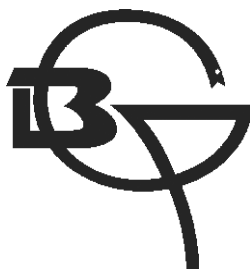


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

**БЮЛЛЕТЕНЬ**  
**ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА**



---

**№ 2 (84) Часть 1**

---

**2012**

ИРКУТСК

**Главный редактор**

С.И. Колесников

**Зам. главного редактора**

В.С. Рукавишников

**Ответственный секретарь**

Т.Г. Карпова

**Редакционная коллегия**

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

Д.В. Кулеш

И.В. Малов

В.В. Малышев

В.А. Сорокинов

В.В. Шпрах

**Редакционный совет**

И.П. Артюхов (Красноярск), С.В. Балахонов (Иркутск), Г.И. Бишарова (Чита), А.В. Говорин (Чита), Дж. Анн Гроссман (США, Нью-Йорк), А.А. Дзизинский (Иркутск), В.В. Дворниченко (Иркутск), В.В. Захаренков (Новокузнецк), Н.Ф. Измеров (Москва), В.К. Козлов (Хабаровск), В.В. Кожеников (Улан-Удэ), М.Т. Луценко (Благовещенск), Л.М. Макаров (Москва), В.Т. Манчук (Красноярск), П. Нямдаваа (Монголия, Улан-Батор), А.З. Плюсин (Финляндия, Хельсинки), Н.В. Протопопова (Иркутск), М.Ф. Савченков (Иркутск), Р.К. Салаяев (Иркутск), О. Сэргэлэн (Монголия, Улан-Батор), К. Такакура (Япония, Токио), Е.В. Уварова (Москва), Е.А. Шмелева (Москва), А.Г. Щуко (Иркутск)

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

**Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.**

**ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.**

**Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.**

**E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru**

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и Базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory".

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук».

Подписной индекс 24347.

© Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, 2012 г.

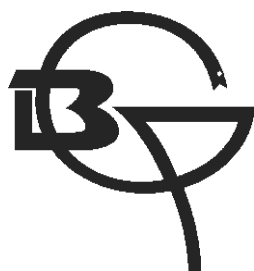
© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

Тираж – 500 экз.

Отпечатано в НЦРВХ СО РАМН, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES  
SIBERIAN BRANCH

*BULLETIN*  
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



---

**N 2 (84) Part 1**

---

---

**2012**

---

IRKUTSK

**Chief Editor**

S.I. Kolesnikov

**Deputy Chief Editor**

V.S. Rukavishnikov

**Executive secretary**

T.G. Karpova

**Editorial board**

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

D.V. Kulesh

I.V. Malov

V.V. Malyshev

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

**Editorial Council**

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), S.V. Balakhonov (*Irkutsk*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), A.A. Dzizinskiy (*Irkutsk*), V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), N.F. Izmerov (*Moscow*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.T. Manchouk (*Krasnoyarsk*), P. Nyamdavaa (*Mongolia, Ulaanbaatar*), A.Z. Plusnin (*Finland, Helsinki*), N.V. Protopopova (*Irkutsk*), M.F. Savcheykov (*Irkutsk*), R.K. Salyajev (*Irkutsk*), O. Sergelen (*Mongolia, Ulaanbaatar*), K. Takakura (*Japan, Tokyo*), E.V. Uvarova (*Moscow*), E.A. Shmeliova (*Moscow*), A.G. Shchuko (*Irkutsk*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

**Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003**

**Presidium of ESSC HE SB RAMS.**

**Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.**

**E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru**

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

*The Bulletin has been founded in 1993.*

*Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).*

*Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".*

*Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»*

*Subscription index 24347.*

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## Клиническая медицина

- Агеенко А.М., Жуков А.В., Поспелова Т.И., Гущеварова Г.Г., Михеева С.А. Влияние транексамовой кислоты на кровопотерю при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава 9
- Баглушкина С.Ю., Тармаева И.Ю. Алиментарно-зависимые факторы риска артериальной гипертензии 13
- Бема М.В. Взаимосвязь патологии мочевой системы и органов пищеварения у детей 17
- Бодиенкова Г.М., Боклаженко Е.В., Катаманова Е.В. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии нейроинтоксикации парами металлической ртути 20
- Доровских Г.Н., Кожедуб С.А., Горлина А.Ю., Седельников С.С. Лучевая диагностика повреждений позвоночника 24
- Ипполитова Е.Г., Цысляк Е.С., Верхозина Т.К. Диагностика остеопороза у больных с деформирующими заболеваниями крупных суставов нижних конечностей и позвоночника 29
- Казарян Ю.С., Колесников С.И., Шашкова О.Н., Изатулин В.Г. Основные морфофункциональные изменения печени при случайных и суицидальных отравлениях этиленгликолем на фоне острого и хронического стресса 33
- Картапольцева Н.В. Общие закономерности поражения центральной и периферической нервной системы при действии физических факторов (локальной вибрации и шума) на организм работающих 40
- Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Вшивков В.А., Гончарова М.В. Клинико-морфологические особенности гастрита у школьников Эвенкии в этнических популяциях 45
- Немченко У.М., Попкова С.М., Джигоев Ю.П., Ракова Е.Б., Савелькаева М.В. Видовое разнообразие бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта 50
- Свистельник М.Н., Ишпахтин Ю.И., Щербавская Э.А., Ширковец А.В. Особенности неспецифической резистентности у девочек после прерывания беременности 55
- Селина Е.В., Бишарова Г.И., Чупрова Т.А. Тиреоидный статус у детей с различной степенью увеличения щитовидной железы, проживающих в неблагополучном районе Забайкалья 59

## Clinical medicine

- Ageenko A.M., Zhukov A.V., Pospelova T.I., Guschevarova G.G., Mikheeva S.A. Influence of tranexamic acid on hemorrhage at the revision hip replacement surgery
- Baglushkina S.Yu., Tarmaeva I.Yu. Alimentary-dependent risk factors of arterial hypertension
- Bema M.V. Interrelation of uric system pathology and digestive apparatus in children
- Bodienkova G.M., Boklazhenko E.V., Katamanova E.V. Clinical value of regulatory autoantibodies in development of neurointoxication with metallic mercury vapours
- Dorovskikh G.N., Kozhedub S.A., Gorlina A.Yu., Sedelnikov S.S. Radiologic evaluation of spinal trauma
- Ippolitova E.G., Tsyslyak E.S., Verkhosina T.K. Diagnostics of osteoporosis in patients with deforming diseases of lower extremities' large joints and spine
- Kazaryan Yu.S., Kolesnikov S.I., Shashkova O.N., Izatulin V.G. Main morphofunctional changes of liver in casual and suicidal poisonings with ethylene glycol at acute and chronic stress
- Kartapolitseva N.V. Common regularities in disorders of central and peripheral nervous system at the influence of physical factors (local vibration and noise) on employees' organisms
- Manchuk V.T., Polivanova T.V., Vshivkov V.A., Goncharova M.V. Clinical and morphological characteristics of gastritis in Evenkia schoolchildren of ethnic populations
- Nemchenko U.M., Popkova S.M., Dzhiyev Yu.P., Rakova E.B., Savelkaeva M.V. Species diversity of bifidobacteria in children with functional disorders of gastrointestinal tract
- Svistelnik M.N., Ishpakhtin Y.I., Scherbavskaya E.A., Shirkovets A.V. State of nonspecific resistance in girls after the abortion
- Selina E.V., Bisharova G.I., Chuprova T.A. Thyroidal status in children with various degree of increase of thyroid gland who live in ecologically unfavorable area of Transbaikalia

Сокольников И.В., Хохлов В.П. Определение прогностических критериев дизадаптации кардиореспираторной системы у беременных высокого акушерского риска с осложненным течением беременности	62	Sokolnikova I.V., Khokhlov V.P. Determination of prognostic criteria of cardiorespiratory system dysadaptation in pregnant women with high obstetrical risk and complicated course of pregnancy	
Туник Т.В., Ляпунов А.В., Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., Каверзина А.С., Петрова И.В., Савелькаева М.В., Горбунова Е.Л. Эффективность антибиотикопрофилактики болезни Лайма (клещевого боррелиоза) у лиц, пострадавших от укусов иксодовых клещей	67	Tunik T.V., Liapunov A.V., Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Arbatskaya E.V., Tchaporgina E.A., Kaverzina A.S., Petrova I.V., Savelkaeva M.V., Gorbunova E.L. The efficacy of prophylaxis of Lyme disease using antibiotics among people bitten by ixodid ticks	
Ширковец А.В., Ишпахтин Ю.И., Щербавская Э.А., Свистельник М.Н. Особенности фосфолипидного и ферментативного спектра у женщин при невынашивании	71	Shirkovets A.V., Ishpakhtin Y.I., Scherbavskaya E.A., Svistel'nik M.N. Peculiarities of phospholipid and enzymatic spectrum in women with miscarriage	
<b>Профилактическая медицина</b>		<b>Preventive medicine</b>	
Боева А.В., Лисовцов А.А. Состояние здоровья детского и подросткового населения промышленного города Восточной Сибири	75	Boyeva A.V., Lisovtsov A.A. State of health of children and adolescents of the industrial town of Eastern Siberia	
Бренева Н.В., Киселева Е.Ю., Шаракшанов М.Б., Носков А.К., Борисов С.А., Чеснокова М.В., Мазепа А.В., Татарников С.А., Баландина Т.П., Труфанов Н.А., Михеева В.Б., Балахонov С.В. Выявление и изучение очага лептоспироза в иркутской области	80	Breneva N.V., Kiseleva E.Yu., Sharakshanov M.B., Noskov A.K., Borisov S.A., Chesnokova M.V., Mazepa A.V., Tatarnikov S.A., Balandina T.P., Trufanov N.A., Mikheeva V.B., Balakhonov S.V. Identification and study of leptospirosis focus in Irkutsk region	
Дугаржапова З.Ф., Чеснокова М.В., Родзиковский А.В. Анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в Сибири в 2000 – 2011 гг. и прогноз на 2012 – 2015 гг.	85	Dugarzhapova Z.F., Chesnokova M.V., Rodzikovsky A.V. Analysis of epizootological and epidemiological anthrax situation in 2000 – 2011 and prognosis for 2012 – 2015	
Катульская О.Ю. Оценка функциональных возможностей практически здоровых подростков Восточной Сибири	88	Katul'skaya O.Yu. Evaluation of functional capabilities in practically healthy teenagers living in Eastern Siberia	
Корецкая Н.М., Шогжал И.С. Современная клинко-социальная характеристика впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Республики Тыва	91	Koretskaya N.M., Shogzhal I.S. Modern clinicosocial characteristics of first-revealed tuberculosis of respiratory apparatus in women of Tuva Republic	
Куликалова Е.С., Вишняков В.А., Татарников С.А., Михайлов Л.М., Родзиковский А.В., Балахонov С.В. Инструменты ГИС в работе эпидемиологического отделения специализированной противоэпидемической бригады в рамках объектового учения по локализации завозного очага холеры	96	Kulikalova E.S., Vishnyakov V.A., Tatarnikov S.A., Mikhailov L.M., Rodzikovskiy A.V., Balakhonov S.V. GIS tools in the work of epidemiological division of specialized anti-epidemic formation during object exercise of localization a cholera imported focus	
Лещенко Я.А. Особенности и тенденции повозрастной рождаемости в Сибирском федеральном округе	100	Leshchenko Ya.A. Peculiarities and tendencies of age-specific birth rate in Siberian federal district	
Мельникова О.В., Вершинин Е.А., Корзун В.М., Сидорова Е.А., Андаев Е.И. Особенности территориального распределения заболеваемости клещевым энцефалитом среди жителей г. Иркутска	104	Melnikova O.V., Vershinin E.A., Korzun V.M., Sidorova E.A., Andaev E.I. Peculiarities of territorial distribution of tick-borne encephalitis morbidity within Irkutsk residents	
Мещакова Н.М., Рукавишников В.С. Нарушение функционального состояния респираторной системы как фактор риска у работников производства сульфатной целлюлозы	110	Meshchakova N.M., Rukavishnikov V.S. Disorder of functional state of respiratory system as a risk factor in employees of sulfate cellulose production	

**Экспериментальные исследования  
в биологии и медицине**

- Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И. Сравнительная характеристика иммунного ответа макроорганизма при пероральном и парентеральном введении металоносителя 114
- Журба О.М., Шаяхметов С.Ф., Алексеенко А.Н. Химико-аналитические подходы определения содержания хлоруглеводородов и их метаболитов в биосредах 118
- Занданов А.О., Ажунова Т.А., Николаев С.М., Лемза С.В., Цыренжапова О.Д. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства «Дигда-ши-тан» при экспериментальном гепатите 124
- Макушкина Ю.В., Хобракова В.Б. Влияние сухого экстракта «Аркосител» на состояние клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа 128
- Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Шестопалов М.Ю., Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Кузнецов В.И., Атлас А.Г., Балахонов С.В. Особенности лабораторной диагностики экспериментального бруцеллеза, вызванного S- и L-формами возбудителя инфекции 131
- Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л. Культурально-морфологические свойства бруцелл на этапах L-трансформации 135

**Организация здравоохранения**

- Иванов А.Г. Информационная система идентификации профессиональных нейроинтоксикаций: возможности и перспективы 139

**Обзоры литературы**

- Кнауэр Н.Ю., Лифшиц Г.И. Молекулярно-генетический подход к оптимизации современной антиагрегантной терапии 143
- Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э. Физиология обмена холестерина (обзор) 153
- Юрьева О.В., Дубровина В.И. Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в регуляции иммуно- и патогенеза 159
- Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» 164

**Experimental researches  
in biology and medicine**

- Vityazeva S.A., Starovoitova T.P., Dubrovina V.I. Comparative characterization of the macroorganism immune response after peroral and parenteral introduction of metallic nanocomposite 114
- Zhurba O.M., Shayakhmetov S.F., Alexeyenko A.N. Chemical analytical approaches of determination of content of chlorohydrocarbons and their metabolites in biological matrixes 118
- Zandanov A.O., Azhunova T.A., Nikolaev S.M., Lemza S.V., Tsyrenzhapova O.D. Pharmacotherapeutic effectiveness of complex herbal remedy "Digdashitan" at the experimental hepatitis 124
- Makushkina Yu.V., Khobrakova V.B. The influence of dry extract «Arkositel» on the state of cellular and humoral chains of immune response 128
- Mikhailov L.M., Kalinovskiy A.I., Barannikova N.L., Shestopalov M.Yu., Andreevskaya N.M., Mikhailova V.A., Kuznetsov V.I., Atlas A.G., Balakhonov S.V. Peculiarities of laboratory diagnostics of experimental brucellosis caused by S- and L-forms of causative agent 131
- Mikhailov L.M., Kalinovskiy A.I., Barannikova N.L. Cultural-morphological properties of *Brucella* at the stages of L-transformation 135

**Organization of public health service**

- Ivanov A.G. Information system for occupational neurointoxications identification: capabilities and prospects 139

**Reviews of literature**

- Knauer N.Yu., Lifshits G.I. Molecular-Genetic approach for optimization of modern antiaggregant therapy 143
- Tyuryumin Ya.L., Shanturov V.A., Tyuryumina E.E. Physiology of cholesterol metabolism (the review) 153
- Yurieva O.V., Dubrovina V.I. Role of cyclic nucleotide signal systems in regulation of immuno- and pathogenesis 159
- Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS» 164





## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.273.52: 616.728.2-089.843

А.М. Агеенко, А.В. Жуков, Т.И. Поспелова, Г.Г. Гущеварова, С.А. Михеева

ВЛИЯНИЕ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ НА КРОВОПОТЕРЮ  
ПРИ РЕВИЗИОННОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВАФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Минздравсоцразвития РФ (Новосибирск)

В статье отражены результаты исследования влияния транексамовой кислоты на систему гемостаза при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Оценена взаимосвязь изменений в системе гемостаза и кровопотери в интра- и послеоперационном периодах, частота проведения гемотрансфузии на этапах операции и в послеоперационном периоде.

Использование транексама при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава позволяет снизить объем периоперационной кровопотери.

**Ключевые слова:** транексамовая кислота, ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава, система гемостаза

INFLUENCE OF TRANEXAMIC ACID ON HEMORRHAGE  
AT THE REVISION HIP REPLACEMENT SURGERY

А.М. Ageenko, А.В. Zhukov, Т.И. Pospelova, Г.Г. Guschevarova, С.А. Mikheeva

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

The article describes the results of investigation of the influence of tranexamic acid on hemostasis system at the revision hip replacement surgery. Correlation of changes in hemostasis system and hemorrhage in intra- and postoperative periods, frequency of hemotransfusion at the stages of the operation and in postoperative period were evaluated.

Use of tranexamic acid at the revision hip replacement surgeries reduces perioperative hemorrhage.

**Key words:** tranexamic acid, revision hip replacement surgery, hemorrhage system

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире растет количество операций по эндопротезированию тазобедренного сустава, которые проводятся теперь не только в крупных хирургических центрах, но и в обычных стационарах. Высокая нагрузка на данный сустав в повседневной жизни, разное качество установленных протезов, гнойные осложнения — все это вызывает необходимость в замене сустава — ревизионном эндопротезировании. По данным мировой статистики, ревизионная артропластика ежегодно составляет до 10–15 % от количества первично установленных эндопротезов [11]. Удаление первичного протеза и цемента нередко требует использования дополнительных разрезов, остеотомии или резекции участков кости. Такая травматизация сопровождается дополнительной потерей костного вещества, а также выраженным кровотечением как из рубцов, так и из губчатой кости. В связи с техническими сложностями данные операции гораздо более длительны по сравнению с первичным эндопротезированием, имеют больший риск развития тромбоэмболических и инфекционных осложнений, а также сопряжены с массивной кровопотерей. По данным А.С.

Аврунина, Н.В. Корнилова, В.М. Прохоренко и других авторов, при ревизионной артропластике тазобедренного сустава уровень кровопотери составляет в среднем 2000 мл [1, 2]. Своевременно не восполненная кровопотеря объемом более 40 % ОЦК приводит к гиповолемии, нестабильной гемодинамике, анемии, что снижает доставку кислорода к тканям, ведет к росту послеоперационных осложнений вплоть до летального исхода [1]. Все это создает необходимость проведения гемотрансфузий у данных пациентов, что также связано с развитием ряда осложнений, таких, как инфекционные заболевания, иммунная сенсibilизация, гемодинамическая перегрузка и аллергические реакции [5]. Указанное делает актуальным поиск путей уменьшения кровопотери при подобных операциях.

Среди препаратов, снижающих кровопотерю, большое значение имеют ингибиторы фибринолиза, такие, как транексамовая кислота (ТК). Эти препараты угнетают фибринолиз путем конкурентного торможения плазминогенактивирующего фермента и уменьшения образования плазмينا. Применение ТК способствует формированию полноценного стабильного сгустка крови.

М. Hoylaerts в своих исследованиях еще в 80-х гг. прошлого века оценил эффективность препарата по уменьшению кровоточивости тканей и интенсивности кровотечения. Также по результатам электрокоагулограммы был проведен анализ этапов формирования сгустка крови и скорости фибринолиза [8].

Транексамовая кислота оказывает как системное, так и местное кровоостанавливающее действие. Обладая способностью подавлять образование кининов и других активных пептидов, которые участвуют в аллергических и воспалительных реакциях, она также оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, противомикробное действие. Препарат равномерно распределяется в тканях. Терапевтическая концентрация сохраняется до 17 часов и выводится почками [3].

К настоящему времени в мире накоплен большой положительный опыт применения ТК для уменьшения кровопотери в кардиохирургии, травматологии и ортопедии, абдоминальной хирургии, акушерстве, стоматологии и других областях.

Несмотря на тридцатилетний период использования данного препарата, до настоящего времени идет поиск оптимальных вводимых доз. Существует несколько схем введения транексамовой кислоты, в зависимости от вида оперативного вмешательства.

В кардиохирургии после болюса обычно продолжают постоянное введение в дозе 1 мг/кг/час в течение 5–8 часов, [13] однако в исследованиях V. Casati показано, что длительное использование в послеоперационном периоде не улучшает кровосбережение и может приводить к ухудшению функции почек [15].

Особенно актуально применение транексамовой кислоты в травматологии и ортопедии при первичном и ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава.

Так, при артропластике коленного сустава эффективным, по мнению G. Venonі, является предоперационное назначение препарата. В его исследованиях показано, что два болюсных введения транексамовой кислоты в дозе 10 мг/кг (одно — перед операцией, второе — во время снятия жгута) наиболее эффективны, тогда как применение препарата после снятия жгута не приносит пользы [4, 14].

В 1999 г., основываясь на опыте применения транексамовой кислоты в кардиохирургии, в зарубежных исследованиях была показана эффективность при введении препарата в конце операции [7]. Позднее, в 2000 г. было доказано, что предоперационное введение ТК более эффективно снижает кровопотерю и не повышает риск тромботических осложнений [6].

К 2007 г. были опубликованы работы об эффективности однократного болюсного применения ТК в дозировке 15 мг/кг при первичной артропластике ТБС [10].

Затем в 2009 г. появился ряд работ, оценивающих дозозависимый эффект транексамовой кислоты. Так, были опубликованы данные о том, что однократное болюсное введение препарата в

дозе 20 мг/кг более эффективно снижает степень кровопотери, не увеличивая риск возникновения тромбоэмболических осложнений [12].

Позднее, в 2010 г., появились работы, показывающие уменьшение необходимости в гемотрансфузиях у пациентов, перенесших ревизионное эндопротезирование ТБС, при применении транексамовой кислоты [9].

Таким образом, перспективной и актуальной является оценка эффективности применения транексамовой кислоты при тотальном ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава.

**Цель исследования** — оценка эффективности применения транексамовой кислоты при тотальном ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава путем анализа величины интра- и послеоперационной кровопотери, а также определения необходимости проведения гемотрансфузий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 86 пациентов, оперированных в отделении эндопротезирования Новосибирского НИИТО в период с 2005 по 2011 гг. Всем больным было выполнено тотальное ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава в условиях спинномозговой анестезии маркаином. Продолжительность вмешательства составила от 90 до 210 мин. В исследование вошли 41 женщина (средний возраст — 55 лет) и 45 мужчин (средний возраст — 51,8 лет).

Больные методом случайных чисел были разделены на 2 группы: в основную группу вошло 27 пациентов, получавших транексамовую кислоту. Схема введения — 10 мг/кг внутривенно капельно за 30 минут до хирургического вмешательства, затем каждые 6 часов, с суммарной дозой препарата, не превышающей 4000 мг.

Пациенты группы сравнения (59 пациентов) препарат не получали. Принципы инфузионной терапии в обеих группах были одинаковыми. Терапия была направлена на поддержание адекватного объема циркулирующей крови, компенсацию периперационных потерь. Показания к проведению гемотрансфузии были определены согласно приказу МЗ РФ № 363: потеря 25–30 % объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25 % и возникновением циркуляторных нарушений.

Оценка степени кровопотери проводилась во время операции, в течение первых суток и в последующие дни раннего послеоперационного периода до удаления дренажа из области хирургического вмешательства.

В течение первых 6 часов после операции в обеих группах проводили возврат дренажной аутокрови системой HandyVac. Показанием для переливания дренажной крови являлся уровень свободного гемоглобина ниже 4 г/л.

Первые сутки послеоперационного периода пациенты наблюдались в условиях отделения реанимации, на вторые сутки осуществлялся перевод в профильное отделение.

Относительную кровопотерю оценивали отношением объема кровопотери (КП) к объему общей циркулирующей крови (ОЦК), выраженным в процентах.  $ОКП = КП / ОЦК \times 100$ . Величину ОЦК (мл) рассчитывали по формуле  $ОЦК = K \times M$ , где  $M$  — масса пациента (кг);  $K$  — коэффициент, равный 65 для женщин и 70 для мужчин. Также производился подсчет доз перелитой донорской эритроцитарной массы.

Сравнение средних проводили по двустороннему  $t$ -критерию с учетом однородности дисперсий, которые оценивали по двустороннему  $F$ -критерию. Достоверным принимался уровень значимости  $\alpha \leq 0,05$ . Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение среднего ( $M \pm S_M$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность хирургического вмешательства в основной группе составила  $130 \pm 7$  мин, в контрольной —  $130 \pm 4$  мин.

Ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательных эффектов применения ТК.

Объемы кровопотери во время и после хирургического вмешательства представлены в таблице 1.

Интраоперационная кровопотеря при ревизионном эндопротезировании определяется прежде всего обширностью повреждения тканей пациента во время операции [3]. Удаление ранее установленного эндопротеза зачастую сопряжено с техническими трудностями, что весьма затрудняет осуществление спонтанного гемостаза путем образования тромбов. Как следствие этого, в нашем исследовании не выявлено статистически достоверной разницы в объеме интраоперационной кровопотери между группами пациентов, получавших ТК и не получавших ее.

В первые сутки после операции ревизионного эндопротезирования происходит окончательная остановка кровотечения, вызванного хирургическим вмешательством. Объем дренажных потерь в этот период достаточно велик и сопоставим с объемом интраоперационной кровопотери. Ингибирование фибринолиза, обусловленное применением ТК, создает предпосылки для более надежного гемостаза. В основной группе отмечено достоверное снижение дренажной кровопотери (табл. 1).

Начиная со вторых суток послеоперационного периода скорость дренажной кровопотери значи-

тельно снижалась и уже не зависела от применения ТК (табл. 1).

Оценивая суммарную кровопотерю интра- и послеоперационного периода, можно отметить статистически достоверное ее снижение в группе с использованием ТК (табл. 1).

Объем кровопотери во время и после хирургического вмешательства определяет частоту необходимости гемотрансфузии. Потребность переливания донорской эритроцитарной массы представлена в таблице 2.

**Таблица 2**  
**Необходимость применения донорской эритроцитарной массы и ее количество в исследуемых группах**

Группа	Кол-во человек	Случаев гемотрансфузии (%)	Кол-во доз
Основная	27	13 (48 %)	$1,1 \pm 0,2^*$
Сравнения	59	31 (53 %)	$3,6 \pm 0,7$

**Примечание:** \* — отмечены достоверные ( $\alpha \leq 0,05$ ) различия между исследуемыми группами.

Необходимость переливания донорской эритроцитарной массы в обеих группах возникала примерно в половине случаев (48 % — в основной и 53 % — в контрольной) и достоверно не отличалась. Однако применение транексамовой кислоты позволило значительно снизить объем переливаемой донорской крови: среднее количество доз перелитой эритроцитарной массы в основной группе составило 1,1, в контрольной — 3,6.

