраняются [3]. Многочисленные исследования доказали, что во время ортодонтического лечения несъемной аппаратурой значительно нарушается гигиена ротовой полости, снижается общая и местная резистентность, что не может не отражаться на общем состоянии здоровья подростка и в свою очередь отражается на эффективности лечения в целом [1, 2, 5].

Большинство изменений в иммунной системе следует определять как иммунологические реакции, имеющие закономерный, часто временный характер и свидетельствующие о способности иммунной системы к ответу на определенный раздражитель (антигенный, химический, физический, стрессовый). Во многих случаях иммунологические реакции формируются за счет изменения функционального состояния иммунокомпетентных клеток, активации неспецифических механизмов и/или переключения на специфические (синтез антител, клеточная сенсibilизация) механизмы. Местная резистентность ротовой полости контролируется не только за счет общего иммунитета, но и за счет локального иммунитета, играющего значительную роль в первичной защите от инфекций, антигенной нагрузки и других триггер-факторов. Уровень местной резистентности зависит от многих факторов: от целостности слизистой оболочки, от уровня содержания иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM, от состава ротовой жидкости (содержание лизоцима, лактоферрина, нейтрофилов, секреторных sIgA), от состояния регионарной лимфоидной ткани (лимфоглоточное кольцо, регионарные лимфатические узлы).

Оценка состояния местной резистентности в стоматологии часто проводится с помощью определения уровня sIgA (секреторного) [4]. Секреторные антитела обладают выраженным антиадсорбционным действием: они препятствуют прикреплению бактерий к поверхности эпителиальных клеток,

предотвращают адгезию, без которой бактериальное повреждение клетки становится невозможным. Наличие sIgA в слюне позволяет считать данный класс иммуноглобулинов важнейшим в местной иммунной защите полости рта. Следует также отметить менее заметную, но важную роль сывороточных иммуноглобулинов (IgA,) попадающих с током крови на место иммунного конфликта [2, 5].

Мы не встретили литературных данных об особенностях иммунитета на этапах ортодонтического лечения у подростков с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) на фоне хронической патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В связи с этим исследование состояния гуморального и клеточного иммунитета у ортодонтических больных с болезнями пищеварительного тракта является актуальным.

Целью нашей работы было определение периодов иммунологического напряжения на этапах ортодонтического лечения, что позволило предложить новый подход к профилактике осложнений, и повышения эффективности ортодонтического лечения несъемной аппаратурой у подростков с зубочелюстными аномалиями.

### Материал и методы

Работу проводили на базе школы-интерната (ШИ) для детей-сирот и детей, лишенных родительской опеки, г. Лутугино Луганской области. С целью определения периодов иммунологического напряжения во время ортодонтического лечения несъемной аппаратурой были сформированы соответствующие группы исследования, в которые вошли подростки в возрасте 12–17 лет. Контрольную группу (КГ) составили подростки с ЗЧА (23 человека), которые не нуждались в ортодонтическом лечении, но имели хроническую патологию ЖКТ в стадии ремиссии. Нестимулированная слюна собиралась утром, натощак. В первую группу сравнения (Г1) вошли подростки с ЗЧА, не имеющие патологии пищеварительного тракта, которые получали ортодонтическое лечение несъемной аппаратурой (32 человека). Вторую группу сравнения (Г2) составили подростки, которые имели ЗЧА на фоне хронической патологии верхних отделов ЖКТ (хронический гастрит, хронический гастроудоденит) в стадии ремиссии. Стаж заболевания ЖКТ был не менее 2 лет. Подростки из данной группы (37 человек) получали

лечение ЗЧА с применением несъемной ортодонтической аппаратуры.

Исследование системы клеточного и гуморального иммунитета проводилось стандартными методами. Концентрации иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG и sIgA в слюне как показатель местного иммунитета определялись методом простой радиальной иммунодиффузии [6] со стандартными антисыворотками к IgIg соответствующих классов. Состояние фагоцитарной системы (И.В. Петрова с соавт., 1984) оценивали по реакции фагоцитоза с определением фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ). Клетки CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ определяли с помощью моноклональных антител (АТ Института иммунологии МЗ РФ) иммуно-ферментным методом. Полученные результаты оценивались согласно нормативам (1999). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводили с помощью аппаратов УЗИ PHILLIPS (En Visor CHD) и Aloka SSD-630 (Aloka Co, Ltd). С целью определения периодов иммунологического напряжения на протяжении ортодонтического лечения в течение первых 15 месяцев проводили клинико-иммунологический мониторинг (каждые три месяца).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность сдвигов оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, для оценки отличий между двумя независимыми выборками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

По результатам исследования состояния клеточного иммунитета у детей из группы контроля было

установлено, что в течение всего периода исследования показатели функционального состояния иммунокомпетентных клеток были в пределах возрастных норм (таблица 1).