Оценка функционального состояния системы гемостаза свидетельствовала о наклонности к гипокоагуляции в группе сравнения, в пользу чего говорило достоверное удлинение АПТВ в первые сутки после операции ( $31,4 \pm 1,8$  и  $35,4 \pm 1,3$  сек соответственно;  $\alpha < 0,05$ ), тогда как в основной группе, получавшей транексамовую кислоту, этот показатель не изменился ( $32,8 \pm 1,1$  сек до операции и  $30,1 \pm 0,9$  сек в первые сутки) и был достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $30,1 \pm 0,9$  и  $35,4 \pm 1,3$  сек соответственно;  $\alpha < 0,05$ ). Уровень фибриногена в первые сутки в группе сравнения также был ниже, чем в основной ( $2,1 \pm 0,2$  и  $3,7 \pm 0,1$  г/л соответственно;  $\alpha < 0,05$ ). Значимых изменений МНО в обеих группах не выявлено. Полученные данные указывают на положительное влияние используемой схемы введения транексама на систему гемостаза у больных, перенесших

**Таблица 1**  
**Интраоперационная и суммарная кровопотеря на этапах операции и в послеоперационном периоде в исследуемых группах**

Группа	Интраоперационная		1-е сутки		Суммарная	
	% ОЦК	мл	% ОЦК	мл	% ОЦК	мл
Основная	$17 \pm 2,5$	$848 \pm 79$	$10 \pm 1,3^*$	$516 \pm 52^*$	$37 \pm 3,7^*$	$1860 \pm 172^*$
Сравнения	$22 \pm 1,6$	$1140 \pm 123$	$19 \pm 1,9$	$972 \pm 72$	$54 \pm 4,2$	$2750 \pm 159$

**Примечание:** \* — отмечены достоверные ( $\alpha \leq 0,05$ ) различия между исследуемыми группами.

тотальное резэндопротезирование тазобедренного сустава.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что применение транексамовой кислоты является безопасным, позволяет снизить кровопотерю и, как следствие, потребность в гемотрансфузиях. Уровень суммарной кровопотери в основной группе на этапах лечения уменьшился на 33 %. Кроме того, внутри основной группы выявлены различия в объеме послеоперационной кровопотери у мужчин и женщин. Причины различия снижения кровопотери в зависимости от пола требуют дальнейшего изучения, возможно, они связаны с различной функцией эндотелиальной системы у исследуемых больных.

Достоверное снижение дренажной кровопотери в первые сутки у пациентов исследуемой группы свидетельствует о надежном уровне блокады фибринолиза применением транексамовой кислоты. Следствием этого является снижение объема перелитой донорской эритроцитарной массы более чем в 3 раза.

Таким образом, назначение транексамовой кислоты является целесообразным у пациентов с ревизионной атропластикой тазобедренного сустава, поскольку уменьшает периоперационную кровопотерю и потребность в переливании компонентов донорской крови, что ведет к уменьшению стоимости лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Прохоренко В.М. Первичное и ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. — Новосибирск, 2007. — 345 с.
2. Сезонные колебания величины интраоперационной кровопотери при резэндопротезировании тазобедренного сустава / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, В.М. Кустов, А.Н. Фролов // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — М., 2003. — Т. 162, N 1. — С. 49—51.
3. Benoni G. Tranexamic acid reduces the blood loss in knee arthroplasty — if it's administered at the right time // *Lakartidningen*. — 1999. — Vol. 96 (24). — P. 2967—2969.
4. Brown S., Thwaites B.K., Morgan P.D. Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary arterybypass operations: A double-blind, randomized,

placebo-controlled trial // *Robert Anesth. Analg.* — 1997. — Vol. 85. — P. 963—970.

5. Callaghan J.J., O'Rourke M.R., Liu S.S. Blood management: issues and options // *J. Arthroplasty*. — 2005. — Vol. 20 (4), Suppl. 2. — P. 51—54.

6. Claeys M.A., Vermeersch N., Haentjens P. Reduction of blood loss with tranexamic acid in primary total hip replacement surgery // *Acta. Chir. Belg.* — 2007. Vol. 107 (4). — P. 397—401.

7. Ekbäck G., Axelsson K., Rytberg L. Tranexamic acid reduces blood loss in total hip replacement surgery // *Anesth. Analg.* — 2000. — Vol. 91, N 5. — P. 1124—1130.

8. Hoylaerts M., Lijnen H.R., Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamicacid // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1981. — Vol. 673. — P. 75—85.

9. Noordin S., Waters T.S. Tranexamic acid reduces allogenic transfusion in revision hip arthroplasty // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2010. — Vol. 469, N 2. — P. 541—546.

10. One intraoperative dose of tranexamic acid for patients having primary hip or knee arthroplasty / F.E. Ralley, D. Berta, V. Binns, J. Howard [et al.] // *The Association of Bone and Joint Surgeons*. — 2009. — Vol. 468, N 7. — P. 1905—1911.

11. Seven to 10 years follow-up of an anatomic hip prosthesis. An international study / A. Herrera, V. Canales, J. Anderson et al. // *Clin. Orthop.* — 2004. — 423. — P. 129—137.

12. The effect of an intravenous bolus of tranexamic acid on blood loss in total hip replacement / K. Rajesparan, L.C. Biant, M. Ahmad, R.E. Field // *Bone Joint Surg. Br.* — 2009. — Vol. 91 (6). — P. 776—783.

13. Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / V. Casati, F. Bellotti, C. Gerli [et al.] // *Anesthesiology*. — 2001. — Vol. 94. — P. 8—14.

14. Tranexamic acid, given at the end of the operation, does not reduce postoperative blood loss in hip arthroplasty / G. Benoni, S. Lethagen, P. Nilsson, H. Fredin // *Acta Orthop. Scand.* — 2000. — Vol. 71. — P. 250—254.

15. Tranexamic acid reduces postoperative blood losses associated with elective total hip replacement / P. Duquenne, L. Lhoest, W. Henkes, F. De Sart // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 1999. — Vol. 81, Suppl. II (Abstr. 489). — P. 233—234.

### Сведения об авторах

**Агеенко Александр Михайлович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (913) 923-34-23; e-mail: aageenko@niito.ru)

**Жуков Александр Владимирович** — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (383) 363-31-31; e-mail: aageenko@niito.ru)

**Поспелова Татьяна Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (383) 363-31-31; e-mail: aageenko@niito.ru)

**Гущеварова Галина Геннадьевна** — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (383) 363-31-31; e-mail: aageenko@niito.ru)

**Михеева Светлана Анатольевна** — врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (383) 363-31-31; e-mail: aageenko@niito.ru)



С.Ю. Баглушкина, И.Ю. Тармаева

## АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Целью исследования было проведение анализа рационов питания по обеспеченности основными макронутриентами больных артериальной гипертензией.

Изучение состояния питания проводилось с использованием компьютерной программы «Анализ состояния человека» (версия 1.2, ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.), основанной на частоте потребления пищевых продуктов и профиле потребления пищевых веществ.

Анализ основных макронутриентов показал, что содержание белков в целом находится ниже физиологической нормы, содержание углеводов и жиров было значительно выше физиологических норм. Результаты состояния питания больных артериальной гипертензией выявили нарушения принципов рационального питания, требующие коррекции рациона.

**Ключевые слова:** рационы питания, макронутриенты, артериальная гипертензия

## ALIMENTARY-DEPENDENT RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION

S.Yu. Baglushkina, I.Yu. Tarmaeva

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The aim of the study was to carry out the analysis of food rations in order to study provision of patients with arterial hypertension with basic macronutrients.

Analysis of nutrition condition was carried out by using the computer program «The Analysis of the person's condition» (version 1.2, Scientific Research Institute of Nutrition RAMS, 2003–2005), based on the frequency of food substances consumption.

The analysis of basic macronutrients showed that the content of proteins is below physiological norm on the whole, the content of carbohydrates and fats was considerably higher than the physiological norm. The results of the analysis of nutrition condition of patients with arterial hypertension revealed disorder of balanced ration principles that require correction of a ration.

**Key words:** food rations, macronutrients, arterial hypertension

## ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной высокой заболеваемости и смертности населения во всем мире, в том числе и в нашей стране. В России показатели смертности от ССЗ в 3,5 раза выше, чем в развитых странах Европы, таких, как Финляндия, Дания и др. В России, по данным ВНОК (2010 г.), стандартизованная по возрасту распространенность АГ составила 42,9 % у женщин и 36,6 % у мужчин [4]. В современной превентивной кардиологии общепринятым является представление о необходимости комплексного подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с артериальной гипертензией (АГ): не только достижение целевых показателей артериального давления (АД) и устранение факторов риска (ФР) АД (избыточное потребление поваренной соли, недостаток регулярной физической активности, избыточная масса тела, избыточное потребление алкоголя), но и одновременное привлечение внимания к другим ФР (нездоровые стереотипы питания, курение, гиперлипидемия, нарушение углеводного обмена и др.) и их коррекция [3, 11, 12].

На сегодняшний день выявлено более 250 факторов риска развития ССЗ, которые подразделяются на немодифицируемые (пол, возраст, генетические и этнические факторы) и модифицируемые (нарушения питания, ожирение, арте-

риальная гипертензия, гиперлипидемия (повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, низкий уровень липопротеидов высокой плотности, курение, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, расстройство функции эндотелия, гипергомоцистеинемия, гиперкоагуляция, оксидативный стресс, воспаление и др.)) [5, 6, 10].

Одним из основных элементов в комплексе профилактических и лечебных мероприятий при сердечно-сосудистых заболеваниях является диетотерапия, которую надо использовать не только в стационаре, но и дома, в амбулаторных условиях. Об эффективности пищевого фактора при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы свидетельствуют многочисленные исследования [1, 5, 7, 14, 15, 16].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение состояния питания проводилось с использованием компьютерной программы «Анализ состояния человека» (версия 1.2, ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.), основанной на частоте потребления пищевых продуктов и профиле потребления пищевых веществ. Метод позволяет оценить калорийность рациона, его химический состав, обеспеченность макро- и микроэлементами, что позволяет выявить риск развития алиментарно-зависимых заболеваний. В исследовании приняли

участие 378 пациентов с АГ (28 % — мужчины, 72 % — женщины, г. Иркутск), в возрастных группах до 40 лет (9,6 % обследованных), 40 — 59 лет (68,7 %), старше 60 лет (21,7 %).

Полученные данные по содержанию основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов), биологически активных веществ и калорийности сравнивались с нормативами [9] и с адекватными уровнями потребления и верхними допустимыми уровнями потребления пищевых и биологически активных веществ [8].

Подготовку к обработке первичных данных и последующий статистический анализ производили с применением пакета программных приложений Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., USA) и интегрированного пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования по содержанию общего белка в структуре питания больных АГ выявил их дефицит. У мужчин наименьшая обеспеченность наблюдалась в возрастной группе старше 60 лет и составила 75,5 % от нормы, Максимальная обеспеченность была в возрастной группе 40 — 60 лет, однако и она в полной мере не обеспечивала физиологическую норму. Для женщин тоже характерна такая тенденция.

Содержание общего белка у мужчин составило от 7,9 % до 9,3 % от энергетической ценности рациона при рекомендуемых 11 — 12 %. Содержание общего белка у женщин также был ниже нормы и составил от 7,7 % до 9,1 %.

Наряду с белками, большое значение для здоровья организма имеют жиры. Они входят в состав клеток и клеточных структур, участвуют в обменных процессах. С жирами в организм поступают необходимые для жизнедеятельности вещества: витамины А, Д, Е, незаменимые жирные кислоты, лецитин. Общее содержание жира должно составлять до 30 % калорийности рациона, из этого количества 10 % должно приходиться на МНЖК, 6 — 10 % — на ПНЖК. ПНЖК, как и МНЖК, способствуют снижению гиперхолестеринемии, риска тромбообразования. Источниками ПНЖК класса омега-6 (линолевая кислота) являются растительные масла. Оптимальное потребление этих кислот составляет 5 — 8 % общей калорийности рациона. Очень важным для больных ССЗ является использование в питании источников ПНЖК класса омега-3 — жирной морской рыбы, содержащей длинноцепочечные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты), из которых образуются простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, оказывающее антиагрегантное, антигипертензивное, противовоспалительное и иммунокорригирующее действие. Оптимальное для больных ССЗ считается потребление ПНЖК омега-3 в количестве 1 — 2 % общей калорийности рациона. Полиненасыщенные жирные кислоты, в отличие от насыщенных, способствуют удалению холестерина из организма.

Важнейшим условием в коррекции всех звеньев патогенеза ССЗ и, особенно, нарушения липидного обмена с помощью диетотерапии является качественная и количественная коррекция жирового компонента рациона. Длительное избыточное поступление жиров ведет к развитию избыточной массы тела и ожирению, жировой инфильтрации клеток печени, увеличению холестерина в крови, повышению свертываемости крови, ухудшению усвояемости белков, кальция, магния, повышению потребности в витаминах, а также усугубляет имеющуюся недостаточность в йоде. Избыточное потребление жира тормозит секрецию желудка и задерживает эвакуацию из него пищи, вызывает перенапряжение функции поджелудочной железы и кишечника, особенно при заболеваниях этих органов: анацидный гастрит, панкреатит, энтероколит, болезни печени и желчных путей [2, 14].

При анализе жирового компонента рациона выявлено, что содержание общего жира, насыщенных жирных кислот и холестерина в рационе превышало рекомендуемые нормы. Наибольшее значение общих жиров наблюдалось у мужчин возрастной группы 49 — 60 лет, обеспеченность составила 153,3 %, НЖК — 12,8 % от суточной калорийности при рекомендуемом значении до 10 %. Для средней возрастной группы также характерно повышенное содержание холестерина 414,1 мг при рекомендуемом — 300 мг в сутки. В возрастной группе до 40 лет обеспеченность общими жирами составила 146,1 % от нормы. Было определено содержание полиненасыщенных жирных кислот, так как они не синтезируются в организме и относятся к незаменимым факторам питания. В наших расчетах (табл. 1) содержание полиненасыщенных жирных кислот было недостаточным во всех возрастных группах, наименьшее значение выявлено в возрастной группе до 40 лет и составило 4,8 % от суточной калорийности при рекомендуемом значении 6 — 10 %. Отмечается повышенный уровень холестерина во всех возрастных группах обоего пола, максимальный уровень приходится на 40 — 60 лет.

Считается, что увеличение потребления холестерина до 100 мг на 1000 ккал/сут способствует повышению уровня холестерина в сыворотке крови на 12 % [13]. В то же время снижение ОХ на 1 % приводит к уменьшению риска ишемической болезни сердца на 2 %. По рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину США при умеренной гиперхолестеринемии его количество в диете не должно превышать 300 мг/сут., а при выраженной — 200 мг/сут.

Квота жиров в фактической среднесуточной калорийности у женщин была выше рекомендуемых норм во всех возрастных группах, наибольшее значение общих жиров было отмечено в средней возрастной группе, обеспеченность составила 165,3 %, НЖК в этой возрастной группе составила 13,1 % от суточной калорийности. Содержание ПНЖК было недостаточным во всех возрастных группах у женщин. Содержание общего жира у мужчин составило от 35,8 % до 37,8 % от суточной

Таблица 1

Содержание жиров пациентов с АГ по возрастам за период 2009–2011 гг.

Пол	Показатель	Возраст, годы		
		< 40 лет	40–60	> 60 лет
Мужчины	содержание жира, г	128,6	127,2	104,1
	НЖК, %	11,5	12,8	12,1
	ПНЖК, %	4,8	5,6	5,3
	холестерин, мг	328,7	414,1	352,0
Женщины	содержание жира, г	102,2	115,7	105,4
	НЖК, %	11,9	13,1	12,9
	ПНЖК, %	5,2	5,6	5,4
	холестерин, мг	315,6	358,4	321,5

Таблица 2

Энергетическая ценность рационов пациентов с АГ по возрастам за период 2009–2011 гг.

Пол	Показатель	Возраст, годы		
		< 40 лет	40–60	> 60 лет
Мужчины	Энергетическая ценность рациона, ккал	3078,6	3025,2	2614,5
Женщины	Энергетическая ценность рациона, ккал	2416,2	2720,1	2551,8

энергетической ценности. Для женщин характерно более высокое содержание общих жиров, которое составляет от 48,7 % до 56,8 % от суточной калорийности, максимальное значение приходится на возрастную группу 40–60 лет.

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать заключение, что рационы больных АГ не отвечают гигиеническим требованиям по показателю потребления жиров, и поэтому требуются соответствующие коррекции в рационы питания исследуемых.

Углеводы являются важными энергетическими компонентами пищи и составляют основную часть пищевого рациона, обеспечивая 50–60 % его энергоценности.

Следует отметить, что практически во всех группах у мужчин и женщин содержание наиболее простых моносахаридов и дисахаридов в рационе оказалось выше рекомендуемых.

Обращает на себя внимание низкое содержание в рационе больных всех групп пищевых волокон — у мужчин с возрастом имеется тенденция к снижению. Особенно беден ПВ рацион больных мужчин и женщин возрастной группы старше 60 лет. У женщин максимальное количество ПВ отмечается в возрастной группе 40–60 лет и составляет 15,3 г, что ниже рекомендуемых 20 г. Источниками ПВ считаются все продукты растительного происхождения. Основными представителями ПВ являются целлюлоза, гемицеллюлоза и пектин. Добавление 15 г растворимых ПВ в суточный рацион на 15–21 % снижает уровень ОХ в крови. Широкое включение в диету овощей и фруктов, зерновых позволяет полностью обеспечить потребность организма в ПВ [12].

При анализе фактического питания в разных возрастных группах было отмечено, что энергетическая ценность рациона (табл. 2) и у мужчин, и у женщин превышает рекомендуемые значения. С возрастом у мужчин отмечается тенденция к снижению общей энергоёмкости потребляемой пищи.

Анализ фактического питания больных артериальной гипертензией выявил разбалансированность рационов питания по содержанию основных пищевых нутриентов. Рацион должен включать вещества в сбалансированном соотношении с возрастными потребностями, а также по отношению друг к другу. Наиболее благоприятным соотношением белков, жиров и углеводов считается 1 : 1,1 : 4,8. По нашим данным, соотношение белков, жиров и углеводов в рационе составило для мужчин 1 : 1,9 : 6,0, для женщин это соотношение составило 1 : 1,9 : 6,5.

Анализ основных нутриентов показал, что содержание белков в целом находится ниже физиологической нормы, содержание углеводов и жиров было значительно выше физиологических норм. Исследованием установлено, что фактическое питание пациентов не соответствует принципам рационального питания и является фактором риска развития АГ.

Коррекция рациона питания больных АГ в процессе диетотерапии является важным компонентом в комплексе мероприятий по профилактике факторов риска развития АГ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агбалян Е.В. Прогностическая значимость факторов питания в формировании хронических

неинфекционных заболеваний на Крайнем Севере: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2005. — 45 с.

2. Дадали В.А. Жиры, ПНЖК, фосфолипиды: биологическая роль, применение в профилактической медицине // Введение в общую нутриентологию: Сб. статей. — Новосибирск, 2000. — С. 264 — 284.

3. Денисова Н.Н., Погожева А.В., Батурин А.К. Анализ питания больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вопросы питания. — 2005. — № 1. — С. 24 — 27.

4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Четвертый пересмотр. ВНОК // Системные гипертензии. — М., 2010. — № 3. — С. 5 — 26.

5. Диетическая терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях: Методические рекомендации / В.А. Тутельян, Б.С. Каганов, А.В. Погожева [и др.]. — М., 2007.

6. Еганиян Р.А., Калинина А.М., Измайлова О.В. Влияние диетологического обучения в «Школе здоровья» на характер питания больных артериальной гипертензией I—II степени. Профилактическая медицина. — 2010. — № 2. — С. 29 — 33.

7. Измайлова О.В. Разработка технологии коррекции алиментарно-зависимых факторов риска артериальной гипертензии в первичном звене здравоохранения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008.

8. Методические рекомендации «Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ», утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты

прав потребителей и благополучия человека. — М., 2004. — 36 с.

9. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены Главным государственным санитарным врачом РФ 18.12.2008 г.

10. Национальные клинические рекомендации. Сборник; 2-е изд. / под ред. Р.Г. Оганова. — М.: Изд-во «Силиция-Полиграф», 2009. — 528 с.

11. Роль некоторых привычек питания у лиц с артериальной гипертензией для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования) / Д.Ю. Платонов, В.С. Волков, И.С. Петрухин [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2004. — № 6. — С. 23 — 28.

12. Погожева А.В. Роль питания в патогенезе и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина. — 2008. — № 4. — С. 55 — 62.

13. Погожева А.В., Дербенева С.А. Диетологическая коррекция гиперхолестеринемии. Кардиология. — 2009. — № 2. — С. 17 — 20.

14. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. — СПб.: Спец. лит., 1998. — 167 с.

15. Blackburn G.L. Nutritional assessment: an overview // Clin. Consult. Nutr. Support. — 1981. — Vol. 1. — P. 1-12.

16. Lenhard M.S. Obesity in the new millenium: Hihlights from NAASO 2000 // Mater. Conf. NAASO (USA, California, Oct. 29 — Nov. 2, 2000). — 2000. — P. 138 — 139.

#### Сведения об авторах

**Баглушкина Светлана Юрьевна** — врач-терапевт МАУЗ КБ № 1 г. Иркутска, аспирант ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (902) 566-88-48; e-mail: s.baglushkina@mail.ru)

**Тармаева Инна Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены труда и гигиены питания ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ



М.В. Бема

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАТОЛОГИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ  
У ДЕТЕЙ****Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН  
(Чита)**

По данным исследования указана возможная взаимосвязь заболеваний мочевой системы и органов желудочно-кишечного тракта у детей.

В ходе исследования определена структура сочетанной патологии мочевой системы и органов желудочно-кишечного тракта у детей. У 79 % обследованных выявлена сочетанная патология почек и органов пищеварения.

В клинической картине отмечались диспепсический и абдоминальный синдромы. В 18 % случаев клинические проявления отсутствовали. У больных с метаболическим уролитиазом преобладает функциональная патология органов пищеварения, а у детей с дисметаболическим тубулоинтерстициальным нефритом — воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** почки, органы пищеварения, метаболический уролитиаз

**INTERRELATION OF URIC SYSTEM PATOLOGY AND DIGESTIVE APPARATUS  
IN CHILDREN**

M.V. Bema

**Chita Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Chita**

According to the research possible interrelation of uric system deceases and gastrointestinal tract organs in children is showed.

During the research we determined the structure of combined pathology of uric system and gastrointestinal tract organs in children. 79 % of examined patients had combined pathology of kidneys and digestive organs. In clinical finding dyspeptic and abdominal syndromes were marked. Clinical manifestations were absent in 18 % of cases. Patients with metabolic urolithiasis have prevailing functional pathology of digestive organs and children with dysmetabolic tubulointerstitial nephritis have inflammatory diseases of gastrointestinal tract.

**Keywords:** kidneys, digestive organs, metabolic urolithiasis

**ВВЕДЕНИЕ**

Проблема заболеваемости органов мочевой системы у детей и подростков продолжает оставаться одной из актуальных проблем детской нефрологии. Ведущую позицию занимает пиелонефрит, на его долю приходится 71 % всех заболеваний почек. Значительная распространенность патологии мочевой системы и высокая частота инвалидизации при ней отражают необходимость совершенствования лечебно-профилактической помощи детям, страдающим данной патологией.

Большинство хронических заболеваний органов мочевой системы начинается в детском возрасте и отличается затяжным характером течения, сравнительно низкой эффективностью терапевтических мероприятий, достаточно высоким уровнем инвалидизации и смертности.

В последние десятилетия отмечается увеличение частоты патологии органов мочевой системы в детской популяции, связанной с влиянием неблагоприятной экологической обстановки [2].

Процессы ухудшения экологической обстановки и загрязнения окружающей среды привели к изменению природного спектра содержания микроэлементов в тканях и органах и явились тем фоном, на котором развиваются болезни и который отягощает их течение и снижает возможности терапии [3].

По эпидемиологическим данным в России в 70–80-е годы XX века частота нефропатий составляла 29 больных на 1000 детского населения, в последние годы возросла до 60 : 1000 детей, в экологически загрязненных районах — до 187 : 1000 [1].

**Цель исследования:** изучить структуру сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии в детском возрасте.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Нами обследовано 90 детей в возрасте от 3 до 15 лет, из них 60 девочек и 30 мальчиков. В группе больных с патологией почек (30 человек): 15 детей с диагнозом дисметаболическая нефропатия, 10 — с диагнозом хронический пиелонефрит, 3 — с диагнозом инфекция мочевой системы, 2 — с диагнозом мочекаменная болезнь. С патологией органов пищеварения немикробной этиологии — 30 человек, из них 15 детей с дисфункцией билиарного тракта, 10 — с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и 5 детей — с хроническим гастритом. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей того же возраста. Группы рандомизированы по возрасту и полу. Всем детям, помимо общепринятого клинико-лабораторного обследования, проведено ультразвуковое исследование почек и желудочно-кишечного тракта, определение уродинамики верхних мочевых путей

с использованием фармакоэхографии. Состояние внутрипочечной гемодинамики исследовали методом ультразвукового сканирования почечных артерий. Количественное энзиматическое определение оксалатов в моче проводилось на биохимическом фотометре Stat Fax 1904 Plus. Определение содержания щавелевой кислоты в сыворотке крови осуществлялось на биохимическом фотометре Stat Fax 1904 Plus. Содержание кальция и мочевой кислоты в суточной моче определялось при помощи биохимического анализатора Stat Fax 1904 Plus.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре детской заболеваемости по Забайкальскому краю в течение последних 3 лет болезни мочевой системы занимают пятое место после заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, дыхания, инфекционных заболеваний, заболеваний кожи и зрения. Одними из наиболее важных в педиатрии являются микробно-воспалительные заболевания почек, которые нередко, даже при адекватном и своевременном лечении, приводят к их склерозированию, развитию артериальной гипертензии, почечной недостаточности и возможной гибели органа. В литературе последних лет указана возможная взаимосвязь нарушений моторики органов мочевой и пищеварительной систем. В ходе исследования определена структура сочетанной патологии почек и органов пищеварения немикробной этиологии у детей. У 72 % обследованных выявлена сочетанная патология почек и органов пищеварения. Функциональным расстройством пищеварительной системы сопутствует метаболический уродиазез. В клинической картине преобладает диспептический синдром в сочетании с изолированными изменениями в моче. По результатам ультразвукового исследования, у 85 % детей с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта наблюдалось снижение тонуса лоханки.

До настоящего времени проблема сочетанной патологии почек и органов пищеварения остается одной из актуальных в педиатрии. У 72 % детей с патологией почек выявлены заболевания органов пищеварения. Известно, что органы мочевой системы, желудочно-кишечного тракта, билиарной системы имеют близкие терминальные периоды в своем эмбриональном развитии, что лежит в основе нередко одновременного развития патологического процесса в этих органах. Работы последних лет, посвященные проблеме сочетанной патологии органов мочевой и пищеварительной систем, свидетельствуют о роли нарушений функций желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний почек. Так, метаболические расстройства обмена щавелевой, мочевой кислот, кальция, возникающие при патологии органов пищеварения, являются одним из ведущих факторов, предрасполагающих к развитию тубулоинтерстициального воспаления. В свою очередь длительное раздражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта метаболитами обмен-

на щавелевой и мочевой кислот приводит к патологии органов пищеварения и усилению болевого и диспептического синдромов.

Вместе с тем клинические и функциональные особенности сочетанной патологии и органов пищеварения немикробной этиологии недостаточно изучены.