Таблица 1

#### Показатели иммунитета подростков контрольной группы

Показатели	Результаты
CD3+ (%)	41,90±3,8
CD4+ (%)	20,32±1,9
CD8+ (%)	18,23±1,8
CD19+ (%)	42,91±4,3
IPI	1,1±0,12
IgA (г/л)	1,69±0,12
IgG (г/л)	10,34±0,15
IgM (г/л)	1,49±0,13
slgA (мг/л)	210,4±8,52
ФЧ (усл. ед.)	0,94±0,04
ФИ (%)	29,21±1,05

Изучая состояние клеточного иммунитета у детей групп сравнения (1 и 2 группы), мы получили достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение количества CD3+ лимфоцитов в течение всего периода ортодонтического лечения (таблица 2), учитывая то, что начальный (исходный) уровень CD3+ лимфоцитов у детей всех групп (как в группе контроля, так и в обеих группах сравнения) не имел достоверных различий.

Таблица 2

#### Динамика показателей CD3+ у подростков с ЗЧА на этапах ортодонтического лечения в зависимости от наличия патологии ЖКТ

Сроки контроля	Содержание CD3+ – (%), M±m	
	1 группа (без патологии ЖКТ)	2 группа (с патологией ЖКТ)
Через 1 месяц (начальный период аппаратного лечения)	40,57±2,9	36,52±2,7
Через 3 месяца после начала аппаратного лечения	39,86±1,4	32,44±1,5 * $p_1 < 0,05$
Через 6 месяцев (конечный период активного аппаратного лечения)	36,75±1,2 *	31,89±1,3 *
Через 9 месяцев после фиксации аппарата	36,54±2,1 *	32,11±1,8 *
Через 12 месяцев после фиксации аппарата	37,58±1,9 *	32,09±1,7 *
Через 15 месяцев (конечный период аппаратного лечения)	39,79±2,3	32,54±2,1 * $p_1 < 0,05$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , достоверность отличий по отношению к показателям контрольной группы;  $p_1$  – достоверность отличий между группами сравнения.

Надо отметить стабильную динамику снижения CD3+ лимфоцитов в период активного аппаратного лечения, то есть в первые шесть месяцев, как у подростков с патологией ЖКТ, так и у подростков,

имевших ЗЧА без признаков наличия хронической патологии верхних отделов ЖКТ. Разность значений CD3+ лимфоцитов между контрольной группой и первой группой сравнения в течение 1 месяца была

всего  $4,2 \pm 0,06\%$ , что значительно отличалось от показаний на 6, 9 и 12 месяцев после использования прямой дуги ( $12,9 \pm 1,45\%$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, у подростков без признаков поражения ЖКТ возможные изменения иммунологических реакций начинались только через 6 месяцев, в конечном периоде активного аппаратного лечения. Определилась также тенденция к нормализации CD3+ лимфоцитов в ГП1 после 9-го месяца аппаратного лечения, к 15-му месяцу использования несъемной аппаратуры CD3+ клетки были уже в пределах нормативных показателей.

У подростков из второй группы сравнения уже через месяц после начала аппаратного лечения регистрировались достоверные различия ( $12,8-23,7\%$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) от показателей контрольной группы, оставались постоянными в течение всего периода аппаратного лечения несъемной аппаратурой, которые так и не возвращались к норме к 15-му месяцу ортодонтического лечения ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проследив за колебаниями содержания зрелых Т-лимфоцитов на этапах ортодонтического лечения, можно определить достоверное снижение этих клеток у подростков Г2 по сравнению с показателями подростков из Г1 и контрольной группы. Минимальные значения CD3+ лимфоцитов в Г2 были обнаружены в течение двух периодов: в конечный период активного аппаратного лечения и в конце ортодонтического лечения.

Анализ изменений сывороточного секреторного иммуноглобулина А тоже заслуживал внимания (таблица 3).

В первую очередь надо отметить, что исходные

показатели секреторного sIgA слюны как у подростков контрольной группы, так и у подростков 1 и 2 групп сравнения были достоверно ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) ниже стандартных показателей нормы ( $210,40 \pm 11,52$  мг/л,  $390,20 \pm 12,44$  мг/л и  $200,80 \pm 13,57$  мг/л соответственно, при норме  $460,9 \pm 11,34$  мг/л) с преимуществом различий в контрольной группе и во второй группе сравнения (Г2). Это можно объяснить объединяющим фактором у подростков из этих групп – наличием хронической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которая у половины пациентов сопровождалась длительным нарушением кислотно-щелочного баланса за счет гастроэзофагального и дуоденогастроэзофагального рефлюксов, что приводило к нарушению естественного биотопа полости рта. Таким образом, наличие изолированных зубочелюстных аномалий незначительно влияло на показатели местной защиты у пациентов 1 группы.