На первых этапах работы нами проведен анализ анамнеза, клинико-параclinical данных и структуры заболеваний органов пищеварения и мочевой системы у детей по данным обращаемости. При анализе медико-биологического анамнеза выявлено, что в 81 % случаев имела место патологическая беременность, у 52 % обследуемых отмечено перинатальное поражение ЦНС. По данным генеалогического анамнеза, у 85 % обследуемых детей выявлено отягощенная наследственность по патологии мочевой системы (83 %) и гастроэнтерологической патологии (50 %), искусственное вскармливание отмечалось у 49 % детей, имеющих патологию мочевой системы и органов пищеварения.

Изучение данных учетной формы № 112 позволило установить, что в структуре патологии органов пищеварения у детей функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (56 %) преобладают над органическими, особенно у детей младшего возраста (69 %), что может быть связано с функциональной незрелостью органов пищеварения.

Выявлены особенности структуры заболеваний желудочно-кишечного тракта в зависимости от формы патологии почек: у 91 % детей с дизметаболическими нефропатиями выявлена патология органов пищеварения из них: хронический гастрит — у 32 %; дисфункция билиарного тракта — у 56 %; язвенная болезнь — у 12 %. Патология эндокринной системы встречалась в 44 % случаев: экзогенно-конституциональное ожирение — у 32 %, дефицит массы тела — у 29 %, эндемический зоб — у 39 %. Заболевания кожи: атопический дерматит — у 52 %. Заболевания нервной системы: вегето-сосудистая дистония — у 37 %.

По вариантам течения дизметаболическая нефропатия распределена следующим образом: оксалурия — 62 %; фосфатурия — 10 %; уратурия — 5 %; изолированная кристаллурия — 23 %.

Сравнительный анализ состояния органов мочевой системы у детей с патологией желудочно-кишечного тракта немикробной этиологии показали, что в 45 % случаев имелись нарушения со стороны мочевой системы; в 15 % при этом наблюдалось сочетание нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и дисфункции билиарного тракта. При целенаправленном обследовании больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в 10 % из них диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс. В этой группе больных выявлены изменения при ультразвуковом исследовании почек в виде диффузных изменений паренхимы, деформации чашечно-лоханочной системы, обеднения васкуляризации.

У 40 % детей снижение тонуса лоханок зафиксировано при отсутствии метаболического уродиа-

атеза. Клинические проявления нефропатии при этом отсутствовали.

Анализ клинической картины в группе детей с заболеваниями почек свидетельствуют о том, что при сопутствующей патологии пищеварительной системы у этих больных в клинике отмечался диспептический синдром в виде тошноты; у 28 % больных наблюдался абдоминальный болевой синдром; у 18 % клинические проявления отсутствовали.

В группе детей с заболеванием желудочно-кишечного тракта патология мочевой системы была выражена в виде изолированного мочевого синдрома, кристаллурии оксалатно-кальциевого типа, гиперурастурии, микропротеинурии, эритроцитурии. При ультразвуковом исследовании отмечалось уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, у 75 % обследованных детей выявлена сочетанная патология органов мочевой и пищеварительной системы.

У больных с метаболическим уродиатезом преобладает функциональная патология органов пищеварения, тогда как у детей с дизметаболическим тубулоинтерстициальным нефритом и мочекаменной болезнью — воспалительные воспаления органов пищеварения.

У большинства детей (75 %) с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта выявлены уродинамические дисфункции в виде снижения тонуса лоханок. У больных с сочетанной патологи-

ей почек и пищеварительной системы преобладает маломанифестное течение заболеваний.

Факторами риска развития заболеваний мочевой системы и органов пищеварения являются искусственное вскармливание, воздействие неблагоприятных экологических факторов, наличие сопутствующей патологии. В структуре дизметаболической нефропатии ведущее место занимает дизметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов мочевой системы у детей // Матер. I конгр. «Современные методы диагностики и лечения нефроурологических заболеваний у детей». — М., 2008. — С. 9—15.
2. Игнатова М.С. Функциональное состояние почек при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Терапевтический архив. — 2003. — № 4. — С. 32—35.
3. Ишемическая болезнь почек / Н.А. Мухин, Л.В. Козловская, И.М. Кутырина [и др.] // Терапевтический архив. — 2003. — № 6. — С. 5—11.
4. Современные представления об оксалатных нефропатиях (клинические и популяционные исследования) / М.С. Игнатова, Е.А. Харина, О.И. Ярошевская, В.В. Фокеева [и др.] // Педиатрия. — 2007. — № 3. — С. 45—50.
5. Состояние некоторых показателей функции почек у больных / Е.Г. Кузнецова, Р.Р. Шилев, О.А. Громова, О.Ю. Фадеева // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 17—21.

### Сведения об авторах

**Бема Марина Владимировна** — врач-нефролог Читинского филиала Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (672038, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 41-48-76; e-mail: nii\_pediatri@mail.ru)

Г.М. Бодиевская, Е.В. Боклаженко, Е.В. Катаманова

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В РАЗВИТИИ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИИ ПАРАМИ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ РТУТИ****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Проведено изучение изменений в содержании аутоантител к антигенам из нервной ткани у работающих в контакте с металлической ртутью, пациентов с ртутной интоксикацией на разных стадиях патологического процесса. Незначительное повышение концентраций ауто-АТ к белку S-100 у «практически» здоровых работающих расценивается как защитный физиологический механизм. Воздействие ртути на организм работающих способствует изменению аутоиммунных реакций, характеризующихся повышением содержания в сыворотке крови АТ к мозгоспецифическим белкам. Снижение уровней АТ у пациентов с ХРИ в отдаленном периоде и нарастание тяжести патологического процесса свидетельствует о дисрегуляции в системе иммунитета. Установлено, что увеличение аутоАТ к МАГ характерно только для пациентов с ХРИ, при этом у пациентов преобладанием когнитивных нарушений были выявлены более высокие уровни аутоАТ относительно пациентов с преобладанием астенических расстройств. У здоровых работающих и лиц «группы риска» концентрация аутоАТ к МАГ находилась на уровне контрольных значений. Повышенные уровни ауто-АТ к МАГ свидетельствуют о формировании нейродегенеративных изменений и являются одним из диагностических критериев.

**Ключевые слова:** хроническая ртутная интоксикация, аутоантитела к антигенам из нервной ткани, работающие

**CLINICAL VALUE OF REGULATORY AUTOANTIBODIES IN DEVELOPMENT OF NEUROINTOXICATION WITH METALLIC MERCURY VAPOURS**

G.M. Bodienkova, E.V. Boklazhenko, E.V. Katamanova

*Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk*

We studied the changes in content of the autoantibodies to the antigens from nervous tissue was performed in the employees contacting with metallic mercury, in the patients with the mercury intoxication at the different stages of the pathological process. It was found that small increase of concentrations of the autoantibodies to the protein S-100 in the "practically" healthy employees may be considered as the protective physiological mechanism. Influence of the mercury on the employees' organisms promotes the change of autoimmune reactions that are characterized by the increase of content of antibodies to the brain-specific proteins in blood serum. The decrease of the antibody levels in patients with chronic mercury intoxication in remote period and the increase of severity of pathological process testifies to the dysregulation in the immune system. It was determined that the increase of autoantibodies to MAG was typical only for the patients with chronic mercury intoxication (CMI), thereby, higher levels of autoantibodies were observed in the patients with more dominated cognitive disorders in comparison with the patients with more dominated asthenic disorders. In healthy employees and the ones of "risk group" concentrations of autoantibodies to MAG were at the level of control. Increased levels of autoantibodies to MAG testify to the formation of neurodegenerative changes and are one of the diagnostic criteria.

**Key words:** chronic mercury intoxication, autoantibodies to antigens of nervous tissue, employees

В настоящее время проблема токсических поражений нервной системы парами металлической ртути актуальна для медицины труда, профессиональной патологии и экологии человека в целом. Это обусловлено широким контактом работающих в химической промышленности и людей в бытовой сфере с ртутью. В клинических исследованиях и в экспериментах на животных показано, что присутствие даже малых концентраций ртути в организме может сопровождаться патологическими изменениями в органах и тканях и вызывать изменения иммунологических и биохимических процессов [2].

Развитие патологических изменений в нервной системе сопровождается локальными изменениями интенсивности процессов апоптоза/регенерации, что сопровождается, на начальных этапах, адаптивной реакцией иммунной системы в виде изменений продукции ауто-АТ соответствующей специфичности [4]. Поэтому необходим поиск

иммунологических маркеров, которые могли бы стать адекватными свидетелями наличия и степени выраженности патологических процессов в нервной системе у работающих с нейротоксикантами.

**Цель** настоящего исследования состояла в изучении роли сывороточных нейротропных ауто-АТ в развитии нейроинтоксикации парами металлической ртути в зависимости от стадии развития патологического процесса.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Проведено лабораторно-иммунологическое обследование 108 мужчин, работающих в условиях воздействия ртути. В том числе, 63 человека — «группа риска», или группа стажированных работающих. Критерием включения в данную группу был стаж работы в контакте с ртутью более 5 лет и (или) наличие выявленных в ходе медицинского осмотра и углубленного обследования в клинике института



изменений в психоэмоциональной сфере и (или) неврологических расстройств, которые могли быть следствием воздействия ртути на организм. Клиническая картина психоневрологических нарушений была представлена 4 основными синдромами. Синдром вегетативной дистонии (СВД) диагностирован в  $42,9 \pm 7,2$  % случаев. Проявлениями СВД были кардиоваскулярные и периферические вегетативные нарушения, расстройства терморегуляции, гипервентеляционные нарушения, явления тетании. Астенический синдром различной степени выраженности выявлен у 52,4 % лиц данной группы. Дрожательный гиперкинез диагностирован в 12,7 % случаев. Дисциркуляторная энцефалопатия (9,5 % случаев) была обусловлена наличием артериальной гипертензии и сахарным диабетом. Средний возраст обследованных составил  $45,2 \pm 0,9$  лет, средний стаж —  $17,8 \pm 0,9$  лет. Также обследованы 9 пациентов с начальными проявлениями хронической ртутной интоксикации (возраст —  $45,8 \pm 2,9$  лет, стаж —  $15,7 \pm 1,7$  лет), для которых были характерны признаки функционального расстройства нервной системы, индуцированные воздействием ртути, и 36 пациентов в отдаленном периоде профессиональной хронической ртутной интоксикации. В клинической картине пациентов указанной группы (возраст —  $49,2 \pm 1,2$  лет, стаж —  $14,7 \pm 1,1$  лет) доминирует органическое поражение нервной системы (токсическая энцефалопатия). Характер патологии мозга верифицировали в клинике института с помощью компьютерной или магнитно-резонансной топографии, ультразвуковой доплерографии, электроэнцефалографии (ЭЭГ) и других методов исследования. Регистрацию ЭЭГ, зрительных вызванных потенциалов проводили на базе электроэнцефалографа DX-NT 32. V 19 (производитель «DX-Complexes» LTD, г. Харьков) по стандартной методике. В качестве стимула использовали световую вспышку от газоразрядной импульсной лампы с длиной волны 640 нм, с подачей стимула монокулярно при закрытых глазах пациента. Эпоха анализа — 500 мс, число усреднений — 100. Контрольную группу «условно» здоровых мужчин в количестве 47 человек составили лица репрезентативного возраста и общего трудового стажа, не имеющие в профессиональном маршруте контакта с веществами нейротоксического действия.

Из венозной крови обследуемых, взятой утром до приема пищи, выделяли сыворотку методом центрифугирования при комнатной температуре. Для выявления специфических иммунных изменений, отражающих состояние клеток нервной системы, определяли уровни аутоантител к MAG с использованием стандартного твердофазного иммуноферментного метода с помощью тест-систем фирмы BUHLMANN (Швеция) (кат. № 0004542, лот № 2954). Также определяли уровни антител к мозгоспецифическим белкам (МСБ), к белку S-100 с использованием стандартных тест-систем производства «Сибмедприбор» (г. Новосибирск). Эти методы основаны на твердофазном иммунофер-

ментном анализе и позволяют выявлять аномалии в сывороточном содержании маркерных ауто-АТ определенной антигенной специфичности. Результаты ИФА учитывали фотометрически, используя коэффициент  $K = D_o / D_k$ , где  $D_o$ ,  $D_k$  — величины оптической плотности продукта. Работа выполнена с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и была одобрена комитетом по биомедицинской этике ВСНЦ СО РАМН.

В работе использовали общепринятые методы вариационной статистики. Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0 (Stat-Soft Inc., США) (правообладатель лицензии — Ангарский филиал ВСНЦ ЭЧ СО РАМН). Определяли нормальность распределения количественных признаков. Для полученных данных рассчитывали среднее арифметическое значение ( $M$ ) и его ошибку ( $m$ ), достоверность различий средних оценивали с использованием критерия Стьюдента (при нормальном распределении). В случае отсутствия правильного распределения использовали непараметрические методы с помощью критерия Уилкоксона — Манна — Уитни с указанием средних величин и стандартного отклонения, с учетом поправки Бонферонни. Для оценки взаимосвязи количественных признаков применяли коэффициенты корреляции Спирмана. Для суждения о достоверности различий встречаемости качественных признаков применяли метод Фишера для малых выборок.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования у здоровых работающих и лиц «группы риска» (в  $48,0 \pm 6,5$  и  $45,7 \pm 8,4$  % соответственно) выявлены достоверно повышенные уровни аутоантител к МСБ относительно работающих вне контакта с нейротоксикантами ( $6,4 \pm 3,5$  %;  $p \leq 0,005$ ). Высокие концентрации антител в  $34,3 \pm 8,0$  % случаев к белку S-100 зарегистрированы в группе стажированных рабочих и у  $21,9 \pm 2,1$  % здоровых рабочих (в контроле —  $2,1$  %;  $p < 0,05$ ). Анализируя средние значения показателей в обследуемых группах, следует также отметить достоверное возрастание уровней аутоантител к МСБ и белку S-100 у здоровых работающих и лиц «группы риска» относительно контроля. Так, средние значения указанных показателей у стажированных работающих были достоверно выше и составили, соответственно,  $1,75 \pm 0,97$  и  $1,59 \pm 0,64$  усл. ед. относительно группы здоровых работающих ( $1,35 \pm 0,13$  и  $1,37 \pm 0,06$  усл. ед.) и группы сравнения ( $1,08 \pm 0,09$  и  $1,06 \pm 0,32$  усл. ед.).

Заслуживают внимания сведения о том, что у работающих с впервые установленным диагнозом хронической ртутной интоксикации отмечена выраженная тенденция к возрастанию средних уровней аутоантител к белку S-100 до  $2,01 \pm 0,75$  усл. ед. При усугублении тяжести патологического процесса и развитии хронической ртутной интоксикации

2–3-й степени у обследованных выявлено достоверное снижение всех изучаемых нами уровней аутоантител относительно группы контроля. Концентрация антител к МСБ составила  $1,42 \pm 0,1$  усл. ед., к белку S-100 —  $1,13 \pm 0,07$  усл. ед.

Что касается аутоантител к миелин-ассоциированному гликопротеину (анти-MAG), то у рабочих «группы риска» средний уровень аутоантител к MAG достоверно не отличался от аналогичного показателя у здоровых рабочих ( $340,83 \pm 15,94$  и  $366,5 \pm 8,91$  ВТУ соответственно), в то время как у больных с хронической ртутной интоксикацией концентрация аутоантител к MAG достоверно возросла до  $589,06 \pm 62,52$  ВТУ относительно «группы риска» и здоровых работающих ( $p \leq 0,05 - 0,01$ ). Следует отметить, что средние значения показателя у пациентов с преобладанием астенических расстройств и больных с преобладанием когнитивных нарушений достоверно различались как между собой ( $451,7 \pm 33,63$  и  $596,7 \pm 118,11$  ВТУ соответственно;  $p \leq 0,05$ ), так и относительно «группы риска» и группы здоровых работающих. Заслуживает внимания тот факт, что у больных с хронической ртутной интоксикацией с преобладанием когнитивных нарушений среднее значение показателя антител к MAG было достоверно выше, чем в группе больных с преобладанием астенических расстройств. MAG принадлежит к молекулам клеточной адгезии и экспрессируется на олигодендроглиоцитах и шванновских клетках. Он является медиатором взаимодействий олигодендроглиоцитов между собой и с нейронами. При миелинизации аксонов он также обнаруживается на их внешних поверхностях и прилежащих поверхностях клеток, формирующих миелин [1], в связи с чем есть основание считать, что определение уровней аутоантител к MAG может являться одним из информативных показателей выраженности аутоиммунных процессов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

Полученные в наших исследованиях данные могут свидетельствовать о том, что повышение концентрации аутоантител у здоровых работающих под действием нейротоксикантов при отсутствии патологических изменений является защитным фи-

зиологическим механизмом, и лишь уровень ауто-сенсibilизации, когда собственная нервная ткань становится мишенью для «агрессивных иммунных клеток», свидетельствует об участии антимоозговых антител в формировании поражений ЦНС.

На следующем этапе наших исследований предпринята попытка выявить взаимосвязь между уровнем аутоантител к белку S-100 и показателями, характеризующими нарушение когнитивной функции у больных с хронической ртутной интоксикацией (табл. 1). При анализе показателя латентности зрительного коркового ответа у пациентов с хронической ртутной интоксикацией выявлено затягивание времени начала ответа, латентности P200 и окончания ответа относительно контрольных значений. Эти изменения были более выраженными в группе пациентов, у которых регистрировались высокие уровни антител к белку S-100. Выявлено достоверное удлинение латентности основного пика N1 до  $351,4 \pm 148,3$  и P2 до  $454,6 \pm 106,2$  мс против  $151,3 \pm 107,3$  и  $325,7 \pm 89,7$  мс у пациентов с нормальными уровнями антител к S-100. Изменение параметров зрительных вызванных потенциалов отражает задержку ответа в группе больных с повышенными уровнями аутоантител к белку S-100.

Регистрируемые вызванные потенциалы на вспышку света характеризуют различные свойства систем мозга и позволяют оценить процессы высшей нервной деятельности, связанные с активирующими и тормозными влияниями на кору со стороны ретикулярной формации мозга. Изменения зрительных вызванных потенциалов у больных хронической ртутной интоксикацией подтверждают нарушение активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что в свою очередь вызывает нарушения таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга. Клинически изменения активности ретикулярной формации проявляются в ослаблении внимания, памяти, восприятия, нарушениях в сфере мотивации [3].

Подтверждением полученных результатов могут служить данные корреляционного анализа между уровнями аутоантител к белку S-100 и временем ответа регистрируемых зрительных вы-

**Таблица 1**  
**Средние показатели латентности основных пиков зрительных вызванных потенциалов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном периоде в зависимости от уровней антител к S-100 ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Больные хронической ртутной интоксикацией ( $n = 36$ ) с уровнями антител к S-100	
Латентность (мс) ЗВП	Норма	Высокие
N1 слева	$172,4 \pm 98,1$	$147,3 \pm 34,8$
P2 слева	$319,22 \pm 108,1$	$314,3 \pm 55,3$
P3 слева	$417,0 \pm 104,1$	$433,3 \pm 114,8$
N1 справа	<b><math>151,3 \pm 107,3</math></b>	<b><math>351,4 \pm 148,3^*</math></b>
P2 справа	<b><math>325,7 \pm 89,7</math></b>	<b><math>454,6 \pm 106,2^*</math></b>
P3 справа	$425,69 \pm 111,3$	$568,0 \pm 120$

**Примечание:** \* – различия достоверны при  $p < 0,05$  между группами с высокими и нормальными уровнями антител к S-100.

Таблица 2

**Корреляционные взаимосвязи между уровнями антител к S-100 и показателями латентности основных пиков зрительных вызванных потенциалов у пациентов с хронической ртутной интоксикацией ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Пациенты с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном периоде ( $n = 36$ )	Пациенты с впервые установленной хронической ртутной интоксикацией ( $n = 9$ )
Латентность (мс) ЗВП	Уровни антител к S-100	Уровни антител к S-100
N1 слева	$r = 0,43; p = 0,06$	$r = 0,78; p = 0,03$
P2 слева	$r = 0,01; p = 1,0$	$r = 0,01; p = 0,9$
P3 слева	$r = 0,2; p = 0,45$	$r = 0,5; p = 0,2$
N1 справа	$r = 0,76; p = 0,03$	$r = 0,43; p = 0,02$
P2 справа	$r = 0,49; p = 0,06$	$r = 0,33; p = 0,41$
P3 справа	$r = 0,45; p = 0,08$	$r = 0,46; p = 0,2$

званных потенциалов на вспышку света (табл. 2). В группе пациентов с впервые установленным диагнозом хронической ртутной интоксикации выявлена взаимосвязь между уровнями антител к S-100 и задержкой ответа в затылочном отведении справа и слева ( $r = 0,78; p = 0,03$  и  $r = 0,43; p = 0,02$  соответственно), а в группе больных с хронической ртутной интоксикацией в отдаленном периоде с задержкой ответа в затылочном отведении справа ( $r = 0,76; p = 0,03$ ). Оценивая состояние активирующих систем мозга в зависимости от уровней нейротропных антител, было получено более выраженное затягивание времени начала ответа и латентности P200 в группе больных хронической ртутной интоксикацией, у которых регистрировались высокие уровни антител к белку S-100. Данные изменения характеризуют поражение коры головного мозга, отражая когнитивную составляющую зрительных вызванных потенциалов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воздействие паров металлической ртути на организм работающих способствует изменению аутоиммунных реакций. Активность аутоиммунных реакций зависит от стадии развития патологического процесса. Развитие аутоиммунных реакций сопровождается изменениями в психоэмоциональной сфере при продолжающемся воздействии на работающих паров металлической ртути. При этом возрастание в сыворотке крови антител к белку S-100 взаимосвязано с повышением

уровня личностной и реактивной тревожности. Высокие уровни антител к белку S-100, по-видимому, способствуют нарушению активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, проявляющемуся в ослаблении внимания, памяти, восприятия, нарушении в сфере мотивации. Повышенные уровни ауто-АТ к МАГ, установленные только у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, могут свидетельствовать о нейродегенеративных изменениях в нервной системе и являться одним из диагностических критериев.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лютфалиева Г.Т., Добродеева Л.К. Аутоантитела: Физиологическое значение в регуляции гомеостаза // Экология человека. — 2007. — С. 38.
2. Малов А.М., Иванов Т.М., Петров А.Н. Особенности диагностики и тактика ведения больных при меркуриализме // Токсикологический вестник. — 2004. — № 5. — С. 8—15.
3. Нейрофизиологические методы диагностики профессиональных поражений нервной системы (приложение с задачами и ответами): Учебное пособие / О.Л. Лахман, В.С. Рукавишников, Е.В. Катаманова [и др.]. — Иркутск: РИО ИГИУВ, 2008. — 108 с.
4. Полетаев А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека: Методические рекомендации для врачей. — М., 2010. — С. 5—9.

### Сведения об авторах

**Бодиенкова Галина Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru; imt@irmail.ru)

**Боклаженко Елена Валерьевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru; imt@irmail.ru)

**Катаманова Елена Владимировна** — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 55-40-92; e-mail: krisla08@rambler.ru)

Г.Н. Доровских<sup>1,2</sup>, С.А. Кожедуб<sup>2</sup>, А.Ю. Горлина<sup>2</sup>, С.С. Седельников<sup>2</sup>

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» (Омск)<sup>2</sup> БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (Омск)

Проведен анализ лучевого обследования 728 пострадавших с острыми травмами позвоночника и спинного мозга, поступивших в Омскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи № 1 за период 2008–2011 гг. Основной причиной травм позвоночника явились кататравма (68,7 %), автотравма (22,3 %) и прочие (9 %). Около 46,2 % случаев травм позвоночника были многоочаговыми. Диагностический алгоритм инструментальных исследований в остром периоде спинальной травмы выполняли в следующей последовательности: спондилограммы в двух проекциях (77 %), спондилограммы в специальных укладках (3 %), мультиспиральная компьютерная томография (75 %) и магнитно-резонансная томография (22 %). Мультиспиральная компьютерная томография использовалась как первичный метод диагностики переломов позвоночника у пациентов с политравмой и высокой вероятностью повреждения позвоночника, без предварительного выполнения рентгенографии.

**Ключевые слова:** травма, перелом, позвоночник, КТ, МРТ, рентгенография

## RADIOLOGIC EVALUATION OF SPINAL TRAUMA

G.N. Dorovskikh<sup>1</sup>, S.A. Kozhedub<sup>2</sup>, A.Yu. Gorlina<sup>2</sup>, S.S. Sedelnikov<sup>2</sup><sup>1</sup> Omsk State Medical Academy, Omsk<sup>2</sup> Municipal Clinical Emergency Hospital N 1, Omsk

We analyzed the results of radiation treatment of 728 patients with acute spinal and spinal cord traumas who were treated in Omsk Municipal Clinical Emergency Hospital N 1 during 2008–2011 years. The traumas were mainly caused by catastrauma (68,7 %), car accidents (22,3 %) and the others (9 %). About 46,2 % of cases of spinal traumas were multifocal. Diagnostic algorithm of instrumental researches in acute period of spinal trauma was carried out in the following sequence: spondylograms in two projections (77 %), spondylograms in special positions (3 %), multispiral computer tomography (75 %) and MRI (22 %). MCT was a primary method of diagnostic of spinal fractures in patients with polytrauma and high probability of vertebral injury, without preliminary X-ray.

**Key words:** trauma, fracture, spine, CT, MRI, X-ray study

Диагностика характера и степени выраженности повреждений позвоночника и спинного мозга — актуальная задача современной вертебрологии и нейрохирургии. Травмы позвоночного столба по частоте уступают лишь повреждениям конечностей и составляют от 10 до 26 % повреждений костно-суставного аппарата [4]. 23–57 % всех переломов позвоночника не выявляются при традиционной рентгенографии, но обнаруживаются при помощи компьютерной томографии (КТ). С появлением более информативных методов лучевой диагностики (мультиспиральная компьютерная томография — МСКТ, магнитно-резонансная томография — МРТ) визуализация характера и степени повреждения позвоночника и спинного мозга существенно улучшилась [1, 2, 3]. В связи с этим целесообразно проведение сравнительного анализа диагностических возможностей разных методов, а также их комплексного применения при различной локализации повреждения позвоночника.

**Цель работы:** улучшение качества диагностики травматического повреждения позвоночника и выработка наиболее информативного алгоритма комплексного лучевого исследования больных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе работы лежит опыт диагностики 728 пострадавших с острыми травмами позвоночника и

спинного мозга, поступивших в Омскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи № 1, за 2007–2011 годы. Диагностический алгоритм комплекса инструментальных исследований в остром периоде спинальной травмы выполняли в следующей последовательности: рентгенограммы (спондилограммы) в двух (переднезадней и боковой) проекциях (77 %), спондилограммы в специальных укладках (3 %), МСКТ (75 %) и МРТ (22 %).

Лучевое исследование в приемном отделении выполнялось с помощью цифровой рентгенодиагностической системы «КАРС-П» (ООО МЕДТЕХ, Россия), в реанимационном зале — мобильными рентгеновскими аппаратами с использованием цифровых кассет и дигитайзера CR85-X (AGFA, Германия). МСКТ проводилась на томографах Light Speed-16 (General Electric, Германия), МРТ — на томографе TOMIKON S50 (BRUKER, Германия).