Исходные показатели сывороточного иммуноглобулина IgA в контрольной группе были в пределах возрастной нормы. В течение первых 9 месяцев после фиксации несъемной аппаратуры уровень сывороточного IgA у пациентов из Г1 был стабилен с достоверным ( $p < 0,05$ ,  $p_1 < 0,05$ ) повышением к 6-м и 15-м месяцам относительно показателей контрольной и второй групп. У подростков из Г2 было зарегистрировано достоверное ( $p_1 < 0,01$ ) понижение уровня сывороточного IgA с максимумом к 6-му месяцу использования несъемных аппаратов с последующим динамическим повышением к 15-му месяцу лечения, но показатель все же не достигал уровня подростков Г1.

Таблица 3

**Динамика уровня иммуноглобулина А (сывороточного и секреторного) у подростков с ЗЧА на этапах ортодонтического лечения в зависимости от наличия патологии ЖКТ**

Сроки контроля	Концентрация иммуноглобулина А (г/л) Концентрация секреторного иммуноглобулина А (мг/л)	
	1 группа, М±m (без патологии ЖКТ)	2 группа, М±m (с патологией ЖКТ)
Через 1 месяц (начальный период аппаратного лечения)	$1,64 \pm 0,16$ $110,20 \pm 8,54$	$1,69 \pm 0,11$ $100,80 \pm 8,91$
Через 3 месяца после начала аппаратного лечения	$1,78 \pm 0,14$ $96,25 \pm 8,48$ *	$1,58 \pm 0,12$ $91,32 \pm 8,56$ *
Через 6 месяцев (конечный период активного аппаратного лечения)	$1,94 \pm 0,12$ $92,54 \pm 9,21$ *	$1,52 \pm 0,13$ $82,02 \pm 9,89$ * *, $p_1 < 0,01$
Через 9 месяцев после фиксации аппарата	$1,60 \pm 0,10$ $89,22 \pm 7,98$ *	$1,68 \pm 0,14$ $81,30 \pm 8,56$ *
Через 12 месяцев после фиксации аппарата	$1,69 \pm 0,12$ $91,30 \pm 8,73$ *	$1,74 \pm 0,10$ $82,14 \pm 8,20$ * *, $p_1 < 0,05$
Через 15 месяцев (конечный период аппаратного лечения)	$1,85 \pm 0,11$ $95,62 \pm 9,11$ *	$1,78 \pm 0,15$ $90,15 \pm 9,21$ * *, $p_1 < 0,05$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , достоверность отличий по отношению к показателям контрольной группы;  $p_1$  – достоверность отличий между группами сравнения.

### Обсуждение результатов

Определенная динамика изменений уровня сывороточного IgA доказывает снижение защитных возможностей слизистой оболочки подростков с ЗЧА и патологией ЖКТ на этапах ортодонтического лечения несъемной аппаратурой.

В системе фагоцитоза исходные показатели ФИ/ФЧ у подростков с хроническими заболеваниями ЖКТ (контрольная и Г2) были в 1,8–1,7 раза меньше показателей ФИ/ФЧ у подростков из Г1 (КГ и Г2:  $29,21 \pm 1,05\%$  /  $0,93 \pm 0,04$  ум.од и  $28,05 \pm 0,98\%$  /  $0,90 \pm 0,07$  ум.од соответственно; Г1 –  $48,13 \pm 1,15\%$  /  $3,6 \pm 0,13$  у.е.). Дальнейшие изменения на этапах ортодонтического лечения в обеих группах сравнения были недостоверными, что свидетельствует о том, что защитные механизмы фагоцитоза являются первично спровоцированными еще на этапе начала ортодонтического лечения у лиц с заболеваниями ЖКТ, непосредственное дальнейшее влияние аппаратного лечения было незначительным.

Таким образом, исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета на этапах ортодонтического лечения несъемной аппаратурой у подростков с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта позволило установить, что уже в начале аппаратного лечения регистрируется сформированный иммунный дисбаланс, который в течение всего срока лечения усугубляется. Полученные результаты свидетельствуют о наличии исходных комплексных нарушений в иммунной системе (снижение CD3+, IgA, sIgA, ФИ и ФЧ), которые растут под влиянием длительности лечения несъемной аппаратурой. Результаты исследования позволили рекомендовать введение иммунокоррекции на соответствующих этапах лечения ЗЧА несъемными аппаратами у подростков, особенно на фоне имеющейся хронической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождающейся патологическими рефлюксами.