Для статистического анализа использовали программу MedCalc® Version 11.6.1.0. Определяли относительные характеристики с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время стандартной методикой для обследования пациентов с политравмой с высокой вероятностью повреждения позвоночника без



предварительного выполнения рентгенографии является МСКТ. КТ-исследование пострадавших с политравмой начинается с головы и шеи (толщина среза — 3 мм, коллимация —  $16 \times 0,75$  мм), переходит на грудной и пояснично-крестцовый отделы (толщина среза — 5 мм, коллимация —  $16 \times 1,5$  мм). МСКТ позволяет выявить повреждения костей, позвоночного канала и спинного мозга, фасеточных суставов, остистых отростков и нарушение контура позвоночного столба.

В результате комплекса проведенных исследований были определены: 1) уровень повреждения позвоночника и спинного мозга (шейный, грудной, поясничный); 2) протяженность повреждения (1, 2, 3 или более позвонков); 3) вид перелома (стабильный, нестабильный); 4) характер перелома (дужки, тело позвонка, компрессионный, оскольчатый); 5) наличие смещения сломанного позвонка или его костных фрагментов и их направление; 6) состояние межпозвонковых дисков (фрагментация, выпадение их частей, направление этого выпадения и его величина); 7) степень и вид повреждения спинного мозга (уровень, полный или частичный перерыв, сдавление смещенными телами позвонков, их дужками или костными фрагментами, иными инородными телами, экстра-, субдуральными или внутримозговыми гематомами).

В структуре травм преобладали мужчины — 61,5 % (ДИ 57,9 — 65,1 %), женщины составили 38,5 % (ДИ 35,0 — 42,1 %). Основной причиной травм позвоночника явились кататравма — 68,7 % (ДИ 65,2 — 72,1 %), автотравма — 22,3 % (ДИ 19,3 — 25,5 %) и прочие — 9 % (ДИ 7,0 — 11,3 %). Повреждения шейных сегментов спинного мозга составили 10,5 % (ДИ 8,4 — 13,0 %), грудных — 47,1 % (ДИ 43,4 — 50,8 %) и пояснично-крестцовых — 42,4 % (ДИ 38,8 — 46,1 %). Наиболее часто повреждались 5–6-й шейные, 11–12-й грудные, 1–2-й поясничные позвонки. Нестабильные травмы позвоночника наблюдались

в 30,7 % (ДИ 27,4 — 34,2 %) случаев, проникающие — 60,5 % (ДИ 56,8 — 64,1 %). Травмы, осложненные ушибом спинного мозга, составили 11,5 % (ДИ 9,3 — 14,0 %), сдавлением — 10,5 % (ДИ 8,4 — 13,0 %) и разрывом спинного мозга — 1,0 % (ДИ 0,4 — 2,0 %). В 46,2 % (ДИ 42,5 — 49,9 %) случаев травмы позвоночника были множественными. Повреждение одного позвонка было выявлено в 53,8 % (ДИ 50,1 — 57,5 %). В подавляющем большинстве случаев (88,6 %; 95% ДИ 86,1 — 90,8 %) позвоночно-спинальная травма являлась закрытой. Чаще всего встречались переломы со второй степенью компрессии — 52,6 % (ДИ 48,9 — 56,3 %). Стенозирование позвоночного канала смещенными телами позвонков, их дужками или костными фрагментами было выявлено в 29,8 % (ДИ 26,5 — 33,3 %) случаев, экстра-, субдуральными гематомами — 8,6 % (ДИ 6,7 — 10,9 %) случаях. Среди общего количества травм позвоночника 4,8 % (ДИ 3,4 — 6,6 %) переломов имели патологический характер.

В зависимости от отдела позвоночника и тяжести повреждения нами разработаны индивидуальные алгоритмы исследования.

**Шейный отдел.** Особое строение краниовертебральной области приводит к развитию различных видов повреждений, таких, как разрыв атланто-окципитального сочленения, переломы мыщелка затылочной кости, переломы атланта, подвывихи и нестабильность в атланто-аксиальном сочленении, перелом зубовидного отростка. В зависимости от ведущего механизма травмы выделяются следующие типы переломов шейного отдела позвоночника: 1) переломы с гиперфлексией; 2) гиперэкстензионные переломы; 3) вертикальные компрессионные переломы.

Переломы с гиперфлексией возникают при чрезмерном сгибании в шейном отделе позвоночника, что приводит к переднему подвывиху или смещению позвонка в сагиттальной плоскости (рис. 1а, б, в).



**Рис. 1.** МСКТ шейного отдела позвоночника (сагиттальная проекция); **а** — передний подвывих тела С4 позвонка с переломом задней дуги и суставного отростка слева; **б** — сгибательное компрессионное повреждение тела С6 позвонка; **в** — передний переломовывих С5 позвонка у пациента с конкрецией тел С6–С7 позвонков, перелом фасеточных суставов и задней дуги со сдавлением спинного мозга; **г** — задний переломовывих тела С5 позвонка, перелом фасеточных суставов, задней дуги справа со смещением костных фрагментов в позвоночный канал и сдавлением спинного мозга, перелом остистого отростка тела С6 позвонка.

Гиперфлексионные переломы часто сочетались с остро возникшей грыжей диска, которая лучше визуализировалась на МРТ. При переломе зубовидного отростка осевого позвонка самый частый механизм перелома — сильное сгибание головы, что приводило к вентральному смещению С1 позвонка относительно С2 позвонка. При этом происходило сужение позвоночного канала, что приводило к компрессии продолговатого мозга. Флексионный перелом по типу «падающей слезы» составлял 5 % (ДИ 1,3 — 12,6 %) переломов шейных позвонков, возникал из-за чрезмерного сгибания в шейном отделе и часто сопровождается повреждениями спинного мозга. При этом отмечались разрыв передней и задней продольных связок и межпозвонкового диска, а также перелом передненижнего угла тела позвонка (рис. 1б).

Чрезмерное сгибание в шейном отделе позвоночника приводило к вывиху позвонков и в межпозвонковых суставах. Характерной особенностью флексионных переломов являлся разрыв заднего связочного аппарата: желтой связки, капсул фасеточных суставов и задней части фиброзного кольца.

Гиперэкстензионные переломы (перерастяжение) приводили к заднему вывиху или смещению поврежденного сегмента позвоночника кзади в сагиттальной плоскости. При тяжелых гиперэкстензионных переломах повреждались оба опорных комплекса, что приводило к нестабильности позвоночника (рис. 1г).

Вертикальные компрессионные переломы возникали при осевой нагрузке на позвоночник и передаче давления с костей черепа и мыщелков затылочной кости на структуры шейного отдела. Характерными повреждениями при таком меха-

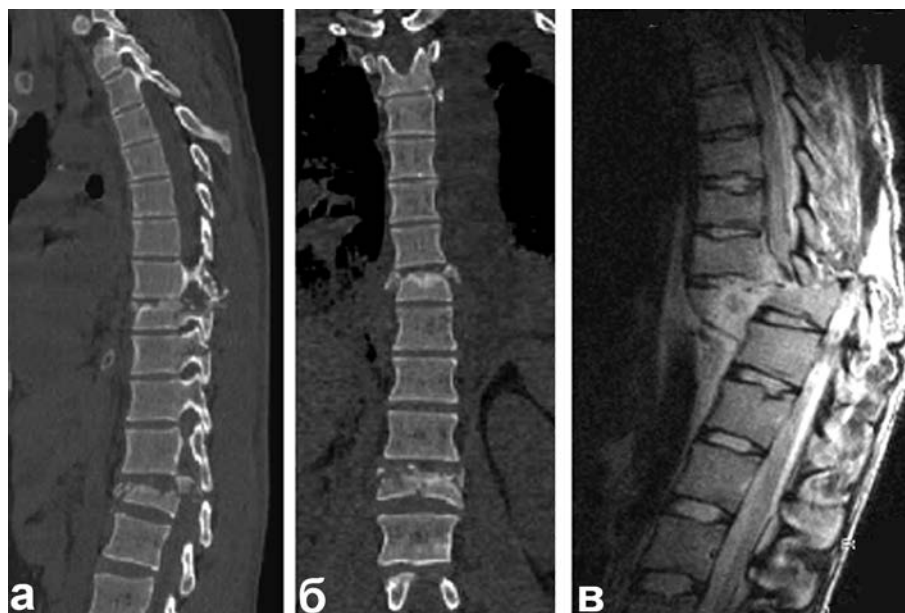
низме травмы являлись переломы атланта, в том числе перелом Джефферсона, а также взрывные переломы нижних шейных позвонков.

#### Грудной и поясничный отделы позвоночника.

Наиболее распространенными классификациями повреждений груднопоясничного отдела позвоночника являются классификации F. Denis [6] и АО (модифицированная классификация F. Magerli [5]). По этой системе основные повреждения позвоночника разделяют на 4 группы: 1) компрессионные переломы; 2) взрывные переломы; 3) переломы по типу ремня безопасности; 4) переломовывихи (рис. 2а, б, в).

Компрессионные переломы встречались примерно у половины больных (49,8 %; ДИ 45,7 — 53,9 %) с травмой груднопоясничного отдела позвоночника. При этих переломах было характерно повреждение переднего опорного комплекса, средний остается целым, а задний опорный комплекс мог оставаться целым или повреждался в результате растяжения. Этот вид перелома происходил вследствие действия осевой нагрузки на согнутый позвоночный столб. Обычно перелом распространялся на верхнюю замыкательную пластинку, что приводило к клиновидной деформации тела позвонка и разрушению коркового вещества на его передней поверхности (рис. 2а, б).

Компрессия тела позвонка при данной форме повреждений сопровождалась обычно переломом краниальной замыкательной пластинки и повреждением краниального диска (рис. 2а, б). Реже, в 4,7 % (ДИ 3,2 — 6,7 %) случаев, оказывались поврежденными покровная и базальная замыкательные пластинки, а также краниальный и каудальный диски.



**Рис. 2.** Основные типы повреждения грудного и поясничного отдела позвоночника; **а, б** — компрессионный нестабильный оскольчатый перелом тела Th10 позвонка и заднего опорного комплекса (прямая проекция, МСКТ); **а, б** — «взрывной» перелом тела L2 позвонков со смещением костных фрагментов в просвет позвоночного канала (МСКТ); **в** — переломовывих тела Th10 позвонка со стенозом позвоночного канала и разрывом спинного мозга (МРТ).

Взрывные переломы (рис. 2а, б) встречались относительно часто и примерно в половине случаев приводили к неврологическим нарушениям. Для таких переломов характерно повреждение переднего и среднего или всех 3 опорных комплексов. Большая часть переломов происходила со смещением костных фрагментов кзади, что приводило к сужению позвоночного канала. Положение костных отломков при обследовании больного не отображало истинной картины сужения канала в момент получения травмы.

Перелом с флексией и смещением (перелом Chance) — редкий тип повреждения, он затрагивал костные структуры только одного позвонка. Линия перелома проходила горизонтально через остистый отросток, дужки, поперечные отростки и тело позвонка.

Множественные переломы тел грудных и поясничных позвонков встречались в 15 % (ДИ 13,2—19,2 %) случаев.

Переломовывихи встречались в 10,5 % (95% ДИ 8,4—13,0 %) случаев и представляли собой наиболее опасные повреждения позвоночника, 75 % из них являлись осложненными и нуждались в проведении МРТ. Перелом характеризовался сдвигом одного позвонка относительно другого, что приводило к его горизонтальному смещению или ротации (рис. 2г). Так как происходит разрушение всех трех опорных комплексов позвоночника, переломо-вывихи чрезвычайно нестабильны. На рентгенограммах выявлялось смещение тел и остистых отростков позвонков. В тяжелых случаях встречался вывих фасеточных суставов.

Переломы остистых отростков встречались редко (5,7 %; ДИ 3,9—7,8 %), наступали в результате либо непосредственного приложения травмирующей силы, либо чрезмерно интенсивного сокращения мышц (чаще — трапециевидных и ромбовидных). Переломы поперечных отростков позвонков чаще возникали в поясничном отделе позвоночника и носили отрывной характер вследствие резкого сокращения мышц или были обусловлены прямой травмой. Встречались также переломы одного отростка или нескольких, расположенных с одной или с обеих сторон. Переломы со смещением обычно сопровождалась повреждением окружающих мягких тканей (мышц, фасций, сосудов).

Анализ комплексного лучевого исследования показал, что при стандартной рентгенографии травматические изменения позвоночника визуализировались у 63 % (ДИ 59,3—66,5 %) пострадавших. Обычная рентгенография в 2 проекциях позволяла выявить изменения оси позвоночника, смещения и вывихи позвонков, наличие костной деформации, и в некоторых случаях изменение тени паравerteбральных мягких тканей. В 75,9 % (ДИ 72,6—79,0 %) наблюдаемых были выявлены компрессионные переломы в виде клиновидной деформации тел позвонков различной степени; в 11,4 % (ДИ 9,2—13,9%) случаев — поперечные переломы позвонков;

в 3,7 % (ДИ 2,5—5,3 %) — подвывихи позвонков шейного отдела.

МСКТ подтверждала данные рентгенографии и позволяла получить дополнительную информацию. МСКТ с большей точностью, чем обычная спондилография позволяла характеризовать перелом: установить его уровень, количество поврежденных позвонков, выявить переломы дужек, суставных отростков, различных частей тел позвонков, определить протяженность линий переломов и диастаз костных фрагментов сломанных позвонков. МСКТ позволяла увидеть сместившиеся костные отломки в просвет позвоночного канала. На обычных рентгенограммах они были не видны, будучи скрытыми дужками позвонков.

МРТ позволяла видеть мягкотканые структуры позвоночника: связки, межпозвонковые диски, оболочки спинного мозга и сам спинной мозг с имеющимися в нем изменениями (ишемия — отек, кровоизлияние, киста), экстра- и интрадуральные кровоизлияния, а также изменения в телах позвонков. МРТ является высокоинформативным методом диагностики повреждений спинного мозга, характеризует состояние мозга и сам очаг повреждения на момент исследования, помогает установить показания к хирургическому лечению больного, разработать дифференциальный подход ведения больного. МРТ занимала ведущее место в диагностике посттравматических грыж дисков.

## ВЫВОДЫ

1. При острой травме позвоночника, в условиях неотложной помощи, наиболее целесообразно проводить комплексное лучевое исследование с применением стандартной спондилографии, МСКТ и МРТ в различных режимах. Ограничиваться только рентгенографией или одним из методов нецелесообразно, так как в этом случае есть возможность не получить важную информацию о состоянии позвоночника и спинного мозга.

2. Комплексное лучевого исследования острой травмы позвоночника помогает быстро решить диагностические вопросы и своевременно определить тактику лечения персонально каждого пострадавшего и прогнозировать его на возможный исход данного вида повреждения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кассар В.Н., Имхоф П.Х. Спинальная травма в свете диагностических изображений; пер. с нем.; под общ. ред. Ш.Ш. Шотемора. — М.: МЕДпресс-информ, 2009 — 263 с.
2. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. — М.: Видар, 2009 — Т. III. — 462 с.
3. Маринчик Б., Донделинджер Р. Неотложная радиология. — М.: Видар, 2008. — Т. 1. — 342 с.
4. Хостен Н., Либиг Т. Компьютерная томография головы и позвоночника; пер. с нем.; под общ. ред. Ш.Ш. Шотемора. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 576 с.

5. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries / F. Magerl, M. Aebi, S.D. Gertzbein [et al.] // Eur. Spine J. — 1994. — Vol. 3. — P. 184—201.

6. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries // Spine. — 1983. — Vol. 8. — P. 817—831.

**Сведения об авторах**

**Доровских Галина Николаевна** – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, заведующая отделением лучевой диагностики Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска, ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Омской государственной медицинской академии (644045, г. Омск, ул. М. Никитина, д. 4, кв. 12; тел. 8 (913) 965-43-44; e-mail: gal-dorovskikh@yandex.ru)

**Кожедуб Сергей Анатольевич** – врач-рентгенолог высшей категории отделения лучевой диагностики Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска

**Горлина Анна Юрьевна** – врач-рентгенолог первой категории отделения лучевой диагностики Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска

**Седелников Сергей Сергеевич** – врач-рентгенолог второй категории отделения лучевой диагностики Городской клинической больницы скорой медицинской помощи № 1 г. Омска



Е.Г. Ипполитова<sup>1</sup>, Е.С. Цысляк<sup>1</sup>, Т.К. Верхозина<sup>1, 2</sup>**ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С ДЕФОРМИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПОЗВОНОЧНИКА**<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

С целью изучения состояния костной ткани при дегенеративно-дистрофических изменениях опорно-двигательного аппарата 3–4-й стадии в предоперационном периоде проведена денситометрия с помощью УЗ-денситометра Sunlight Omnisens больным в возрасте от 50 до 72 лет с ДПКР, односторонним радикулоневритом L<sub>5</sub>–S<sub>1</sub>, односторонним дегенеративным коксартрозом III ст. и односторонним деформирующим гонартрозом III ст. В результате в группах обследованных выявлен высокий процент остеопороза и остеопении. Отмечено, что выраженность остеопоротических изменений на больной и здоровой конечностях неодинакова, в большей степени они проявляются на больной конечности.

Полученные данные подтвердили возможности УЗ-денситометра Sunlight Omnisens диагностики остеопороза на более ранних стадиях.

**Ключевые слова:** остеопороз, коксартроз, гонартроз, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника

**DIAGNOSTICS OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH DEFORMING DISEASES OF LOWER EXTREMITIES' LARGE JOINTS AND SPINE**E.G. Ippolitova<sup>1</sup>, E.S. Tsyslyak<sup>1</sup>, T.K. Verkhosina<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

With the purpose of studying of bone tissue state at the degenerative dystrophic changes of musculoskeletal system of the 3–4<sup>th</sup> degree densitometry with use of ultrasonic densitometer Sunlight Omnisens was carried out in preoperative period in patients in the age from 50 to 72 years. These patients had diskogenic lumbosacral radiculitis, one-sided L<sub>5</sub>–S<sub>1</sub> radiculoneuritis, one-sided degenerative coxarthrosis of the III degree and one-sided deforming gonarthrosis of the III degree. As the results in examined groups of patients high percent of osteoporosis and osteopenia was revealed. It was registered that intensity of osteoporotic changes on diseased and healthy extremities was different and to a greater extent they showed up on a diseased extremity. This data confirmed opportunities of ultrasonic densitometer Sunlight Omnisens to diagnose of osteoporosis at earlier stages.

**Key words:** osteoporosis, coxarthrosis, gonarthrosis, degenerative dystrophic diseases of spine

Остеопороз — самое частое метаболическое заболевание костной системы, характеризующееся уменьшением массы костной ткани в единице ее объема, приводящее к хрупкости и переломам костей.

По мнению экспертов ВОЗ, остеопороз сегодня — одно из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с инфарктом миокарда, онкологической патологией и внезапной смертью занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Частота остеопороза повышается с возрастом: по данным Института ревматологии РАМН, распространенность остеопороза среди женщин увеличивается с 8 % в возрасте 50 лет до 38 % — в 70–75 лет. Увеличение продолжительности жизни и, следовательно, числа пожилых людей ведет к нарастанию случаев остеопороза, что делает его важнейшей проблемой здравоохранения во всем мире [1].

Выделяют две основные формы первичного остеопороза: тип I и тип II [2, 4, 5, 6, 7]. Остеопороз типа I (с высоким костным метаболизмом)

встречается у 5–20 % женщин, наиболее часто в возрасте 50–75 лет. Его развитие связывают со снижением синтеза эстрогенов в период менопаузы. Остеопороз типа II (с низким костным обменом), или сенильный остеопороз, связан с нарушением координации процессов резорбции и формирования костной ткани, развивается с одинаковой частотой у женщин и у мужчин. Таким образом, у пожилых женщин одновременно может иметь место и постменопаузальный, и сенильный остеопороз.

Вторичный остеопороз обычно является осложнением различных заболеваний (эндокринных, воспалительных, гематологических, гастроэнтерологических и др.) или лекарственной терапии (например, глюкокортикоидный остеопороз).

Процесс развития остеопороза характеризуется медленным нарастанием потери костной массы и деформации позвонков, и длительное время может протекать бессимптомно. Острая интенсивная боль в пораженном отделе позвоночника

связана с компрессией тел одного или нескольких позвонков, резко ограничивает объем движений и вызывает мучительные страдания, порой приводя больных к тяжелому депрессивному состоянию. Для остеопороза характерны переломы ребер, протекающие с болями в грудной клетке. Болевой синдром при остеопорозе объясняют мелкими костными микропереломами и раздражением периоста. При развитии асептического некроза головок бедренных костей, характерных для остеопороза, у больных нарушается походка, которая носит название утиная.

Характерным для остеопороза также является уменьшение роста взрослых больных на 2–3 см, а при длительном течении заболевания — до 10–15 см. При этом увеличивается грудной кифоз и происходит наклон таза кпереди.

Наиболее распространенным методом диагностики остеопенического синдрома является визуальная оценка рентгенограмм различных отделов скелета [2, 3]. По рентгенологическим признакам профессор-рентгенолог А.И. Бухман выделяет небольшой, умеренный и резко выраженный остеопороз. Небольшой остеопороз характеризуется снижением костной плотности, когда имеется повышение прозрачности рентгенологической тени и грубая исчерченность вертикальных трабекул позвонков.

При умеренном остеопорозе имеется выраженное снижение костной плотности, характеризующееся двояковогнутостью площадок тел позвонков и клиновидной деформацией одного позвонка. При тяжелой степени остеопороза наблюдается резкое повышение прозрачности, так называемые стеклянные позвонки и клиновидная деформация нескольких позвонков.

При помощи рентгенологических данных диагноз остеопороза может быть поставлен, когда потеряно до 20–30 % костной массы.

В настоящее время для ранней диагностики остеопороза используются различные методы количественной костной денситометрии, позволяющей выявлять уже 2–5 % потери массы кости, оценить динамику заболевания или эффективность лечения [1, 2, 3].

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2009 г. в клинике НЦРВХ СО РАМН проводится исследование состояния костной ткани ультразвуковым остеоденситометром Sunlight Omnisens 7000, который является неинвазивным ультразвуковым прибором, способным измерять скорость звука (СЗ) по кости в различных участках скелета человека. Omnisens измеряет СЗ по технологии, основанной на хорошо известных физических законах, описывающих движение звуковой волны по кости.

Измерение производится УЗ-зондом с использованием специального ультразвукового геля. Зонд размещается параллельно оси кости. Измерение состоит из трех или пяти последовательных измерительных циклов, каждый из которых включает

несколько актов сканирования кости. Результаты измерения выражаются в мс. Прибор показывает скорость звука в кости, Т-индекс (величина стандартного отклонения относительно популяционной референтной величины, определенной по здоровым молодым особям), Z-индекс (в единицах стандартного отклонения относительно популяционной референтной величины, определенной в согласованной по полу и возрасту популяции) и оценку риска на основании измеренной скорости звука.

Отличительной особенностью Omnisens от других аналогичных ультразвуковых приборов является то, что он работает на принципе направленного измерения скорости распространения УЗ-сигнала вдоль кости (трансosseвой метод «Minipath Axial Transmission»). Результаты измерений СЗ с помощью данного прибора более тесно связаны непосредственно с прочностью костей, чем основанные на измерении плотности, например, методом определения плотности минералов кости.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение состояния костной ткани в группах больных с дегенеративно-дистрофическими изменениями опорно-двигательного аппарата 3–4-й стадии в предоперационном периоде.

Были исследованы 3 группы больных. Первую группу больных составили 30 женщин в возрасте от 50 до 70 лет с ДПКР, односторонним радикулоневритом  $L_5-S_1$ ; вторую группу — 30 женщин в возрасте от 54 до 72 лет с односторонним дегенеративным коксартрозом III ст. и третью группу — также 30 женщин в возрасте 50–70 лет, но с односторонним деформирующим гонартрозом III ст.

Больные с коксартрозом и гонартрозом в период исследования проходили предоперационную подготовку перед эндопротезированием, соответственно, тазобедренных и коленных суставов. Больные с ДПКР проходили консервативное лечение по поводу болевого и мышечно-тонического синдрома в период подготовки к оперативному лечению по поводу грыжи диска.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов проводилось измерение скорости звука в костной ткани (СЗ), Т-индекса (число стандартных отклонений от среднего для здоровых молодых людей) и Z-индекса (число стандартных отклонений от среднего для возрастной группы) на больной и здоровой конечностях (табл. 1).

Средние показатели СЗ на больных конечностях составили в группе с коксартрозом 3718 м/сек, в группе с гонартрозом — 3768 м/сек, в группе с ДПКР — 3686 м/сек и были ниже, чем на здоровых конечностях во всех трех группах — 3752, 3809 и 3717 м/сек соответственно. Самые низкие показатели СЗ зарегистрированы на больной конечности у больных ДПКР (3686 м/сек). Изменения показателей Т-индекса и Z-индекса повторили тенденцию показателя СЗ. Самые низкие показатели Т-индекса и Z-индекса отмечены на больных конечностях группы с ДПКР.

Таблица 1

Средние показатели УЗ-денситометрии в группах больных с заболеваниями суставов и позвоночника

Заболевание	СЗ (м/сек)		Т-индекс		Z-индекс	
	Больная конечность	Здоровая конечность	Больная конечность	Здоровая конечность	Больная конечность	Здоровая конечность
Коксартроз	3718	3752	-2,4	-1,8	-1,9	-1,3
Гонартроз	3768	3809	-1,98	-1,61	-1,4	-0,73
ДПКР	3686	3717	-2,4	-2,1	-2,2	-1,9

При сравнении данных на здоровой и больной конечностях выявлена асимметрия количественных показателей (табл. 2). У больных коксартрозом остеопороз определен в 21 % случаев на больной и в 14 % на здоровой конечности, остеопения — в 21 % случаев на больной и в 17 % на здоровой конечности; возрастная норма также имела асимметрию — 11 % и 16 % соответственно. При гонартрозе и ДПКР остеопороз выявлен у 47 % и 37 % больных на больной конечности и в меньшей степени выражен на здоровой конечности: у 22 % — при ДПКР и у 12 % — при гонартрозе. Остеопения выявлена у 21 % больных с коксартрозом, у 12 % больных с ДПКР и отсутствовала при гонартрозе. При этом на здоровой конечности остеопения выявлена у 17 % больных с коксартрозом, у 26 % с гонартрозом и у 13 % — с ДПКР (табл. 2).

Многие исследователи «разводят» остеопороз и остеоартроз, остеопороз и остеохондроз по разные стороны баррикад. Они считают, что перечисленные заболевания взаимоисключают друг друга, поскольку в результате остеоартроза усиливается образование костной ткани и развивается только околосуставной остеопороз, а при остеопорозе замедляется ремоделирование костной ткани и возникает системный остеопороз. Однако искусственность данного разделения опровергается

эпидемиологическими данными, особенно среди пожилых людей. По данным эпидемиологических исследований, остеоартроз поражает до 97 % людей старше 60 лет. В то же время остеопороз и остеопения поражают до 46 % больных старше 70 лет по данным ультразвуковой денситометрии и до 65 % — по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии. Нашими исследованиями показано (табл. 3), что остеопороз и остеопения поражают до 84 — 85 % женщин в возрасте 50 — 70 лет, страдающих дегенеративными заболеваниями крупных суставов нижних конечностей и позвоночника. Не исключено, что столь высокий процент больных с остеопеническим синдромом, выявленный при сравнении трех групп (пациенты с коксартрозом, гонартрозом и ДПКР), обусловлен высокой разрешающей способностью ультразвуковой денситометрии.

У больных с коксартрозом снижение СЗ, соответствующее остеопорозу и остеопении, выявлено в 73 % случаев, у больных с гонартрозом — в 85 % случаев, у больных с ДПКР — в 84 % случаев.

Нормальные показатели для данной возрастной группы наблюдались у 9 человек в группе с коксартрозом (27 %), у 5 человек в группе с гонартрозом (15 %) и у 6 человек в группе с ДПКР (16 %). Следовательно, количество больных с остеопорозом и осте-

Таблица 2

Сравнительная характеристика выраженности остеопоретических изменений в группах больных с заболеваниями крупных суставов и позвоночника по данным УЗ-денситометрии

Заболевание	Остеопороз		Остеопения		Возрастная норма	
	Больная конечность	Здоровая конечность	Больная конечность	Здоровая конечность	Больная конечность	Здоровая конечность
Коксартроз	21 %	14 %	21 %	17 %	11 %	16 %
Гонартроз	47 %	12 %	0	26 %	6 %	9 %
ДПКР	37 %	22 %	12 %	13 %	8 %	8 %

Таблица 3

Результаты УЗ-денситометрических исследований у больных с заболеваниями крупных суставов и позвоночника

Группы обследованных	Изменения состояния костной ткани (%)			Возрастная норма (%)
	Всего	Остеопороз	Остеопения	
Коксартроз	73	35	38	27
Гонартроз	85	59	26	15
ДПКР	84	59	25	16

опений, по данным УЗ-денситометрии, в каждой из трех групп обследованных значительно превысило количество пациентов с возрастной нормой.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с заболеваниями крупных суставов и позвоночника выявлен высокий процент остеопороза и остеопении.
2. Наличие дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов и позвоночника находится в тесной связи с остеопорозом и остеопенией либо способствует взаимному прогрессированию.
3. Выраженность остеопоретических изменений на больной и здоровой конечностях неодинакова, в большей степени они проявляются на больной конечности.
4. Результаты измерений СЗ с помощью УЗ-денситометра Sunlight Omnisens связаны непосредственно с прочностью костей, что позволяет выявлять минимальные изменения показателей и диагностировать остеопороз на более ранних стадиях.

### Сведения об авторах

**Ипполитова Елена Геннадьевна** – научный сотрудник научно-лабораторного отдела ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-81)

**Цысляк Елена Сергеевна** – младший научный сотрудник научно-лабораторного отдела ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

**Верхозина Татьяна Константиновна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, доцент кафедры рефлексотерапии и традиционной китайской медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики и лечения остеопороза // Консилиум. — 2000. — № 2. — С. 240–244.
2. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. — М.: Стин, 1997. — 429 с.
3. Насонов Е.Л. Профилактика и лечение остеопороза: современное состояние проблемы // Рус. мед. журнал. — 1998. — № 6. — С. 1176–1180.
4. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 338. — P. 736–746.
5. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis // Drugs. — 2000. — Vol. 17. — P.317–330.
6. Meunier P.J. Evidencebased medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomized clinical trials // Int. J. Clin. Pract. — 1999. — Vol. 53. — P. 122–129.
7. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 785–795.



Ю.С. Казарян <sup>1</sup>, С.И. Колесников <sup>2</sup>, О.Н. Шашкова <sup>1</sup>, В.Г. Изатулин <sup>1</sup>**ОСНОВНЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ  
ПРИ СЛУЧАЙНЫХ И СУИЦИДАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ  
НА ФОНЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА**<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

Проведенное нами исследование показало, что предшествующая отравлению стресс-индуцированная альтерация печени и сопровождающий отравление токсический стресс, носящий затяжной характер, усугубляют поражение органа, приводя к значительному повреждению его паренхимы и стромы.

**Ключевые слова:** этиленгликоль, печень, отравление, стресс

**MAIN MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF LIVER IN CASUAL AND SUICIDAL  
POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL AT ACUTE AND CHRONIC STRESS**Yu.S. Kazaryan <sup>1</sup>, S.I. Kolesnikov <sup>2</sup>, O.N. Shashkova <sup>1</sup>, V.G. Izatulin <sup>1</sup><sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk<sup>2</sup> Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

Our research showed that stress-induced alteration of liver that forewent poisoning and toxic stress, that accompanied poisoning and had lingering nature intensify lesion of organ causing considerable injury of its parenchyma and stroma.

**Key words:** ethylene glycol, liver, poisoning, stress

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Острые химические отравления являются одним из ведущих факторов заболеваемости, предотвратимой и преждевременной смертности населения России. По данным Министерства здравоохранения России, в 2011 г. острые химические отравления занимали 4-е место по распространенности и 1-е место по числу смертельных исходов в структуре наиболее распространенных заболеваний и смертельных исходов от них. Смертность от острых отравлений занимает одно из ведущих мест в числе причин смерти от неинфекционных заболеваний. Анализ причин смертности от отравлений по 7 федеральным округам России за 2010 – 2011 гг. показал, что основными причинами смерти от отравлений являются алкоголь и так называемые суррогаты алкоголя (58,1 % и 54,8 %), окись углерода (24,1 % и 25,6 %), наркотики (6,7 % и 8,2 %), прижигающие вещества (5 %).

В подавляющем большинстве случаев смертность от внешних причин связана с чрезмерным потреблением крепких алкогольных напитков. Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин обусловили в 2011 г. относительно высокий уровень первичной инвалидности взрослого населения (18 лет и старше), который составил 8,6 на 10 тыс. взрослого населения. В 2010 – 2011 гг. доля обращений по поводу острых отравлений составила 2,5 % и 3,6 % от общего числа обращений за скорой медицинской помощью соответственно. Среди отравлений алкоголь содержащими жидкостями этиленгликоль занимает 4 – 6-е место. В последние годы отмечается снижение числа отравлений данным токсикантом, но перио-

дически в различных регионах Российской Федерации и странах ближнего и дальнего зарубежья отмечаются массовые отравления, как случайные, так и суицидальные.

В настоящее время широко и подробно представлены методы диагностики различных отравлений, их клиника и лечение, изучены токсико-кинетики многих токсических веществ и морфофункциональные изменения в жизненно важных органах. Менее подробно исследованы изменения в легких, селезенке, органах эндокринной системы, красном костном мозге и органах желудочно-кишечного тракта.

Анализ литературы показал, что в патогенезе острых экзогенных отравлений также не учитывается такое важное звено, как токсический стресс, имеющий самостоятельное значение в развитии патологического процесса.

Следовательно, изучение данного звена в развитии токсических поражений может способствовать усовершенствованию тактики лечебного подхода к таким больным и предположить тяжесть проявлений отсроченного (позднего) периода воздействия химических агентов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Целью** нашего исследования было изучение морфофункциональных изменений в печени при отравлении этиленгликолем и выявление роли преморбидного и токсического стрессов в ее альтерации.

Был проведен ретроспективный анализ 172 историй болезней лиц, находившихся на лечении в Иркутском областном центре по лечению острых

отравлений в период с 1982 по 1996 гг. и собственное наблюдение 252 больных с отравлениями этиленгликолем в период с 1996 по 2009 гг.

Согласно этиологии, исследуемые больные были разделены на 3 группы:

- 1) случайные отравления этиленгликолем;
- 2) суицидальные отравления с коротким преморбидным стрессом (отравление в состоянии аффекта);
- 3) суицидальные отравления на фоне продолжительного преморбидного психо-эмоционального напряжения.

Для оценки степени выраженности преморбидного и токсического стрессов определяли в динамике концентрацию в крови кортизола, пролактина, инсулина и содержание эозинофилов, уровень которых позволяет определить не только фазы стресс-реакции, но и степень ее проявления. Для определения содержания в сыворотке крови и тканях гидропериксидов липидов (ГПЛ), являющихся одними из начальных продуктов ПОЛ, использовали метод В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной. Исследование проводили на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки после отравления. Концентрацию малонового альдегида, одного из конечных продуктов ПОЛ, определяли по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили с помощью тиобарбитуровой кислоты. Исследования проводились в те же сроки от момента отравления.

Для оценки степени морфо-функциональных изменений использовался метод исследования секционного материала, проводилось гистологическое, гистохимическое и морфометрическое исследование. Всего для исследования использован секционный материал от 82 трупов людей, умерших от отравления этиленгликолем. Из них 24 человека умерло после случайного приема яда, 15 человек — после суицида в состоянии аффекта и 43 — после приема этиленгликоля, которому предшествовал продолжительный преморбидный стресс. Световую микроскопию и морфометрическое исследование срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микрометр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения. В паренхиме **печени** определяли объемную долю клеток в состоянии баллонной дистрофии, объемную долю некрозов и сосудов, количество гепатоцитов различных размеров, а также двуядерных гепатоцитов, коллагеновых и ретикулярных волокон, интенсивность лейкоцитарной инфильтрации, замещение очагов некроза соединительной тканью.

Количество гликогена оценивали в баллах по четырехбалльной шкале, после чего высчитывали гистохимический показатель по формуле:

$$\text{ГХП} = (0\text{Чн}_1 + 0\text{Чн}_2 + 2\text{Чн}_3 + 3\text{Чн}_4) / \text{У}(\text{n}_1 + \text{n}_2 + \text{n}_3 + \text{n}_4),$$

где:  $\text{n}_1$ ,  $\text{n}_2$ ,  $\text{n}_3$ ,  $\text{n}_4$  — количество гепатоцитов.

Полученные числовые результаты соответствовали нормальному распределению и были обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с использованием t-критерия

Стьюдента для исследования достоверности различий. Различия считаются статистически достоверными при уровне значимости менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уже к концу 1-х — началу 2-х суток отравления этиленгликолем при макроскопическом исследовании печень незначительно увеличена и полнокровна. Масса печени в среднем составляет  $1720,8 \pm 64,1$  г, выявляются признаки поражения печеночной паренхимы.

Микроскопически — центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии. Отмечается гибель отдельных печеночных клеток, выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии различной выраженности достигает  $56,7 \pm 1,21\%$  ( $p < 0,01$ ) объема печеночной ткани. Выраженность некроза колебалась от отдельных клеток до очагов средних размеров. Объемная доля некрозов составляет  $14,5 \pm 0,44\%$  ( $p < 0,05$ ). Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, представленной в основном мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в инфильтратах составляет  $22,7 \pm 0,25$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы органа. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах отмечается стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены и полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает  $41,2 \pm 0,48\%$  ( $p < 0,01$ ). Структура долек нарушается, изменяется архитектоника печеночных балок. В цитоплазме гепатоцитов отмечаются жировые включения. Содержание гликогена в гепатоцитах низкое и составляет всего  $10,6 \pm 0,35\%$  от исходных значений ( $p < 0,01$ ). Строма печени также подвергается деструкции. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период в стромах органа снижается более чем в 2 раза и составляет всего  $4,37 \pm 0,23\%$  ( $p < 0,01$ ).

На 3 — 4-е сутки печень умеренно увеличена, полнокровна, капсула её напряжена и отекает. Средняя масса органа составляет  $1810,6 \pm 46,5$  г. При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается и составляет уже  $58,5 \pm 0,69\%$  ( $p < 0,05$ ). Некротические изменения отмечаются в  $12,4 \pm 0,31\%$  гепатоцитов ( $p < 0,05$ ). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате достигает  $28,2 \pm 0,17$  на  $10000 \text{ мкм}^2$ . В инфильтратах преобладают макрофаги.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов равна  $38,6 \pm 0,57\%$  ( $p < 0,05$ ). В просвете сосудов часто определяются тромбы.

Количество гликогена в клетках низкое, всего  $14,8 \pm 0,46$  % от нормы ( $p < 0,01$ ), но проявляется тенденция к его повышению. Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет  $4,25 \pm 0,23$  % ( $p < 0,05$ ).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отечна и полнокровна. Масса ее достигает максимальных размеров и равна  $2560,4 \pm 80,5$  г.

Сохраняются выраженные деструктивные изменения паренхимы. Исследование показало, что в 21 % случаев наблюдалась резко выраженная центролобулярная гидропическая дистрофия, а в 6 % изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. В этот период объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет  $50,7 \pm 0,95$  %. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток светлая, ячеистая, часто имеет вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра сморщенные, оттеснены, как правило, на периферию. Относительный объем центролобулярных некрозов снижается и составляет в этот период  $11,1 \pm 0,27$  % объема печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ). Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает максимальных величин и составляет  $27,8 \pm 0,19$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены и деформированы. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны еще сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока —  $34,3 \pm 0,32$  % ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким —  $16,2 \pm 0,35$  % от нормы ( $p < 0,01$ ).

Подвержена деструкции и строма органа. Количество коллагеновых волокон уменьшено более чем в 1,8 раза по сравнению с контрольными значениями.

К 7–8-м суткам отравления уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются явные признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до  $40,4 \pm 0,82$  % ( $p < 0,05$ ), а объемная доля некрозов печеночной ткани снижается до  $9,9 \pm 0,32$  % ( $p < 0,05$ ).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие замещения участков некроза соединительной тканью. В результате этого наблюдается деформации долек с выраженным смещением центральных вен на периферию. Сохраняются признаки лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации. Плотность клеточных элементов невелика и составляет  $20,4 \pm 0,16$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печень умеренно полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет  $33,8 \pm 0,36$  % ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое и составляет всего  $32,1 \pm 0,47$  % от нормы ( $p < 0,05$ ).

В структуре печеночной ткани увеличивается число фибробластов. Как следствие этого, в этот период отмечается существенное увеличение объемной доли коллагеновых волокон, особенно в центре долек —  $6,16 \pm 0,37$  % ( $p < 0,05$ ).

К исходу 9-х — началу 10-х суток отравления отмечается умеренное полнокровие печени. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения —  $30,5 \pm 0,33$  % ( $p < 0,05$ ). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет  $13,8 \pm 1,06$  % печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ). Одновременно до  $5,1 \pm 0,28$  % снижается площадь некрозов ( $p < 0,05$ ). Эти изменения наблюдаются на фоне развивающегося фиброза печени. Но объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой —  $6,46 \pm 0,27$  % ( $p < 0,05$ ).

Клеточная инфильтрация печеночной паренхимы практически отсутствует. Макрофаги в незначительном количестве локализуются центролобулярно вокруг участков регенерации.

Кратковременный стресс, предшествующий отравлению этиленгликолем, существенно изменяет морфофункциональное состояние печени в преморбидный период. Поэтому поступление на этом фоне в организм токсиканта характеризуется другой патоморфологической картиной поражения печени.

К концу 1-х — началу 2-х суток отравления этиленгликолем печень при осмотре увеличена значительно, отмечаются признаки отека и полнокровия органа. Масса печени в среднем составляет  $1821,8 \pm 59,1$  г. Выявляются признаки поражения печеночной паренхимы. Центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии. Отмечается гибель печеночных клеток, выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии составляет  $58,8 \pm 0,81$  % ( $p < 0,01$ ) объема печеночной ткани. Выраженность некроза колебалась от отдельных клеток до мелких очагов. Объемная доля некрозов составляет  $14,6 \pm 0,64$  % ( $p < 0,05$ ). Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, представленной в основном нейтрофилами и мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в нем составляет  $22,1 \pm 0,34$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах отмечается стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены, полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает  $41,7 \pm 0,54$  % ( $p < 0,05$ ). Структура печеночных долек нарушена, изменена архитектоника балок. В цитоплазме гепатоцитов выявляется наличие жировых включений.

Содержание гликогена в гепатоцитах снижено и составляет всего 9,2 % от исходных значений

( $p < 0,01$ ). Строма печени также подвергается деструкции, особенно в центре долек. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период снижается более чем в 2 раза и составляет  $5,0 \pm 0,34\%$  ( $p < 0,01$ ).

На 3–4-е сутки печень увеличена, полнокровна, капсула ее напряжена. Средняя масса органа составляет  $1803,6 \pm 39,5$  г. При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. На разрезе печень имеет «мускатный» рисунок — светлые центры долек выделяются на фоне полнокровной периферии. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается, их объемная доля уже составляет  $59,6 \pm 0,97\%$  ( $p < 0,05$ ). Некротические изменения отмечаются в  $12,0 \pm 0,52\%$  гепатоцитов ( $p < 0,05$ ). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате достигает  $29,5 \pm 0,22$  на  $10000 \text{ мкм}^2$ . Большинство клеток представлено макрофагами.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов увеличена до  $38,4 \pm 0,42\%$  ( $p < 0,05$ ). В просвете сосудов выявляются тромбы.

Количество гликогена в клетках снижается до  $12,8\%$  от нормы ( $p < 0,01$ ). Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет  $4,42 \pm 0,27\%$  ( $p < 0,05$ ).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отечна и полнокровна. Масса ее достигает больших размеров и равна  $2498,7 \pm 70,6$  г. Сохраняются выраженные деструктивные изменения в паренхиме. Исследование показало, что в  $18\%$  случаев наблюдалась резко выраженная центрлобулярная гидропическая дистрофия, а в  $5\%$  изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. Объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет  $50,2 \pm 0,86\%$  долек. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток светлая, ячеистая, принимает вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра имеют измененную форму, сморщенные, оттеснены на периферию. Относительный объем центрлобулярных некрозов снижается незначительно и составляет в этот период  $11,5 \pm 0,48\%$  объема печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ).

Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает  $26,6 \pm 0,4$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока —  $33,9 \pm 0,62\%$  ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким —  $15,78\%$  от нормы ( $p < 0,01$ ).

Строма органа изменена. Содержание коллагеновых волокон уменьшено более чем в 2 раза по сравнению с контрольными значениями.

В гепаторенальную фазу отравления (7–8-е сутки) незначительно уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются незначительные признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до  $40,2 \pm 0,68\%$  ( $p < 0,05$ ), а объемная доля некрозов печеночной ткани остается высокой —  $9,1 \pm 0,38\%$  ( $p < 0,05$ ).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие некроза. В результате этого наблюдаются деформации долек. Сохраняются признаки клеточной инфильтрации, плотность клеточных элементов невелика и составляет  $22,1 \pm 0,3$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печень сохраняет признаки умеренного полнокровия. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет  $33,3 \pm 0,36\%$  ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое —  $0,97 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ).

В очагах поражения печеночной паренхимы появляются фибробласты. Как следствие этого, отмечается увеличение объемной доли коллагеновых волокон особенно в центре долек —  $5,98 \pm 0,25\%$  ( $p < 0,05$ ).

К исходу 9-х — началу 10-х суток отравления полнокровие органа сохраняется. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения и составляет  $30,1 \pm 0,41\%$ , что почти на треть выше нормальных показателей ( $p < 0,05$ ). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации. Большую часть клеток, как и в предыдущий срок, составляют макрофаги, которые локализуются в основном центрлобулярно вокруг участков регенерации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет  $12,3 \pm 0,37\%$  печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ). Одновременно до  $4,9 \pm 0,39\%$  снижается площадь некрозов ( $p < 0,05$ ). Объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой —  $6,05 \pm 0,23\%$  ( $p < 0,05$ ).

У больных 3-й группы концу 1-х — началу 2-х суток отравления этиленгликолем печень при осмотре увеличена, отмечаются признаки полнокровия органа. Масса печени в среднем составляет  $1843,5 \pm 54,3$  г. Выявляются признаки поражения печеночной паренхимы. Центры печеночных долек светлые, хорошо выявляются на фоне полнокровной периферии.

Микроскопически отмечается гибель отдельных печеночных клеток, и выявляются признаки гидропической дистрофии гепатоцитов. Относительный объем клеток с признаками дистрофии достигает  $60,6 \pm 1,26\%$  ( $p < 0,01$ ) объема печеночной ткани. Выраженность некроза колебалась от отдельных клеток до средних размеров очагов. Объемная доля некрозов составляет  $17,6 \pm 0,43\%$ . Разрушенные участки печеночной паренхимы окружены неширокой зоной инфильтрации, пред-



ставленной в основном нейтрофилами и мононуклеарами. Плотность клеточных элементов в нем составляет  $30,7 \pm 0,57$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Отмечается резкое полнокровие паренхимы. Печеночные триады сохранены. В междольковых сосудах стаз и незначительный отек эндотелиальных клеток. Синусоидные капилляры и вены резко расширены и полнокровны. Объемная доля сосудов на первые сутки отравления достигает  $45,5 \pm 0,48 \%$  ( $p < 0,01$ ). Структура печеночных долек нарушена, изменена и архитектура балок. В цитоплазме гепатоцитов выявляется наличие жировых включений.

Содержание гликогена в гепатоцитах снижено и составляет всего  $6,0 \pm 0,27 \%$  от исходных значений ( $p < 0,01$ ). Строма печени также подвергается деструкции. Объемная доля коллагеновых волокон в этот период снижается почти в 3 раза и составляет  $3,89 \pm 0,24 \%$  ( $p < 0,01$ ).

На 3–4-е сутки печень умеренно увеличена, полнокровна, капсула напряжена. Средняя масса органа составляет  $1810,6 \pm 46,5 \text{ г}$ . При исследовании отмечается интерстициальный отек паренхимы, резкое полнокровие периферии печеночных долек. Площадь очагов баллонной дистрофии еще более увеличивается, их объемная доля уже составляет  $72,5 \pm 0,69 \%$  ( $p < 0,05$ ). Некротические изменения отмечаются в  $10,4 \pm 0,31 \%$  гепатоцитов ( $p < 0,05$ ). Очаги некроза отделяются от здоровой паренхимы неплотным лейкоцитарным валом. Число клеток в инфильтрате составляет  $24,2 \pm 0,17$  на  $10000 \text{ мкм}^2$ . Большинство клеток представлено макрофагами.

Печень по-прежнему полнокровна. Объемная доля кровеносных сосудов увеличена до  $42,6 \pm 0,57 \%$  ( $p < 0,05$ ). В просвете сосудов часто определяются тромбы.

Количество гликогена в клетках снижается до  $14,8 \pm 0,46 \%$  от нормы ( $p < 0,01$ ). Объемная доля коллагеновых волокон остается низкой и составляет  $5,25 \pm 0,23 \%$  ( $p < 0,05$ ).

На 5–6-е сутки отравления печень увеличена, отечна и полнокровна. Масса ее достигает максимальных размеров и равна  $2560,4 \pm 80,5 \text{ г}$ . Сохраняются выраженные деструктивные изменения паренхимы. Исследование показало, что в 21 % случаев наблюдалась резко выраженная центроlobулярная гидропическая дистрофия, а в 6 % изменения соответствовали картине острой токсической дистрофии печени. Объемная доля гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии составляет  $42,7 \pm 0,95 \%$  долек. Поражаются преимущественно гепатоциты центральной части долек. Цитоплазма клеток чрезмерно светлая, ячеистая, имеет вид крупной вакуоли. Сохранившиеся ядра сморщенные, оттеснены на периферию. Относительный объем центроlobулярных некрозов снижается и составляет в этот период  $8,1 \pm 0,27 \%$  объема печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ). Вокруг очагов некроза определяются скопления лейкоцитов. Плотность инфильтрации достигает  $27,8 \pm 0,19$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печеночная паренхима сохраняет признаки отека и полнокровия. Печеночные триады изменены. Эндотелий в них десквамирован, но базальные мембраны еще сохранены. Печеночные синусы расширены. Объемная доля сосудов по-прежнему высока —  $36,3 \pm 0,32 \%$  ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах остается низким —  $16,2 \pm 0,35 \%$  от нормы ( $p < 0,01$ ).

Подвержена деструкции и строма органа. Количество коллагеновых волокон уменьшено более чем в 1,8 раза по сравнению с контрольными значениями.

К 7–8-м суткам отравления уменьшаются размеры печени за счет снижения отека и полнокровия. Отмечаются признаки активации репаративных процессов: снижается объемная доля гепатоцитов с дистрофическими изменениями, число клеток с признаками баллонной дистрофии уменьшается до  $53,4 \pm 0,82 \%$  ( $p < 0,05$ ), а объемная доля некрозов печеночной ткани снижается до  $7,9 \pm 0,32 \%$  ( $p < 0,05$ ).

Балочная структура печеночных долек нарушена вследствие замещения участков некроза соединительной тканью. В результате этого наблюдается деформация долек с выраженным смещением центральных вен на периферию. Сохраняются признаки клеточной инфильтрации. Плотность клеточных элементов составляет  $20,4 \pm 0,16$  клеток на  $10000 \text{ мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ).

Печень сохраняет признаки умеренного полнокровия. Объемная доля кровеносных сосудов в этот период составляет  $34,8 \pm 0,36 \%$  ( $p < 0,05$ ). Содержание гликогена в гепатоцитах низкое — всего  $22,1 \pm 0,47 \%$  от нормы ( $p < 0,05$ ).

В структуре печеночной ткани увеличивается число фибробластов. Как следствие этого, в этот период отмечается существенное увеличение объемной доли коллагеновых волокон, особенно в центре долек —  $7,16 \pm 0,37 \%$  ( $p < 0,05$ ).

К исходу 9-х — началу 10-х суток отравления отмечается умеренное полнокровие печени. Объемная доля кровеносных сосудов по-прежнему превышает нормальные значения —  $31,5 \pm 0,33 \%$  ( $p < 0,05$ ). Выявляются участки печеночной паренхимы с признаками клеточной инфильтрации.

Достоверно уменьшается объемная доля очагов баллонной дистрофии, которая в этот период составляет  $28,8 \pm 1,06 \%$  печеночной паренхимы ( $p < 0,05$ ). Одновременно до  $3,6 \pm 0,18 \%$  снижается площадь некрозов ( $p < 0,05$ ). Эти изменения наблюдаются на фоне развивающегося фиброза печени. Объемная доля коллагеновых волокон остается невысокой —  $7,96 \pm 0,27 \%$  ( $p < 0,05$ ).

Лейкоцитарная инфильтрация печеночной паренхимы практически отсутствует. Макрофаги в незначительном количестве локализуются центроlobулярно вокруг участков регенерации.

Содержание гликогена в гепатоцитах остается на низком уровне.

Результатами проведенных исследований было установлено, что наибольшие повреждения в паренхиме печени отмечаются у больных, со-

вершивших суицид на фоне продолжительного преморбидного стресса.

Наименьший объем некротизированной печеночной ткани при отравлениях этиленгликолем у больных 2-й группы (суицид в состоянии аффекта). Объем некрозов в этой группе — в 1,67 раза ниже, чем в 3-й группе на 1–2-е сутки отравления.