### Список литературы

1. Брыль Е.А. Особенности иммунитета у детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями // Успехи современного естествознания. 2009. № 4. С. 9–12.

2. Воробьев Е.И., Петров Р.В. Программа иммунологических обследований в системе массовых медицинских осмотров детского населения // Иммунология. 2005. № 5. С. 5–7.

3. Карницкая И.В. Профилактика негативных изменений в органах и тканях полости рта при ортодонтическом лечении детей у стоматолога. Омск: ИНФО, 2009. 67 с.

4. Петрова И.В., Васильева Л.Л., Куршакова Т.С. Стандартизованные методы обследования иммунной системы подростка. М.: Медицина, 2009. 49 с.

5. Ткаченко П.И., Лохматова Н.М., Шинкевич В.И. Клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к лечению катарального гингивита у детей и подростков на фоне ортодонтического лечения // Вестник стоматологии. 2014. № 3. С. 82–87.

6. Mancini G., Garbonuta A.O., Heremaus I.F. Immunochemical quation of antigens by siguala radial immunodiffusion // Immunochemistry. 1965. № 1. P. 117–121.

### References

1. Bryl E.A. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya – The success of modern science*, 2009, № 4, pp. 9–12.

2. Vorobev E.I., Petrov R.V. *Immunologiya – Immunology*, 2005, № 5, pp. 5–7.

3. Karnichkaya I.V. *Profilaktika negativnykh izmeneniy v organakh i tkanyakh polosti rta pri ortodonticheskom lechenii detey u stomatologa* [Prevention of adverse changes in the organs and tissues of oral cavity during orthodontic treatment in children]. Omsk: INFO, 2009, 67 p.

4. Petrova I.V., Vasil'eva L.L., Kurshakova T.S. *Standartizovannye metody obsledovaniya immunnnoy sistemy podrostka* [Standardized methods for studying the teenager immune system]. Moscow: Medicine, 2009. 49 p.

5. Tkachenko P.I., Lokhmatova N.M., Shinkevich V.I. *Vestnik stomatologii – Journal of Dentistry*, 2014, № 3, pp. 82–87.

6. Mancini G., Garbonuta A.O., Heremaus I.F. *Immunochemistry*, 1965, № 1, pp. 117–121.

## АНОНС УЧЕБНИКА «ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ»

Глубокоуважаемые коллеги!

Издательство «ГЭОТАР-Медиа» готовит к выпуску новый учебник «Детская хирургия».

Авторы: М.П. Разин – проф., д.м.н., зав. кафедрой детской хирургии Кировского ГМУ (г. Киров), С.В. Минаев – проф., д.м.н., зав. кафедрой детской хирургии Ставропольского ГМУ (г. Ставрополь), И.А. Турабов – проф., д.м.н., засл. врач РФ, зав. кафедрой детской хирургии Северного ГМУ (г. Архангельск), Н.С. Стрелков – проф., д.м.н., засл. врач РФ, ректор Ижевской ГМА (г. Ижевск), А.А. Жидовинов – проф., д.м.н., зав. кафедрой детской хирургии Астраханского ГМУ (г. Астрахань).

Рецензенты: Г.И. Чепурной – проф., д.м.н., засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой детской хирургии и ортопедии Ростовского ГМУ (г. Ростов-на-Дону), Д.А. Морозов – проф., д.м.н., зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (г. Москва).

Рекомендован ФГАУ «ФИРО» в качестве учебника для использования в учебном процессе образовательных учреждений, реализующих программы высшего образования по направлениям подготовки 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия, 32.05.01 Медико-профилактическое дело (уровень специалитета). Регистрационный номер рецензии № 18 от 13 января 2017 г. ФГАУ «ФИРО».

В учебнике освещены современные концепции наиболее актуальных вопросов детской хирургии: история развития и особенности детской хирургии; сроки оперативного лечения и диспансеризация детей с хирургическими заболеваниями и пороками развития; реаниматология детского возраста; гнойная инфекция у детей, наиболее часто встречающаяся врожденная и приобретенная абдоминальная, торакальная, уролого-андрологическая патология детского возраста; особенности травматологии и ортопедии детского возраста; онкологические и опухолеподобные заболевания у детей. Контрольно-обучающий блок включает в себя контрольные вопросы, 695 тестовых заданий и 14 типовых ситуационных задач с эталонами решений.

Количество страниц – 688: 48 таб., 233 рис.

Срок выпуска учебника – третий квартал 2017 г.



## ДЛЯ ЗАМЕТОК

## ДЛЯ ЗАМЕТОК

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл. п. л. 11,63. Тираж 150. Заказ 1283.  
Подписано в печать 20.06.2017. Дата выхода 27.06.2017. Свободная цена.  
Для читателей старше 16 лет.  
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».  
610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.  
[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)