Наименьшее содержание гликогена в паренхиме печени также регистрировалось у лиц 3-й группы, что указывает на выраженный энергодефицит в ответ на продолжительный преморбидный психо-эмоциональный стресс.

Наиболее быстрое восстановление печеночной паренхимы отмечалось при суицидальных отравлениях после острого стресса, тогда как у пострадавших 3-й группы центролобулярные некрозы наблюдаются на 10–14-е сутки процесса. Количество двуядерных гепатоцитов в период восстановления (5–10-е сутки) превышает аналогичный показатель 1-й группы в 1,22–1,35 раза, 3-й группы — в 1,62–2,96 раза ( $p < 0,01$ )

Динамика изменений продуктов ПОЛ в печени характеризуется тем, что в 1-е сутки отмечается увеличение ГПЛ почти в 3 раза во всех исследуемых группах, но наибольший уровень малонового альдегида отмечается в 3-й группе и превышает показатели 1-й и 2-й групп в 1,57 и 1,47 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно, и на протяжении остальных сроков наблюдения уровень ПОЛ значительно выше, чем в 1-й и 2-й группах.

Данное исследование свидетельствует о том, что наиболее тяжелая клиническая картина отравления этиленгликолем и более выраженное поражение печени наблюдается у больных при суицидальном отравлении на фоне длительного преморбидного стресса, который значительно меняет не только функциональное состояние нейроэндокринной системы, но и морфофункциональное состояние органа.

На фоне различных преморбидных состояний совершенно иначе разворачиваются защитные реакции в ответ на химическую агрессию.

В результате исследования установлено, что предшествующий отравлению острый стресс может снижать степень токсико-стрессорной альтерации клеток и тканевых структур, что проявляется снижением объемной доли участков дистрофических и некротических поражений печени и ускорение регенерации. Продолжительный преморбидный стресс при отравлении ЭГ, напротив, оказывает значительное повреждающее действие на печень, о чем свидетельствуют достоверные различия в клинических, функциональных и морфологических показателях органов в первые сутки процесса, что усугубляет клиническую картину отравления и влияет на исход процесса в целом.

## ВЫВОДЫ

1. Развивающийся при отравлении этиленгликолем токсический стресс усугубляет клиническую картину отравления, усиливая поражение

паренхимы печени и снижая тем самым многие ее показатели.

2. При случайном отравлении этиленгликолем и в состоянии аффекта максимальные поражения печени отмечаются на 5–6-е сутки, а при отравлении на фоне продолжительного преморбидного стресса — на 3–4-е сутки, что соответствует времени перехода стадии тревоги токсического стресса в стадию резистентности.

3. Независимо от вида отравления лабораторные показатели изменения функции селезенки проявляются на 1–2 суток позже, чем их структурная перестройка.

4. Преморбидное психоэмоциональное состояние пострадавших в значительной степени оказывает влияние на клиническую картину, тяжесть и исход заболевания, усиливая поражение органа за счет выраженной первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации.

5. Клинические проявления отравления и патоморфологическая картина поражения печени определяются действием нескольких звеньев патогенеза: наличием преморбидного стресса и степенью его выраженности, специфическими токсическими свойствами этиленгликоля и его метаболитов, неспецифическим стресс-индуцированным действием сопутствующего отравлению токсического стресса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов Ю.В. Проблемы смертности от травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2002. — № 5. — С. 15–18.
2. Мирошниченко Л.Д., Пелипас В.Е., Нужный В.П. Смертность от отравлений алкоголем // Вопросы наркологии. — 2005. — № 3. — С. 68–81.
3. Нарушения функции печени при экзотоксическом шоке и их лечение / Е.А. Лужников [и др.] // Терапевтический архив. — 1981. — № 4. — С. 86–91.
4. Основные причины смертности населения России от острых отравлений химической этиологии / Ю.Н. Остапенко, Н.Н. Литвинов, И.В. Батунова, З.М. Гасимова // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008. — С. 22–24.
5. Печень, стресс, экология: Матер. 1-го Межреспубл. симп. — Новосибирск — Иркутск, 1994. — 116 с.
6. Провадо А.И. Морфофункциональные изменения в паренхиматозных органах при остром отравлении уксусной кислотой в различные стадии стресс-реакции (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25, 14.00.16. — Иркутск, 2007. — 21 с.
7. Распространенность острых отравлений в Иркутской области и городе Иркутске / Ю.В. Зобнин, И.П. Провадо, Т.Ю. Белькова [и др.] // Матер. Всерос. конгр. «Человек и здоровье»; отв. ред. В.И. Стародубов. — Иркутск, 2004. — С. 69–71.

8. Роль стрессорной альтерации паренхиматозных органов в патогенезе острых отравлений / О.Н. Шашкова [и др.] // Здоровье семьи — XXI век: Матер. XIII Междунар. науч. конф. — Хургада, Египет: Изд-во «ОТ и ДО», 2009. — С. 419—420
9. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Я.С. Смусина, Р.В. Бережного, В.В. Томилина, П.П. Ширинского. — М.: Медицина, 1980. — 424 с.
10. Салахов Э.Р. Травмы и отравления в России и за рубежом // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2004. — № 2. — С. 13—20.
11. Суицидальные отравления. Эпидемиологические и клиничко-токсикологические аспекты / М.А. Лапицкий, С.В. Яковлева, В.Ф. Войцех, С.В. Ваулин // Социальная и клиническая психиатрия. — 2004. — № 1. — С. 28—33.
12. Удвал Х. Коррекция нарушений структуры печени при стрессе с помощью природного полисахарида арабиногалактана: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.25. — Иркутск, 2006. — 26 с.
13. Шкурупий В.А. Влияние состояния острого стресса на резистентность паренхимы печени к токсическому повреждению // Бюлл. Сиб. Отд. АМН СССР. — 1986. — № 3. — С. 16—20.
14. Шкурупий В.А. Морфологическое изучение влияния острого стресса и введения «адаптивных гормонов» на гепатоциты мышей // Цитология и генетика. — 1988. — Т. 22, № 4. — С. 3—8.

#### Сведения об авторах

**Казарян Юлия Сергеевна** — старший преподаватель ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: 8 (3952) 24-33-61)

**Колесников Сергей Иванович** — академик РАМН, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

**Шашкова Ольга Николаевна** — доктор медицинских наук, старший преподаватель ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

**Изатулин Владимир Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор

Н.В. Картапольцева

## ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (ЛОКАЛЬНОЙ ВИБРАЦИИ И ШУМА) НА ОРГАНИЗМ РАБОТАЮЩИХ

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

Существуют как прямые, так и обратные корреляционные связи между показателями электроэнцефалографии и электронейромиографии в группах больных с вибрационной болезнью и профессиональной нейросенсорной тугоухостью. Несмотря на то, что совпадение показателей корреляции наблюдалось лишь в одном случае, данный факт свидетельствует о схожем влиянии физических факторов (локальной вибрации и шума) на организм работающих и подтверждает, что изменения наблюдаются как в центральной, так и в периферической нервной системе, то есть задействован весь нейросенсорный комплекс.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, профессиональная нейросенсорная тугоухость, корреляционные связи, электроэнцефалография, электронейромиография

## COMMON REGULARITIES IN DISORDERS OF CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM AT THE INFLUENCE OF PHYSICAL FACTORS (LOCAL VIBRATION AND NOISE) ON EMPLOYEES' ORGANISMS

N.V. Kartapol'tseva

Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

There are direct and invert correlations between the indices of the electroencephalography and electroneuromyography in the groups of patient with vibration-induced diseases and occupational neurosensoric dullness of hearing. Despite the fact that coincidence of correlation indices was observed in one case only, this fact may testify to the similar influence of physical factors (local vibration and noise) on the employees' organisms and it may confirm that the changes may be observed both in central and peripheral nervous system, that is, the whole neurosensoric complex is activated.

**Key words:** vibration-induced disease, occupational neurosensoric dullness of hearing, correlation, electroencephalography, electroneuromyography

При воздействии локальной вибрации на организм со стороны периферической нервной системы в первую очередь возникают нервно-сосудистые расстройства на верхних конечностях, снижается температура кожи, болевая, вибрационная чувствительность [8, 9, 11, 12]. При воздействии шума также снижается болевая чувствительность по дистальному типу, снижаются пороги вибрационной чувствительности, но в более легкой степени [1, 8].

Со стороны ЦНС при вибрационной болезни (ВБ) имеют место функциональные нарушения, которые протекают по типу психовегетативного синдрома, который развивается в результате дисфункции надсегментарных (или неспецифических) систем мозга, в результате чего происходит изменение функционирования неспецифических церебральных образований, что рассматривается как звено процесса дезадаптации [6]. Происходит расстройство мозгового гомеостаза, что проявляется в дезинтеграции активирующих и ингибиторных систем [5]. При воздействии шума происходит перенапряжение тормозных процессов в коре и подкорковых слуховых центрах [1, 13]. По данным литературы, при действии физических факторов производственной среды на организм человека (вибрации, шума) страдает как периферическая, так и центральная нервная система [1, 8, 9, 10, 12].

Афферентные импульсы, идущие с периферии, при действии физических факторов на организм, вызывают рефлекторные ответные реакции со стороны нейронов спинного мозга, симпатических ганглиев, ретикулярной формации и высших отделов мозга, в том числе вегетативно-сосудистых центров [9, 10, 12].

Схожесть клинических проявлений полиневропатий профессионального и непрофессионального генеза и нейросенсорной тугоухости (НСТ) профессионального и непрофессионального генеза заставляет искать новые способы (методы) дифференциальной диагностики. Это усугубляется еще и тем, что в настоящее время в связи с внедрением в практику новых технологий и оборудования, снижающих уровни шума и вибрации, новых методов профилактики и лечения профессиональных заболеваний наблюдается их патоморфизм, происходит сглаживание отличительных истинных признаков заболеваний профессионального и непрофессионального генеза.

**Целью** данного исследования было выявление общих закономерностей воздействия физических факторов производственной среды (локальной вибрации, шума) на работающих и поиск новых методов дифференциальной диагностики ВБ и профессиональной НСТ.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях проведено обследование 140 человек, которые были разделены на 4 группы. В первую группу вошли пациенты (40 человек) с установленной вибрационной болезнью. По профессии это были проходчики, горнорабочие очистного забоя, сборщики-клепальщики: 14 человек — с диагнозом ВБ I степени, 26 лиц — с диагнозом ВБ II степени. Среди субъективных нарушений у пациентов этой группы чаще всего встречались приступообразные парестезии в пальцах, иногда в кистях и предплечьях, возникающие при определенном положении рук — лежа в постели, боли ноющего или мозжащего характера, совпадающие по локализации с парестезиями и беспокоящие больше в покое. Возраст пациентов в этой группе колебался от 39 до 49 лет, средний возраст —  $44,6 \pm 0,43$  года.

Во вторую группу вошли больные (40 человек) с установленной профессиональной НСТ. По профессии это были слесари, горнорабочие, пилоты, машинисты: 12 человек — с диагнозом профессиональной нейросенсорной тугоухости легкой степени снижения слуха, 22 человека — с диагнозом профессиональной двухсторонней нейросенсорной тугоухости умеренной степени снижения слуха, 6 человек — с диагнозом профессиональной двухсторонней нейросенсорной тугоухости значительной степени снижения слуха. Основными жалобами пациентов было снижение слуха разной степени выраженности, шум в ушах, неразборчивость воспринимаемой речи. Возраст обследованных в этой группе колебался от 33 до 50 лет, средний возраст —  $45,7 \pm 0,63$  лет.

Для сравнения с группой больных, имеющих вибрационную болезнь, обследовано 30 человек с диабетической невропатией, которые страдают сахарным диабетом (СД) на протяжении длительного времени. Возраст пациентов в этой группе колебался от 32 до 50 лет, средний возраст —  $44,1 \pm 1,14$  лет.

Для сравнения с группой пациентов, имеющих профессиональную НСТ, обследовано 30 больных с НСТ общего (не профессионального) генеза. Возраст обследованных в этой группе составил от 29 до 50 лет, средний возраст —  $39,3 \pm 0,85$  лет.

Исследования выполнены с информированного согласия пациентов и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.) и Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.).

Электроэнцефалография осуществлялась на компьютерном электроэнцефалографе DX-NT 32 V 1.9 (производитель «DX-Complexes» LTD, г. Харьков) по стандартной методике [7]. Обследование проведено совместно с к.м.н. Е.В. Катамановой.

Стимуляционная электронейромиография проводилась по общепринятой методике [2] с помощью электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново). Обследование проведено совместно с к.б.н. Д.В. Русановой.

Обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0, для сравнения групповых показателей применялся t-test с отдельными оценками дисперсий, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$  [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления общих закономерностей при действии физических факторов производственной среды на человека и подтверждения поражения центральной и периферической нервной системы при их воздействии был проведен корреляционный анализ между показателями ЭЭГ и ЭНМГ, в результате которого установлено, что существуют как прямые, так и обратные корреляционные связи между показателями ЭЭГ и ЭНМГ в группах больных с ВБ и с профессиональной НСТ.

Анализ корреляционной зависимости между показателями ЭЭГ и ЭНМГ в группе больных с ВБ выявил прямую корреляционную связь между показателями: резидуальная латентность *n. Ulnaris*

Таблица 1  
Корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями ЭНМГ и ЭЭГ у больных с вибрационной болезнью (ВБ) и больных с сахарным диабетом (СД)

Факторы корреляции	Больные ВБ (n = 40)	Больные СД (n = 30)
РЛ <i>n. Ulnaris</i> + низкоамплитудная ЭЭГ	$r = 0,35; p < 0,05^*$	$r = 0,16; p > 0,1$
АСО <i>n. Ulnaris</i> + низкоамплитудная ЭЭГ	$r = -0,38; p < 0,05^*$	$r = -0,06; p > 0,1$
СПИ сенсорная <i>n. Ulnaris</i> + низкоамплитудная ЭЭГ	$r = -0,43; p < 0,05^*$	$r = 0,24; p > 0,1$
СПИ сенсорная <i>n. Ulnaris</i> + среднеамплитудная ЭЭГ	$r = 0,4; p < 0,01^*$	$r = -0,42; p < 0,05^*$
АСО <i>n. Ulnaris</i> + асимметрия по $\beta_1$ -диапазону в лобных отведениях слева	$r = -0,4; p < 0,05^*$	$r = -0,03; p > 0,1$
СПИ сенсорная <i>n. Ulnaris</i> + асимметрия по $\beta_2$ -диапазону в лобных отведениях слева	$r = 0,35; p < 0,05^*$	$r = -0,13; p > 0,1$
АСО <i>n. Ulnaris</i> + альфа-ритм по ЭЭГ	$r = -0,01; p > 0,1$	$r = -0,39; p < 0,05^*$
РЛ <i>n. Medianus</i> + асимметрия в тета-диапазоне в височных отведениях слева	$r = -0,12; p > 0,1$	$r = 0,36; p < 0,05^*$
АСО <i>n. Tibialis</i> + низкоамплитудная ЭЭГ	$r = -0,45; p < 0,01^*$	$r = -0,09; p > 0,1$
АСО <i>n. Tibialis</i> + среднеамплитудная ЭЭГ	$r = 0,42; p < 0,01^*$	$r = 0,22; p > 0,1$

Примечание: \* — показатели достоверно отличаются при  $p < 0,05$ ; \*\* — показатели достоверно отличаются при  $p < 0,01$ .

+ низкоамплитудная ЭЭГ, дистальная сенсорная скорость *n. Ulnaris* + среднеамплитудная ЭЭГ, дистальная сенсорная скорость *n. Ulnaris* + асимметрия по  $\beta$ 2-диапазону в лобных отведениях слева, амплитуда сенсорного ответа *n. Tibialis* + среднеамплитудная ЭЭГ. Обратная корреляционная зависимость выявлена между показателями: амплитуда сенсорного ответа *n. Ulnaris* + низкоамплитудная ЭЭГ, дистальная сенсорная скорость *n. Ulnaris* + низкоамплитудная ЭЭГ, амплитуда сенсорного ответа *n. Ulnaris* + асимметрия по  $\beta$ 1-диапазону в лобных отведениях слева, амплитуда сенсорного ответа *n. Tibialis* + низкоамплитудная ЭЭГ (табл. 1).

В группе больных с СД общности корреляционной зависимости показателей ЭЭГ и ЭНМГ с группой больных ВБ не наблюдалось, в большинстве случаев анализ корреляционных взаимосвязей показал противоположную направленность корреляций показателей между этими группами (табл. 1). Так, достоверная обратная корреляционная зависимость наблюдалась между показателями: дистальная сенсорная скорость *n. Ulnaris* + среднеамплитудная ЭЭГ, тогда как в группе больных ВБ имела место обратная картина. Прямая корреляционная зависимость отмечена между показателями: РЛ *n. Medianus* + асимметрия в тета-диапазоне в височных отведениях слева, обратная прямая корреляционная зависимость наблюдалась между показателями: амплитуда сенсорного ответа *n. Ulnaris* + альфа-ритм по ЭЭГ, тогда как у больных с ВБ отсутствовала какая-либо корреляционная связь между этими показателями.

Таким образом, наличие низкоамплитудной ЭЭГ у больных с ВБ сопровождается увеличением резидуальной латентности, уменьшением сенсорного ответа по *n. Ulnaris*, *n. Tibialis*, снижением сенсорной скорости по *n. Ulnaris*. Наличие же среднеамплитудной ЭЭГ у данных больных сопровождается увеличением сенсорной скорости по *n. Ulnaris* и увеличением сенсорного ответа по *n. Tibialis*. Наличие асимметрии по  $\beta$ 1-диапазону в лобных отведениях слева сопровождается снижением амплитуды сенсорного ответа по *n. Ulnaris*, а асимметрия по  $\beta$ 2-диапазону в лобных отведениях слева сопровождается увеличением сенсорной скорости по *n. Ulnaris*.

У больных же с СД имеется другая зависимость: наличие среднеамплитудной ЭЭГ сопровождается уменьшением дистальной скорости по *n. Ulnaris*, наличие альфа-ритма на ЭЭГ сопутствует уменьшению амплитуды сенсорного ответа по *n. Ulnaris*, асимметрия в тета-диапазоне в височных отведениях слева сопровождается увеличением резидуальной латентности по *n. Medianus*.

Следовательно, выявленная зависимость в группе больных ВБ между нарушениями в функционировании периферических нервов верхних и нижних конечностей с паттерном ЭЭГ свидетельствует об изменении процессов в ЦНС, в результате чего происходит сбой гомеостатических механизмов ретикулярной формации, которой

принадлежит важная роль во взаимодействии высших отделов ЦНС и ствола мозга с периферическими отделами нервной системы. При действии локальной вибрации происходит нарушение корково-подкорковых взаимоотношений, повышается тонус ретикулярной формации. Сосудистые реакции при ВБ возникают рефлекторно, по типу сложных рефлексов, проходящих через центры спинного и головного мозга, главную роль в этой цепи играет ретикулярная формация [1]. При ВБ имеет место возникновение парабитического состояния как в ЦНС, так и на периферии, что создает условия для возникновения патологически замкнутого порочного круга в цепи рефлекторной дуги [12].

У больных СД наблюдались другие зависимости. Имелись связи между нарушениями периферических нервов только на руках и паттерном ЭЭГ показателей. Причем при СД развивается как энцефалопатия, которая характеризуется угасанием альфа-ритма и связана с метаболическими расстройствами, микроангиопатией, периодически переживаемой кетоацидемической интоксикацией, так и полиневропатия преимущественно нижних конечностей. При проведении исследования видно, что связи между ЭЭГ и ЭНМГ на нижних конечностях нет. Это свидетельствует о том, что при СД иной механизм формирования данной патологии. Основой патогенеза СД является инсулиновая недостаточность, выраженность которой зависит от поражения островкового аппарата поджелудочной железы. Анаболическое действие инсулина связано с обеспечением синтеза гликогена и жирных кислот в печени, синтеза глицерина в жировой ткани и усиления поглощения аминокислот и синтеза белка и гликогена в мышцах. Следовательно, первоначальный импульс идет от поджелудочной железы ко всем органам и системам [3].

Анализ корреляционной зависимости между показателями ЭЭГ и ЭНМГ в группе больных с профессиональной НСТ выявил прямую корреляционную зависимость между показателями: моторная скорость на участке запястье — локоть *n. Medianus* + асимметрия по  $\beta$ 2-диапазону в лобных отведениях справа, амплитуда сенсорного ответа *n. Tibialis* + среднеамплитудная ЭЭГ, резидуальная латентность *n. Medianus* + асимметрия в альфа-диапазоне в височных отведениях справа. Обратная корреляционная зависимость выявлена между показателями: амплитуда сенсорного ответа *n. Ulnaris* + составляющая тета-ритма, дистальная сенсорная скорость *n. Ulnaris* + асимметрия по тета-диапазону в лобных отведениях справа (табл. 2).

В группе больных с НСТ непрофессионального генеза отсутствовала какая-либо корреляционная взаимосвязь между изучаемыми показателями.

Таким образом, наличие тета-активности на ЭЭГ у больных с профессиональной НСТ сопровождается уменьшением амплитуды сенсорного

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между некоторыми показателями ЭНМГ и ЭЭГ у больных с нейросенсорной тугоухостью (НСТ) профессионального и непрофессионального генеза

Факторы корреляции	Больные НСТ профессионального генеза (n = 40)	Больные НСТ непрофессионального генеза (n = 30)
АСО <i>n. Ulnaris</i> + составляющая тета-ритма	$r = -0,31; p < 0,05^*$	$r = -0,2; p > 0,1$
СПИ сенсорная <i>n. Ulnaris</i> + асимметрия по тета-диапазону в лобных отведениях справа	$r = -0,32; p < 0,05^*$	$r = 0,22; p > 0,1$
РЛ <i>n. Medianus</i> + асимметрия в альфа-диапазоне в височных отведениях справа	$r = 0,39; p < 0,05^*$	$r = -0,11; p > 0,1$
СПИд <i>n. Medianus</i> + асимметрия по $\beta$ 2-диапазону в лобных отведениях справа	$r = 0,32; p < 0,05^*$	$r = 0,14; p > 0,1$
АСО <i>n. Tibialis</i> + среднеамплитудная ЭЭГ	$r = 0,4; p < 0,05^*$	$r = -0,1; p > 0,1$

Примечание: \* – показатели достоверно отличаются при  $p < 0,05$ .

ответа по *n. Ulnaris*, наличие асимметрии по тета-диапазону в лобных отведениях справа сопутствует снижению дистальной сенсорной скорости по *n. Ulnaris*, наличие асимметрии в альфа-диапазоне в височных отведениях справа сопровождается увеличением резидуальной латентности *n. Medianus*, наличие асимметрии по  $\beta$ 2-диапазону в лобных отведениях справа сопутствует увеличению моторной скорости на участке запястье – локоть *n. Medianus*, наличие же среднеамплитудной ЭЭГ сопровождается увеличением амплитуды сенсорного ответа по *n. Tibialis*.

Следовательно, выявленная нами зависимость в группе больных с профессиональной НСТ между нарушениями в функционировании периферических нервов верхних и нижних конечностей и паттерном ЭЭГ свидетельствует о сложнорефлекторном действии шума на центральную и периферическую нервную систему, важную роль в котором играет ретикулярная формация. Длительное воздействие шума активирует структуры ретикулярной формации, в результате чего наступают стойкие нарушения в деятельности ряда систем организма. При действии шума происходит нарушение корково-подкорковых взаимоотношений, повышается тонус ретикулярной формации. Происходит ослабление активирующих влияний ретикулярной формации на кору головного мозга, в результате чего на ЭЭГ появляются медленные волны. По литературным данным, отмечается изменение в электрической активности мозга: уплощение ЭЭГ, депрессия альфа-ритма [10]. В ответ на шумовой раздражитель ретикулярная формация активирует отделы ствола мозга, а также периферические отделы нервной системы, имеет коллатерали от всех сенсорных афферентных путей и диффузно связанной со всеми отделами коры, что подтверждается и нашими исследованиями.

При НСТ непрофессионального генеза корреляционные связи между показателями ЭЭГ и ЭНМГ не установлены. У данной группы больных нет нарушений в периферическом отделе нервной системы, что достоверно подтверждается данными ЭНМГ. Следовательно, изменения на ЭЭГ у данной группы больных носят иной характер и другую природу.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что существуют как прямые, так и обратные корреляционные связи между показателями ЭЭГ и ЭНМГ в группах больных с ВБ и профессиональной НСТ.

Несмотря на то, что совпадение показателей корреляции наблюдалось лишь в одном случае: амплитуда сенсорного ответа *n. Tibialis* + среднеамплитудная ЭЭГ, отмечена взаимосвязь показателей ЭЭГ и ЭНМГ у больных ВБ и профессиональной НСТ. Данные факты свидетельствуют о схожем влиянии физических факторов (локальной вибрации и шума) на организм работающих и подтверждают, что изменения наблюдаются как в центральной, так и в периферической нервной системе, то есть задействован весь нейросенсорный комплекс.

У больных СД выявленные корреляционные связи отличались от определенных корреляционных связей при ВБ, что даст основание использовать изучаемые показатели для дифференциальной диагностики у данных групп больных. У больных с НСТ непрофессионального генеза корреляционные связи не найдены.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни; 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1988. — С. 125—144.
2. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография (Руководство для врачей) — М.: Медицина, 1986 — 368 с.
3. Балаболкин М.И., Кремникова В.М. Диабетическая невропатия // Ж. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 10. — С. 57—64.
4. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. — СПб.: Питер Бук, 2001. — 656 с.
5. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. — М.: МИА, 2000. — 752 с.
6. Гоголева О.И., Малютина Н.Н. Механизмы нарушения гомеостаза, индуцированного стресс — вибрационным повреждением // Мед. труда и пром. экология. — 2000. — № 4. — С. 20—25.
7. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. — М.: МЕД-пресс-информ, 2001. — 368 с.

8. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. — М., 1996. — Т. 2. — С. 141 — 161.

9. Колесов В.Г., Лахман О.Л. Вибрационная болезнь у рабочих Крайнего Севера // Мед. труда и пром. экология. — 2001. — № 2. — С. 7 — 11.

10. Общие закономерности формирования неспецифических патогенетических механизмов при воздействии на организм физических факторов производственной среды / В.С. Рукавишников, В.А. Панков, О.Л. Лахман [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2000. — № 2. — С. 79 — 81.

11. Остапкович В.Е., Брофман А.В. Профессиональные заболевания ЛОР органов. — М.: Медицина, 1982. — 306 с.

12. Особенности теплообмена кистей рук у больных вибрационной болезнью / Н.Х. Перминов, В.Г. Колесов, В.П. Касьяновская, В.Н. Касьяновский // Мед. труда и пром. экология. — 2001. — № 2. — С. 12 — 16.

13. Шум и шумовая болезнь / Е.Ц. Андреева-Галанина, С.В. Алексеев, А.В. Кадыскин, Г.А. Суворов. — Л.: Медицина, 1972. — 350 с.

#### Сведения об авторах

**Картапольцева Наталья Валерьевна** — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ СО РАМН» (665827, г. Ангарск, м/р 12А, д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-47, факс: 8 (3955) 55-75-55)

В.Т. Манчук, Т.В. Поливанова, В.А. Вшивков, М.В. Гончарова

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРИТА У ШКОЛЬНИКОВ ЭВЕНКИИ В ЭТНИЧЕСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ**

ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (Красноярск)

В статье представлены данные о распространенности и клинико-морфологической характеристике течения гастрита у детей Эвенкии. Обследовано 299 детей коренных жителей — эвенков (монголоидов) и 1204 детей пришлого населения (европеоидов) в возрасте от 7 до 17 лет. Среди европеоидов установлено увеличение распространенности гастрита с прогрессирующим его течением. В обеих этнических популяциях детей Эвенкии имеется связь гастрита с инфекцией *Helicobacter pylori*. При этом эрозивно-язвенные поражения слизистых гастродуоденальной зоны у эвенков диагностированы в два раза реже, а наличие инфекции сопряжено с меньшей степенью активности гастрита, чем у европеоидов.

**Ключевые слова:** дети, этнос, желудок, инфекция *Helicobacter pylori*

**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF GASTRITIS IN EVENKIA SCHOOLCHILDREN OF ETHNIC POPULATIONS**

V.T. Manchuk, T.V. Polivanova, V.A. Vshyvkov, M.V. Goncharova

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk

The article presents the data on the prevalence and clinical and morphological characteristics of gastritis in Evenkia children. We examined 299 native children — the Evenks (the Mongoloids) and 1204 alien children (the Caucasians) of 7–17 years. We found the increase of gastritis prevalence and its progressive course in the Caucasians. In both ethnic populations we marked the association of gastritis with *Helicobacter pylori*. At the same time erosive-ulcer lesions of mucous tunic in gastroduodenal area was diagnosed in the Evenks two times less frequent than in the Caucasians. Besides, the infection in the Evenks was accompanied by weaker stage of gastritis activity.

**Key words:** children, ethnoses, gastric, *Helicobacter pylori* infection

Хронический гастрит — одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта: до 35 % населения нашей планеты страдают данной патологией. На его долю приходится до 85 % всех заболеваний желудка [1]. Состояние характеризуется наличием воспалительной инфильтрации и структурной перестройки слизистой желудка с развитием дисрегенераторных, дистрофических и атрофических процессов, определяемых морфологически [2].

Экологические условия Севера негативно влияют на риск возникновения воспаления в слизистой желудка и ее выраженность. В целом специфика течения гастрита у взрослого населения высоких широт связана с увеличением прогрессии в атрофию [3]. Отмечены и особенности течения гастрита в этнических популяциях Сибири. В частности, морфологической особенностью *H. Pylori*-ассоциированного гастрита у якутов являлось более раннее развитие атрофии в слизистой, чем у европеоидов [4].

Работы по изучению клинических и патофизиологических аспектов гастрита у детей северных регионов малочисленны. Исследованиями 20-летней давности показано, что у детей коренных северных народов течение гастрита характеризуется меньшей клинической симптоматикой и не сопряжено с наличием эрозивно-язвенных дефектов в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что объяснялось спецификой их питания, основой ко-

торого традиционно являлись продукты животного происхождения, тогда как у детей-европеоидов на Севере течение гастрита более неблагоприятное, о чем свидетельствует, в первую очередь, увеличение его активности [5, 6, 7].

В связи с открытием бактерии *H. Pylori* вопрос о влиянии микроорганизма на наличие и показатели активности гастрита, а также его ассоциации с клинической симптоматикой диспепсии у детей Севера (где имеется высокая инфицированность взрослого населения), является неизученным [8, 9]. Это определило проведение нашего исследования.

**Цель исследования:** изучить распространенность и специфику течения гастрита в этнических популяциях школьников Эвенкии.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Клинически обследовано 1503 школьника (1204 европеоида (пришлого население) и 299 монголоидов-эвенков (коренное население)) одномоментным, поперечным методом в пп. Байкит и Тура (Эвенкийский автономный округ — северный район Сибири). Возраст детей — от 7 до 17 лет. Охват учащихся составил не менее 79 %. Половозрастной состав детей в этнических популяциях был идентичен. Параллельно заполнялась анкета по выявлению жалоб со стороны органов пищеварения у ребенка, в том числе синдром диспепсии (СД), являющегося основным клини-



ческим симптомокомплексом гастродуоденальной патологии. В соответствие с Римскими критериями II (2001), речь о СД шла в тех случаях, когда у детей присутствовали жалобы на систематически повторяющуюся боль или дискомфорт в эпигастриальной области [10].

В каждой популяции методом случайного отбора были сформированы репрезентативные группы из детей, имевших или имеющих гастроэнтерологические жалобы, которым проведена эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсии из слизистой антрального отдела и тела желудка (у 90 коренных детей и 91 пришлого ребенка). Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию после окраски гематоксилин-эозином [11]. Степень активности гастрита оценивалась по выраженности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки в соответствии с Сиднейской классификацией [12]. *H. pylori* исследовали в биоптатах из антрального отдела слизистой желудка после окраски по Гимзе [11]. Наличие *H. pylori* в препаратах оценивали количественно: до 20 бактериальных клеток в поле зрения ( $\times 630$ ) — слабая степень обсеменения, до 50 — средняя, более 50 — высокая.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией (1964) о проведении научных исследований, все обследованные дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований, и родителями были подписаны информированные согласия на участие в обследованиях.

Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса при наличии в группе менее 10 признаков, а при наличии менее 5 признаков — с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при  $p < 0,05$  [13]. В таблицах приведены только значимые различия показателей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гистологическом исследовании слизистой из антрального отдела желудка эндоскопический диагноз гастрит (табл. 1) у европеоидов Эвенкии подтвержден в 92,8 % случаев, у эвенков — в 83,8 % случаев. У эвенков реже, чем у европеоидов Эвенкии, был диагностирован гастрит с высокой степенью активности (2–3-й степени) ( $p = 0,0300$ ), что, по нашему мнению, отражает уровень негативного влияния экологических условий Севера на организм для представителей этнических популяций. Увеличение активных форм гастрита может быть связано с воздействием свободнорадикальных соединений кислорода и азота, как результат усиления перекисного окисления липидов у жителей Севера, который более высок у детей пришлого населения [14]. Кроме того, в качестве повреждающего фактора может выступать увеличение кислотообразования у жителей северных регионов, показатели которого у пришлого населения существенно выше [15].

Школьники без диспепсии в обеих популяциях реже имели активные формы гастрита по сравнению с детьми, имеющими диспептические жалобы. Наличие активных форм гастрита у детей не только с симптомокомплексом диспепсии, но и с клиническими признаками заболевания со стороны смежных органов является свидетельством коморбидности поражения желудочно-кишечного тракта.

Морфологические признаки гастрита в теле желудка у детей обеих этнических популяций диагностированы реже, чем в антральном отделе (табл. 2). У школьников европеоидной популяции в теле гастрит 2–3-й степени активности также диагностирован чаще ( $p = 0,0304$ ). Заметим, что результаты согласуются с данными многочисленных исследований, показавших увеличение распространенности гастрита и его активности у больных в антральном отделе и подтверждают доказанное положение о том, что гастрит, начинаясь с антрального отдела, по мере прогрессирования распространяется на тело желудка.

Таблица 1

Активность антрального гастрита у школьников Эвенкии

Дети	Группы детей	n	Без патологии		Гастрит 1-й степени активности		Гастрит 2–3-й степени активности		Всего гастрит с активностью	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эвенки	1. С СД	54	5	9,3	35	64,8	14	25,9	49	90,7
	2. Без СД	26	8	30,8	17	61,5	1	3,8	18	69,2
	3. Всего	80	13	16,3	52	58,8	15	18,8	67	83,8
Европеоиды Эвенкии	4. С СД	53	3	5,7	26	49,1	24	45,2	50	94,3
	5. Без СД	30	3	10,0	23	76,7	4	13,3	27	90,0
	6. Всего	83	6	7,2	49	55,4	28	33,7	77	92,8
p	p <sub>1–2</sub>		0,0193		> 0,05		0,0140		0,0193	
	p <sub>4–5</sub>		> 0,05		0,0110		0,0031		> 0,05	
	p <sub>3–6</sub>		> 0,05		> 0,05		0,0300		> 0,05	

Таблица 2

## Активность гастрита в теле желудка у школьников Эвенкии

Дети	Группы детей	n	Без патологии		Гастрит 1-й степени активности		Гастрит 2–3-й степени активности		Всего гастрит с активностью	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эвенки	1. С СД	54	12	22,2	39	72,2	3	5,6	42	77,8
	2. Без СД	26	14	53,8	12	46,2	–	3,8	12	46,2
	3. Всего	80	26	32,5	51	83,8	3	3,8	54	67,5
Европеоиды Эвенкии	4. С СД	53	9	17,0	34	64,2	10	18,9	44	83,0
	5. Без СД	30	11	36,7	18	60,0	1	3,3	19	63,3
	6. Всего	83	20	24,1	52	62,7	11	13,2	63	75,9
p	p <sub>1–2</sub>		0,0047		0,0064		–		0,0047	
	p <sub>4–5</sub>		0,0439		> 0,05		0,0449		> 0,05	
	p <sub>3–6</sub>		> 0,05		> 0,05		0,0304		> 0,05	

Наши исследования помимо этого показали, что в экологических условиях Эвенкии увеличение активности гастрита у европеоидов предрасполагает к более быстрому прогрессированию процесса, т.е. увеличивается количество детей с диффузным гастритом. При этом в теле желудка более высокая активность гастрита, так же, как и в антральном отделе, в обеих популяциях определялась у детей с клиническим симптомокомплексом диспепсии.

Дети с эрозивно-язвенными изменениями слизистых гастродуоденальной зоны независимо от локализации дефекта во всех случаях имели антральный гастрит, у большинства — с высокой активностью. 2–3-ю степень антрального гастрита эвенки с эрозивно-язвенными заболеваниями имели в 66,7 % случаев и при их отсутствии — в 14,9 % случаев. У детей пришлового населения показатели составили 88,9 % и 27,0 % соответственно. В слизистой тела желудка у этой категории пациентов в обеих популяциях также установлено увеличение активных форм гастрита, а в характеристике морфологических изменений определялись аналогичные этнические закономерности, что и в антральном отделе. При наличии эрозий и язвенных дефектов гастрит в теле желудка с высокой активностью (2–3-я степень) европеоиды Эвенкии имели в два раза чаще, чем эвенки (в 77,8 % и в 33,3 % соответственно;  $p = 0,0138$ ). Дети без эрозивно-язвенных изменений слизистой гастрит 2–3-й степени активности имели значительно реже — в 1,4 % у эвенков и в 5,4 % у европеоидов ( $p < 0,05$ ). В целом результаты свидетельствуют о том, что у школьников с эрозивно-язвенными поражениями слизистых гастродуоденальной зоны имеет место увеличение диффузной формы гастрита с высокой активностью.

На современном этапе в качестве важнейшего этиологического фактора гастрита рассматривают инфекцию *H. pylori*. Морфологическое исследование слизистой антрального отдела желудка, являющейся основным местом колонизации *H. pylori*,

показало высокую инфицированность детей в обеих популяциях (в 86,3 % — эвенки и в 75,9 % — европеоиды Эвенкии). Подчеркнем, что у детей эвенков, несмотря на большую инфицированность *H. pylori*, эрозивно-язвенные дефекты слизистых гастродуоденальной зоны диагностируются реже (в 13,3 % случаев у европеоидов и в 4,9 % — у эвенков;  $p = 0,0324$ ), что, очевидно, предполагает у них наличие более эффективных защитных механизмов желудка.

Существует точка зрения, что *H. pylori* усиливает действие факторов агрессии желудка на слизистые, в первую очередь, вследствие нарушения слизистого барьера. Кроме того, у европеоидного населения Севера доказано, что поддержание гомеостатических параметров организма осуществляется при более высоких параметрах функционирования физиологических систем, в том числе в уровне кислотообразования. Можно предположить, что взаимодействие этих двух факторов увеличивает возможность нарушения равновесия агрессивных и защитных факторов желудка. В конечном итоге риск формирования эрозивно-язвенных изменений слизистой в большей степени повышен у пришлового населения Севера.

У школьников обеих этнических популяций в Эвенкии прослеживалась ассоциация активности антрального гастрита с инфекцией *H. pylori* ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Рассматривая *H. pylori*-ассоциированный гастрит как локальный иммунный ответ на микроорганизм мы вправе предположить наличие различий иммунного ответа на инфекцию у представителей коренного и прилового населения Эвенкии. С этих позиций объяснимо отсутствие должного увеличения гастрита с высокой степенью активности среди коренных жителей, несмотря на незначимую тенденцию к увеличению их инфицированности *H. pylori*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологические проявления гастрита у школьников Эвенкии имеют особенно-

Таблица 3

Ассоциация активности антрального гастрита с инфекцией *H. pylori*

Дети	Активность гастрита	n	<i>Helicobacter pylori</i> +		Обсемененность <i>H. pylori</i> 1-й степени		Обсемененность <i>H. pylori</i> 2–3-й степени	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эвенки	1. Без изменений	13	9	69,2	8	61,5	1	7,7
	2. 1-я степень	52	48	92,3	42	80,8	6	11,5
	3. 2–3-я степень	15	12	80,0	1	6,7	11	73,3
Европеоиды Эвенкии	4. Без изменений	6	4	66,7	2	33,3	2	33,3
	5. 1-я степень	49	35	71,4	18	36,7	17	34,7
	6. 2–3-я степень	28	24	85,7	8	28,6	16	57,1
p	p <sub>1-2</sub>		0,0445		0,0019		> 0,05	
	p <sub>2-5</sub>		0,0061		< 0,0001		0,0052	
	p <sub>1-3</sub>		> 0,05		0,0019		0,00046	
	p <sub>2-3</sub>		> 0,05		< 0,0001		< 0,0001	

сти в этнических популяциях, характеризующиеся увеличением частоты и активности гастрита у европеоидов, по сравнению с эвенками. Течение *H. pylori*-ассоциированного гастрита у эвенков без должного увеличения при этом среди них лиц с высокой степенью микробной обсемененности и более редкого наличия эрозивно-язвенных дефектов слизистой можно объяснить участием генетических факторов. Очевидно, выявленные закономерности течения гастрита, в том числе, ассоциированного с инфекцией *H. pylori*, в этнических популяциях школьников Эвенкии в значительной степени связаны с наличием эффективных адаптационных механизмов организма к суровым внешнесредовым факторам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клиническая медицина. — 2008. — № 5. — С. 13–21.
2. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения // Клин. медицина. — 2000. — № 1. — С. 5–10.
3. Хаснулин В.И., Надточий Л.А., Хаснулин П.В. Патология органов пищеварения и экологически обусловленный северный стресс // Матер. 6-й Вост.-Сиб. гастроэнтерол. Конф. «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». — Красноярск, 2006. — С. 39–40.
4. «Серологическая биопсия» и атрофический гастрит в сибирских популяциях / С.А. Курилович, О.В. Решетников, С.А. Кротов [и др.] // Матер. 8-й Вост.-Сиб. гастроэнтерол. конф. «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» — Красноярск, 2008. — С. 91–96.
5. Белоусова Р.А., Кашеева М.В., Гандалова А.Я. Факторы риска гастродуоденальной патологии у детей в условиях Севера и Восточной Сибири // Актуальные вопросы гастроэнтерологии в различных климатических условиях страны: матер. науч.-практ. конф. — Якутск, 1990. — С. 111–112.
6. Кашеева М.В. Эпидемиология наиболее распространенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей Эвенкийского автономного округа // Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Сибири и Дальнем Востоке: матер. науч.-практ. конф. — Красноярск, 1989. — С. 20–21.
7. Кашеева М. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей Эвенкийского автономного округа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 1991. — 18 с.
8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения // РМЖ. Болезни органов пищеварения. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 54–60.
9. Ивашкин В.Т., Раппопорт С.И. Новое время — новые задачи гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2003. — № 1. — С. 10–15.
10. Шептулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 2003. — № 1. — С. 19–25.
11. Меркулов М.Н. Курс паталогистоскопической техники. — Л., Медицина, 1969. — 423 с.
12. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International workshop on the histopathology of gastritis // *Helicobacter*. — 1997. — Vol. 2, Suppl. 1. — P. 17–24.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
14. Миронова Г.Е., Захарова Ф.А. Антиоксидантный статус населения Якутии // Вопросы питания. — 2001. — № 2. — С. 13–17.

15. Кашеева М.В. Эпидемиология наиболее распространенных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей Эвенкийского автономного округа // Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Сибири и Дальнем Востоке: матер. науч.-практ. конф. — Красноярск, 1989. — С. 20 — 21.

**Сведения об авторах**

**Манчук Валерий Тимофеевич** — доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г; тел: 8 (950) 990-57-09, тел./факс: 8 (391) 228-06-83; e-mail: tamara-polivanova@yandex.ru; impn@impn.ru)

**Поливанова Тамара Владимировна** — доктор медицинских наук, заведующая клиническим отделением патологии пищеварительной системы у детей ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН

**Вшивков Виталий Алексеевич** — научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у детей ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН

**Гончарова Марина Владимировна** — научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у детей ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН

У.М. Немченко, С.М. Попкова, Ю.П. Джиоев, Е.Б. Ракова, М.В. Савелькаева

**ВИДОВОЕ РАЗНООБРАЗИЕ БИФИДОБАКТЕРИЙ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

Основная цель данной работы состояла в определении соотношения и сочетаемости видов бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством метода ПЦР с видоспецифичными праймерами. Одновременно была произведена оценка состава симбионтов кишечной микробиоты. Обследовано 86 детей. Выявлены дисбиотические изменения в микробиоте толстого кишечника I–II степени. Определение видового профиля бифидобактерий, характеризующегося доминированием *B. longum*, *B. catenulatum* и *B. bifidum*, позволит оптимизировать лечение данной патологии.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, дисбиоз кишечника, бифидобактерии, ПЦР-диагностика

**SPECIES DIVERSITY OF BIFIDOBACTERIA IN CHILDREN WITH FUNCTIONAL DISORDERS OF GASTROINTESTINAL TRACT**

U.M. Nemchenko, S.M. Popkova, Yu.P. Dzhioev, E.B. Rakova, M.V. Savelkaeva

**Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk**

The main aim of this research was to identify species ratio and compatibility in children with functional disorders of gastrointestinal tract (GIT) using PCR method with species-specific primers for bifidobacteria. The assessment of intestinal microbiota symbionts composition was made simultaneously. Dysbiosis changes of I–II degree in large intestine microbiocenosis in 86 children examined were detected. The definition of bifidobacteria species profile with the dominance of *B. longum*, *B. catenulatum* and *B. bifidum* will allow to optimize the treatment of this pathology.

**Key words:** intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, bifidobacteria, PCR-diagnostics

**ВВЕДЕНИЕ**

Микрофлора кишечника играет многофакторную роль в поддержании нормальной работы различных функций организма человека, обеспечивая защиту от патогенной и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) [2, 11]. Однако роль микробиоты не ограничивается только антагонистическим действием, она участвует в синтезе белков, углеводов, поддержании ионного гомеостаза организма. Отсутствие нормальной микрофлоры, с одной стороны, ведет к количественным и качественным иммуноморфологическим изменениям, которые приводят к функциональным сдвигам в системе иммунитета, т.к. микрофлора желудочно-кишечного тракта организма взаимосвязана с его иммунной системой [6]. С другой стороны, иммунодефицитные состояния, как правило, приводят к возникновению дисбиозов. Дисбиоз кишечника в настоящее время определяют как «клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определенного биотопа, транслокацией различных ее представителей в несвойственные ей биотопы, метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами» [3, 6, 11]. Дисбиотические состояния в кишечнике являются следствием микробного дисбаланса между индигенной и УПМ, в которой бактерии рода *Bifidobacterium* являются доминирующим компонентом индигенной микрофлоры. У детей

раннего возраста бифидобактерии составляют до 95 % от общей популяции микроорганизмов и не только являются объектом многочисленных научных исследований, но и широко используются в медицинской практике в составе пробиотических препаратов [2, 12]. Состав видовых и штаммовых композиций бифидобактерий для коррекции дисбиозов обосновывается разноплановым положительным воздействием на здоровье людей. Однако случаи отсутствия таких эффектов заставляют исследователей искать причины этих феноменов, одними из которых могут быть как региональные особенности видовой архитектуры, так и генетический внутривидовой полиморфизм бифидобактерий. Поэтому весьма актуальным является проведение сравнительного регионального мониторинга нормальной микрофлоры толстого кишечника у детей с привлечением методов молекулярно-генетической идентификации и видового типирования штаммов бифидобактерий [8, 9, 10, 15, 16]. Кроме того, идентификация доминирующего вида бифидобактерий позволяет подбирать адекватный метод коррекции дисбиоза на индивидуальном уровне [13].

Таким образом, **целью** данной работы было определение при помощи метода ПЦР с видоспецифичными праймерами видового соотношения и сочетаемости бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне оценки состава симбионтов кишечной микробиоты.



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Микробиологические методы

Микробиоценоз толстого кишечника был исследован у 86 детей от рождения до 12 лет с моторной и секреторной дисфункцией, проходивших обследование на дисбиоз кишечника в Центре диагностики и профилактики дисбактериозов ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН.

Бактериологическое исследование качественного и количественного состава содержимого кишечника проводили по стандартным методикам [1, 7]. Для оценки состояния микробиоценоза толстой кишки пользовались классификацией К.С. Куваевой и И.Б. Ладодо [4]. Культуральная биомасса бифидобактерий была выращена на стандартной тиогликолевой среде (ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск, Россия), согласно Методическим рекомендациям [7]. Материал собирался в течение 2008 – 2011 гг.

### Молекулярные методы

Для выделения бактериальной ДНК бифидобактерий была модифицирована методика подготовки и хранения образцов, которая включала в себя: осаждение бактериальной биомассы из тиогликолевой среды путем центрифугирования (13000 об./мин, 3 мин), последующее суспендирование осадка клеток бифидобактерий в буфере Трис-ЭДТА (ТЭ), pH = 7,4 и хранение при – 20 °С. В таких условиях бактериальная ДНК сохраняла свои качества в течение года и дольше. Молекулярно-генетический анализ проводили методом ПЦР с использованием видоспецифичных праймеров на основе гена 16S рРНК, отобранных, согласно литературным источникам, к восьми видам бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. infantis*, *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. angulatum*, *B. dentium*) [14, 17].

Суммарную бактериальную ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). ПЦР-амплификацию проводили с помощью коммерческого набора AmpliSens-200-1 (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Для одно-

временного проведения ПЦР амплификации с наборами праймеров к первым четырем видам бифидобактерий (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum*, *B. infantis*) амплификацию проводили по схеме: первичная денатурация ДНК при 95 °С в течение 3 мин, далее 30 циклов амплификации при 94 °С в течение 30 сек, при 56 °С – в течение 30 сек, при 72 °С – в течение 2 мин, а после окончания циклов – при 72 °С в течение 7 мин. Для видов *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. angulatum*, *B. dentium* амплификацию осуществляли по следующей схеме: первоначальная денатурация при 95 °С в течение 5 мин, 35 циклов при 94 °С в течение 20 сек, при 55 °С – в течение 20 сек, 72 °С – в течение 30 сек, а после окончания циклов – при 72 °С в течение 5 мин. ПЦР-продукты были визуализированы при помощи электрофореза в 1% агарозном геле, содержащем 5 мкл бромистого этидия и проводимом в 1 × ТА (трис-ацетатном) буфере. Положительным контролем для типирования бифидобактерий служил стандартный маркер длин фрагментов ДНК (ZipRuler Express DNA Ladder Set, Fermentas, Литва). Отрицательным контролем служила проба, в реакционной смеси которой отсутствовала искомая ДНК бифидобактерий.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование микробиоценоза кишечника у 86 детей показало, что у 90,7 % регистрировались дисбиотические изменения в составе их нормальной микрофлоры, при этом в 61,6 % преобладал дисбиоз I степени, и на втором месте (в 29,1 %) был дисбиоз II степени. Случаи нормы определялись у 9,3 % обследованных детей (у 7 детей в возрасте 4–6 лет и у 1 ребенка 1 года). Изменения состава облигатной микрофлоры проявлялось снижением уровня бифидобактерий у 40,7 % обследованных, дефицитом лактобактерий, нормальной кишечной палочки – у 6,8 %, наличием кишечной палочки с измененными биологическими свойствами – у 33,7 % обследованных детей. Спектр определяемой УПМ был достаточно широк и характеризовался доминирующим положением микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae* (у 65,1 %) и коагулазоположительных стафилококков (у 26,7 % обследованных детей) (рис. 1).

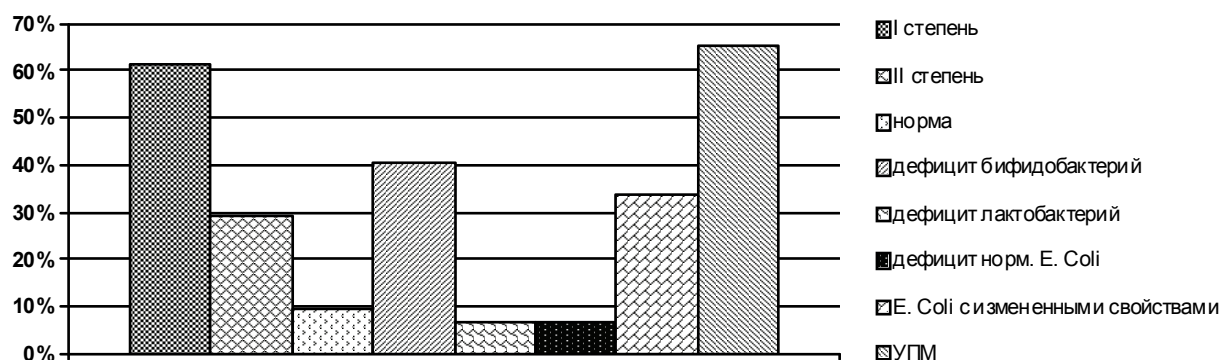


Рис. 1. Характеристика дисбиотических изменений у детей разного возраста.

Таким образом, у детей разного возраста с функциональными нарушениями ЖКТ, наиболее часто обнаруживается угнетение индигенной флоры при наличии потенциально патогенных микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae*, среди которых выявляются представители родов *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* Обнаружение видов сем. *Enterobacteriaceae* у детей старшего возраста (4 – 6 лет) свидетельствует о длительной персистенции этих микроорганизмов в условиях организма-хозяина, в результате чего возможно возникновение хронической инфекции и бактерионосительство. Отмечено, что такие дисбиотические нарушения, как правило, плохо поддаются коррекции и требуют длительного лечения пробиотиками и антимикробными препаратами [5].

Для эффективной коррекции дисбиотических нарушений необходимо применение пробиотических препаратов, максимально приближенных по составу к естественному микробиоценозу ЖКТ человека в определенный возрастной период. По-

этому первостепенное значение приобретает необходимость изучения видового спектра бифидобактерий у детей с функциональными нарушениями ЖКТ, нуждающихся в коррекции дисбиотических состояний.

Результаты исследования видового состава кишечной бифидофлоры у детей различного возраста, полученные с помощью ПЦР-типирования и визуализированные электрофорезом в агарозном геле, представлены на рисунке 2.

В результате видового генотипирования 86 образцов в 75 пробах был выявлен различный спектр количественного представительства всех 8 исследуемых видов бифидобактерий. Доминирующими видами бифидобактерий в кишечной микрофлоре исследуемой группы детей определялись виды *B. longum* (60,5 %), *B. bifidum* (46,6 %) и *B. catenulatum* (50,0 %). Кроме того, выявлялись минорные виды бифидобактерий в следующих количественных пропорциях: *B. infantis* – 16,3 %, *B. breve* – 9,3 %, *B. dentium* – 4,6 %, *B. adolescentis* – 3,5 %, *B. angulatum* – 1,1 % (рис. 3).

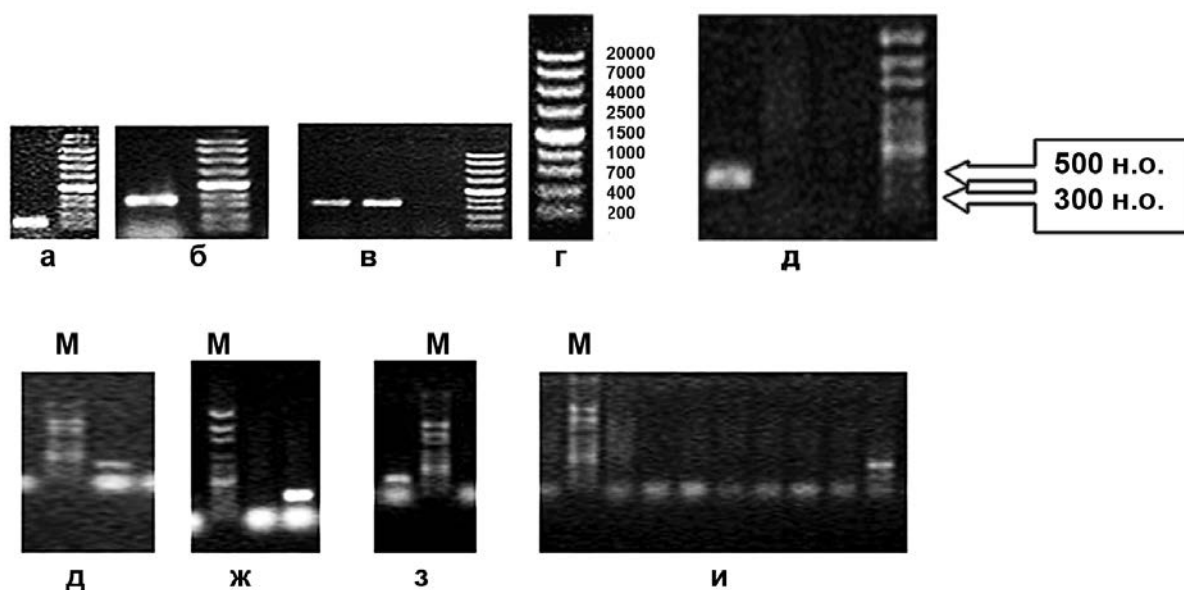


Рис. 2. Электрофореграммы сравнительной интерпретации ДНК-фрагментов видов бифидобактерий со специфическими праймерами, полученными в результате ПЦР-амплификации. Виды исследуемых бифидобактерий: а – *B. bifidum*; б – *B. longum*; в – *B. infantis*; д – *B. catenulatum*; е – *B. adolescentis*; ж – *B. breve*; з – *B. angulatum*; и – *B. dentium*; г – размерность маркера молекулярной массы.

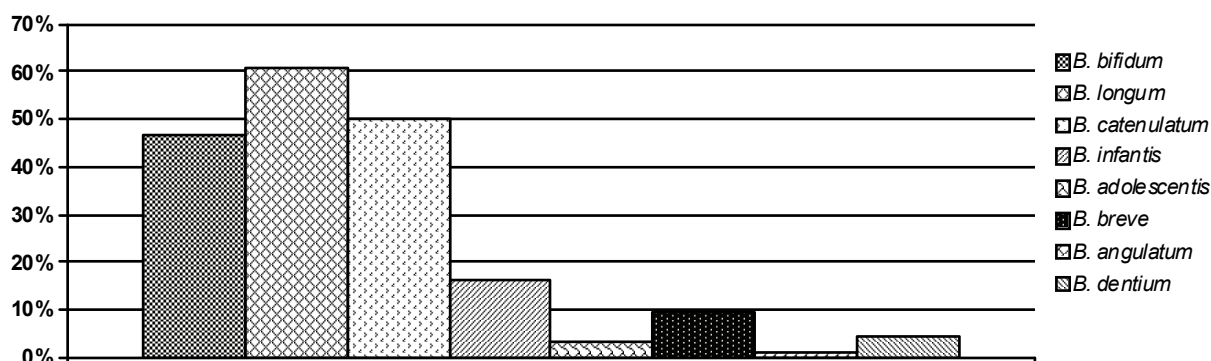


Рис. 3. Частота встречаемости видов бифидобактерий у детей разного возраста.

При этом было обнаружено, что у большинства детей виды бифидобактерий встречались в различных комбинационных сочетаниях, выявлялись как ассоциации видов, так и моновиды (табл. 1.).

**Таблица 1**  
**Качественный состав бифидобактерий в микрофлоре детей разного возраста**

Вид бифидобактерий / комбинация видов	Частота встречаемости, % (n = 86)
<i>B. adolescentis</i>	3,5
<i>B. angulatum</i>	1,1
<i>B. bifidum</i>	46,5
<i>B. breve</i>	9,3
<i>B. catenulatum</i>	50,0
<i>B. dentium</i>	4,6
<i>B. infantis</i>	16,3
<i>B. longum</i>	60,5
<b>Комбинации видов</b>	
Один	33,7
Два	19,8
Три	22,1
Четыре и более	11,6

В результате проведенного исследования было установлено, что бифидобактерии видов *B. bifidum*, *B. longum*, *B. catenulatum* с высокой частотой встречались у детей всех возрастов, а *B. infantis* обнаруживался у детей как 4–6 лет (6,9%), так и до 2 лет (9,4 %). Виды *B. dentium* и *B. breve* встречались только у детей до 2 лет, вид *B. adolescentis* — у детей 4–6 лет. В 11 (12,8 %) образцах ДНК не удалось выявить ни одного вида бифидобактерий из 8 исследуемых. Этот результат может свидетельствовать о том, что в этих изолятах в основном присутствуют те виды бифидобактерий, которые в данном исследовании не типировались, или, возможно, в амплифицируемых фрагментах ДНК определяемых видов в комплементарных исследуемым праймерам участках произошли мутационные замены нуклеотидных последовательностей. Подобный анализ спектра видового разнообразия бифидобактерий и их сочетаний в кишечной биоте детей проводится впервые, и полученные результаты свидетельствуют о том, что кишечная микробиота является сложным конгломератом не только видового представительства, но и форм взаимосвязанных отношений друг с другом в различных комбинациях при условиях определенных состояний развития иммунной системы детей разных возрастов. Поэтому авторы представляемой работы убеждены в актуальности проводимых исследований и понимают необходимость продолжения их дальнейшего углубленного изучения как в фундаментальном аспекте, так и в последующем приложении их результатов в практической сфере.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, профилактика и лечение дисбактериозов кишечника: метод. рекомендации / МЗ СССР №10-11/4. — М., 1991. — 15 с.
2. Защитная роль бифидофлоры в организме новорожденных / Г.И. Гончарова, В.И. Чистякова, А.М. Лянная [и др.] // Сб. МНИИЭМ. — М., 1990. — С. 48–53.
3. Копанев Ю.А., Соколов А.А. Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические и клинические аспекты микрораспределенных нарушений у детей. — М., 2002. — 148 с.
4. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микрораспределенные и иммунные нарушения у детей. — М., 1991. — 240 с.
5. Леванова Л.А. Микрораспределенная кишечная жителя Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 48 с.
6. Леванова Л.А. Состояние нормальной микрофлоры кишечника у детей дошкольного возраста, проживающих в экологически неблагоприятном районе // Ж. микробиологии. — 2002. — № 1. — С. 64–68.
7. Методические рекомендации по микробиологической диагностике дисбактериозов кишечника в лечебно-диагностических учреждениях армии и флота. — СПб.: СПНИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 1999. — 36 с.
8. Молекулярно-генетический анализ видового и штаммового разнообразия бифидобактерий у детей раннего возраста // А.Н. Шкопоров, Л.И. Кафарская, С.С. Афанасьев [и др.] // Вест. Российской АМН. — 2006. — № 1. — С. 45–50.
9. Определение видовой принадлежности штаммов бифидобактерий на основе секвенирования фрагментов генов 16S рРНК и трансальдолазы // М.В. Карзанова, О.Л. Воронина, В.Г. Лукин [и др.] // Сб. докладов Россельхозакадемии. — М., 2006. — № 5. — С. 9–12.
10. ПЦР в реальном времени. — 2007. — Режим доступа: <http://www.ld.ru/catalog/rts/pcr/realtime-pcr.html> (дата обращения: 25.09.2011).
11. Хавкин А.И. Эволюция представлений о роли кишечной микрофлоры. — 2005. — Режим доступа: <http://www.disbak.ru>. (дата обращения: 06.11.2011).
12. Характеристика и использование бифидобактерий, выделенных от взрослых и детей / Г.И. Гончарова, А.М. Лянная, Н.И. Бевз [и др.] // Сб. МНИИЭМ. — М., 1990. — С. 48–53.
13. Шендеров Б.А. Функциональное и персональное питание. Современное состояние и перспективы // Гастроэнтерология. — СПб., 2010. — № 2, 3. — С. 2–6.
14. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers / T. Matsuki, K. Watanabe, R. Tanaka [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65 (10). — P. 4506–4512.
15. Gueimonde M., Tolkkio S., Korpimäki T. New real-time quantitative PCR procedure for quantification

of bifidobacteria in human fecal samples // Appl. Environ. Microbiol. — 2004. — Vol. 70 (7). — P. 4165 — 4169.

16. O'Sullivan D.J. Methods for analysis of the intestinal microflora // Curr. Issues Intest. Microbiol. — 2000. — N 1(2). — P. 39 — 50.

17. Quantitative PCR with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers for analysis of human intestinal bifidobacteria / T. Matsuki, K. Watanabe, J. Fujimoto [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2004. — Vol. 70 (1). — P. 167 — 173.

#### Сведения об авторах

**Немченко Ульяна Михайловна** — младший научный сотрудник лаборатории микрoэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

**Попкова София Марковна** — доктор биологических наук, руководитель лаборатории микрoэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: smpopkova@gmail.com)

**Джигоев Юрий Павлович** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: alanir07@mail.ru)

**Ракова Елена Борисовна** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микрoэкологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

**Савелькаева Марина Владимировна** — заведующая отделением гастроэнтерологии клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-45)

М.Н. Свистельник<sup>1</sup>, Ю.И. Ишпахтин<sup>1</sup>, Э.А. Щербавская<sup>2</sup>, А.В. Ширковец<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ДЕВОЧЕК ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (Владивосток)<sup>2</sup> Дальневосточный филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Владивосток)

*В течение года после прерывания беременности у девочек-подростков часто развиваются осложнения в виде гнойно-септических заболеваний, нарушений менструального цикла. Основа для развития этих осложнений — изменения состояния иммунологической реактивности. Состояние смЗ изменяется в значительной степени чаще после прерывания беременности, чем в контрольной группе. Индивидуальный анализ иммунологических показателей позволяет более точно провести их оценку и расширяет возможности диагностики нарушений местной защиты. У девочек-подростков после прерывания беременности преобладают повышенные показатели. На основе достоверных границ изучаемых показателей разработаны референтные их величины и критерии диагностики нарушений системы местной защиты с 95 % вероятностью точности.*

**Ключевые слова:** девочки-подростки, аборт, система местного иммунитета

## STATE OF NONSPECIFIC RESISTANCE IN GIRLS AFTER THE ABORTION

M.N. Svistelnik<sup>1</sup>, Y.I. Ishpakhtin<sup>1</sup>, E.A. Scherbavskaya<sup>2</sup>, A.V. Shirkovets<sup>1</sup><sup>1</sup> Vladivostok State Medical University, Vladivostok<sup>2</sup> Far East Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Vladivostok

*During one year after the abortion complications such as purulo-septic diseases, disorders of menstrual cycle develop in teenage girls. The basis for these complications are the changes in state of immunological reactivity. The state of local protection system varies greatly after the abortion than in the control group. Individual analysis of immunological parameters allows to evaluate them more accurately and enhances the diagnosis of local defense. Teenage girls after the abortion had prevalence of increased rates. On the basis of limits of studied indices their reference values and criteria for diagnosis of local defense system with a 95 % probability of accuracy are designed.*

**Key words:** adolescent girls, abortion, system of local defense

Число беременностей у девушек-подростков с увеличением количества беременностей и родов в зрелом репродуктивном возрасте возрастает [3, 5]. В течение года после прерывания беременности у девушек-подростков развиваются различные осложнения в виде гнойно-септических заболеваний, нарушений менструального цикла, альгодисменореи и т.д. [4].

Основа развития этих осложнений — воспалительный процесс, обусловленный, в частности, изменением иммунологической реактивности [2, 5].

**Цель исследования:** изучение и анализ изменений некоторых показателей гуморального и клеточного потенциала организма девочек-подростков после прерывания беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились в группах девочек-подростков в возрасте 15 — 16 лет и старше. Всего было обследовано 86 девочек-подростков.

Девочки-подростки были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 56 девочек-подростков, которые имели беременность и прерывали ее в поздние сроки (18 — 20-я неделя); 2-я группа — 30 практически здоровых девочек, не имевших беременность (контрольная группа).

Иммунологические показатели определяли в мазках-отпечатках, полученных со слизистой

оболочки шейки матки, а показатели гуморального иммунитета — в цервикальном секрете.

Для характеристики местной клеточной защиты (МКЗ) использовали общее содержание клеток (ОСК) в усл. ед., общую цитограмму, отражающую содержание клеточных элементов в относительных величинах (ПлЭ — плоский эпителий; ПрЭ — промежуточный эпителий; ЦЭ — цилиндрический эпителий; БЭ — базальный эпителий; Э — эозинофилы; Н — нейтрофилы; Лф — лимфоциты; М — моноциты или макрофаги), эпителиально-регенераторный индекс (ЭРИ), лейкоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ), индекс метаплазии эпителия (ИМЭ) и показатели фагоцитоза нейтрофилов, включая фагоцитарный индекс (ФИ) в % и фагоцитарное число (ФЧ) в усл. ед. Для оценки местной гуморальной защиты (МГЗ) применяли показатели содержания иммуноглобулинов классов А, G, М (SIgA, IgA, IgG, IgM) и лизоцима (Lz).

Проведенные исследования МКЗ показали наличие её особенностей по ряду параметров (ОСК, типы и состав цитогаммы, ЭРИ, ЛЭИ, ИМЭ, ФИ и ФЧ) в изучаемых группах (табл. 1).

У девочек и девушек-подростков контрольной группы состояние МКЗ отличалось средними величинами ОСК, равными  $1,35 \pm 0,14$  усл. ед., наличием преимущественно эпителиального типа цитогамм ( $96,4 \pm 2,5$  %), преобладанием эпите-



Таблица 1

Показатели местной клеточной защиты (МКЗ) у девочек и девушек-подростков через год после прерывания беременности ( $X \pm m_x$ )

Показатели	Группы обследованных		Достоверность различий $p_1$
	КГ ( $n = 45$ )	ОГ ( $n = 103$ )	
Общее содержание клеток (ОСК), усл. ед.	$1,35 \pm 0,14$	$2,08 \pm 0,21$	$< 0,01$
Плоский эпителий (ПЭ)	$21,50 \pm 2,05$	$17,00 \pm 1,60$	$> 0,05$
Переходный эпителий (ПрЭ)	$25,75 \pm 2,64$	$19,15 \pm 1,85$	$< 0,05$
Цилиндрический эпителий (ЦЭ)	$40,50 \pm 2,96$	$28,70 \pm 2,92$	$< 0,01$
Эпидермально-регенераторный индекс (ЭРИ)	$0,97 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,05$	$> 0,2$
Лейкоцитарно-эпителиальный индекс (ЛЭИ)	$0,11 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,05$	$< 0,001$
Индекс метаплазии эпителия (ИМЭ)	$0,08 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	$< 0,001$
Фагоцитарный индекс (ФИ), %	$50,20 \pm 3,80$	$67,14 \pm 4,12$	$< 0,01$
Фагоцитарное число (ФЧ), %	$7,15 \pm 0,55$	$8,96 \pm 0,66$	$< 0,05$

Примечание:  $p_1$  – степень достоверности различий между показателями КГ и ОГ.

лиоцитов (Эц) (90,0 %), представленных плоским (1/5), переходным (1/4), цилиндрическим (2/5) эпителием и единичными экземплярами базального эпителия ( $2,25 \pm 0,21$  %), низким содержанием лейкоцитов (1/10), представленных эозинофилами, нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами (Э, Н, Лф, М), эпителиально-регенераторным индексом, близким к 1,00 ( $0,97 \pm 0,08$ ), низкими значениями лейкоцитарно-эпителиального индекса (ЛЭИ), равными  $0,11 \pm 0,02$ , и индекса метаплазии эпителия (ИМЭ), составившими  $0,08 \pm 0,01$ , умеренными величинами ФИ и ФЧ, равными, соответственно,  $50,20 \pm 3,80$  % и  $7,15 \pm 0,55$  усл. ед.

У пациенток ОГ были выявлены закономерные изменения в состоянии МКЗ. При этом ОСК возрастало в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). Общие цитограммы имели эпителиальный ( $50,0 \pm 6,1$  %), эпителиально-лейкоцитарный ( $36,8 \pm 5,8$  %) и лейкоцитарный ( $13,2 \pm 4,1$  %) тип. Наблюдались признаки дезэпителизации и локального лейкоцитоза. Относительные показатели содержания ПлЭ уменьшались в 1,3 раза ( $p > 0,05$ ), ЦЭ – в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ), а средние величины БЭ увеличивались в 1,4 раза ( $p < 0,02$ ). Значение ЭРИ достоверно не отличались от нормы ( $p > 0,2$ ), но были ниже 1,0 и отражали снижение интенсивности процессов регенерации эпителиального покрова шейки матки. Средние величины ЛЭИ увеличивались в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ) и указывали на усиленную миграцию Лц на поверхность эпителия. Величины ИМЭ повышались в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о патологической трансформации структуры Эц. Оценка процессов фагоцитоза показала активизацию микрофагоцитов. Средние значения ФИ возрастали в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ) и ФЧ – в 1,25 раза ( $p < 0,01$ ).

Показатели фагоцитоза отличались значительными колебаниями у обследованных, и это послужило основанием для индивидуального их анализа. Для этого были использованы доверительные границы средней арифметической в генеральной совокупности, которые были рассчитаны по формуле:

$$X_{\text{ген.}} = X_{\text{выб.}} \pm (t \times m_x),$$

где  $t$  – коэффициент, равный 2. Это позволило рассчитать интервалы нормальных, повышенных и сниженных величин.

В результате индивидуального анализа ФИ была установлена различная частота (%) их значений в исследуемых группах. В КГ ФИ в подавляющем большинстве случаев (у 9/10) был в пределах нормы (у  $90,9 \pm 4,1$  %), и в единичных случаях (у 1/10) он превышал (у  $5,5 \pm 13,2$  %) её пределы или не достигал их (у  $3,6 \pm 13,2$  %). В ОГ значения ФИ были повышены у 1/2 ( $48,5 \pm 8,7$  %) пациентов, определялись в пределах нормы у 1/3 ( $32,4 \pm 10,0$  %) и у 1/5 ( $19,1 \pm 10,9$  %) снижены (рис. 1).

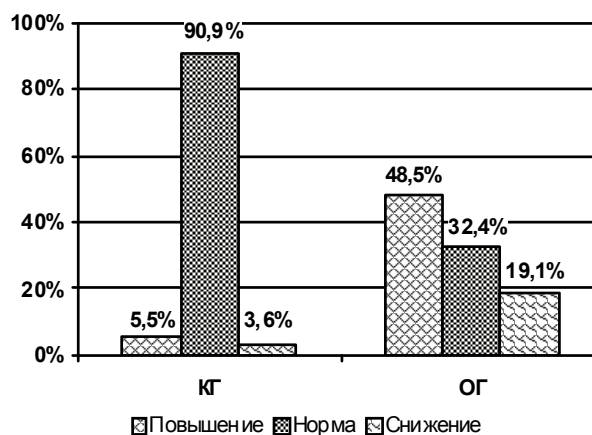


Рис. 1. Частота оценок в % ФИ у девушек-подростков после прерывания беременности.

Индивидуальный анализ ФЧ также показал различную их частоту в сравниваемых группах. У девочек и девушек-подростков КГ ФЧ были, как правило, в пределах нормы ( $87,3 \pm 4,8$  %), и в единичных случаях (у 1/10) показатели превышали границы нормы (у  $7,3 \pm 13,0$  %) или не достигали её пределов (у  $5,4 \pm 13,0$  %). В ОГ величины ФЧ оказались повышенными у 1/2 ( $47,0 \pm 8,8$  %) больных, нормальными – у 1/3 ( $36,8 \pm 9,6$  %) и сниженными

— у 1/6 ( $16,2 \pm 11,1$  %) пациенток. Отсюда следует, что в основной группе в 1,2 раза чаще встречались повышенные величины ФЧ и в 1,4 раза — нормальные значения ФЧ (рис. 2). Следовательно, индивидуальный анализ ФИ и ФЧ позволил выявить изменения показателей фагоцитоза в основной группе. Это позволило повысить значимость и точность проводимых исследований фагоцитоза.

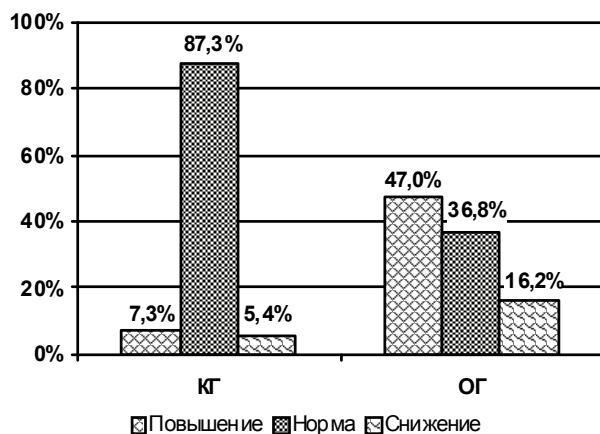


Рис. 2. Частота оценок в % ФЧ у девушек-подростков после прерывания беременности.

Оценка состояния МГЗ мукозальных мембран половых органов осуществлялась по показателям содержания иммуноглобулинов (slgA, IgA, IgG, IgM) и лизоцима в цервикальной слизи, определяемым в исследуемых группах девочек и девушек-подростков (табл. 2).

В основной группе пациенток отмечался рост показателей МГЗ. Содержание slgA в цервикальной слизи увеличивалось в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), IgA — в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ), IgG — в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) и лизоцима — в 1,45 раза ( $p < 0,001$ ).

При индивидуальном анализе изучаемых показателей МГЗ в группах сравнения определялись закономерные их изменения. В контрольной группе концентрация slgA в цервикальной слизи в подавляющем большинстве случаев у 8/10 ( $85,5 \pm 4,7$  %) была в пределах нормы и редко — у 2/10 ( $9,1 \pm 3,9$  %) — превышала или не достигала (у  $5,4 \pm 3,0$  %) её значений. В ОГ величины содержания slgA у 2/3 ( $64,7 \pm 5,8$  %) пациенток были повышен-

ными, у 1/5 ( $20,6 \pm 4,9$  %) — нормальными и у 1/6 ( $14,7 \pm 4,3$  %) обследованных — сниженными.

Количество IgA в цервикальной слизи у основной части (у 8/10) девочек и девушек-подростков КГ ( $81,8 \pm 5,2$  %) колебались в пределах нормы и у отдельных обследованных (у 2/10) оказалось выше ( $10,9 \pm 4,2$  %) или ниже ( $7,3 \pm 3,5$  %) её значений. В ОГ были обнаружены повышенные величины концентрации IgA в цервикальной слизи почти у 2/3 ( $61,8 \pm 5,9$  %) больных, нормальные — у 1/4 ( $25,0 \pm 5,2$  %) и сниженные значения — у 1/8 ( $13,2 \pm 4,1$  %) пациенток.

Эти данные показали, что в ОГ показатели содержания IgA были повышенными в 1,6 раза чаще ( $p < 0,01$ ).

Содержание IgG в цервикальной слизи в КГ определялось, как правило (у 8/10) в пределах нормы ( $83,6 \pm 5,0$  %) и лишь в отдельных случаях (у 2/10) было повышенным (у  $10,9 \pm 4,2$  %) или сниженным (у  $5,5 \pm 3,1$  %). В основной группе было выявлено повышение показателей содержания IgG — у 1/2 ( $58,8 \pm 6,0$  %) пациенток, отсутствие изменений — у 1/4 ( $26,5 \pm 5,3$  %) и снижение их — у 1/6 ( $14,7 \pm 4,3$  %) обследованных.

Активность лизоцима в цервикальной слизи в КГ определялась в основном (у 8/10) в пределах нормы ( $81,8 \pm 5,2$  %), у отдельных девочек и девушек-подростков (2/10) она была выше ( $9,1 \pm 3,9$  %) или ниже ( $9,1 \pm 3,9$  %) её пределов. В ОГ показатели активности лизоцима были повышенными у 3/4 ( $73,5 \pm 5,3$  %) больных, оставались нормальными — у 1/8 ( $13,2 \pm 4,1$  %) и сниженными — у 1/8 ( $13,2 \pm 4,1$  %) пациенток. Эти данные позволяют установить преобладание повышенных показателей активности лизоцима в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) в основной группе (рис. 3).

На основании полученных результатов исследования состояния МКЗ и МГЗ были разработаны референтные величины и критерии диагностики.

Референтные величины показателей МКЗ и МГЗ КГ рассчитывались на основе доверительных границ средней арифметической в генеральной совокупности по следующей формуле:

$$X_{\text{ген.}} = X_{\text{выб.}} \pm (t \times m_x),$$

где  $X_{\text{ген.}}$  — значение средней величины для генеральной совокупности;  $X_{\text{выб.}}$  — значение средней

Таблица 2  
Показатели местной гуморальной защиты (МГЗ) у девочек и девушек-подростков после прерывания беременности ( $X \pm m_x$ )

Показатели	Группы обследованных		Достоверность различий $p_1$
	КГ ( $n = 45$ )	ОГ ( $n = 103$ )	
S IgA, г/л	$0,24 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$	$< 0,001$
Ig A, г/л	$0,20 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,03$	$< 0,001$
IgG, г/л	$0,32 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,04$	$< 0,01$
IgM, г/л	—	$0,18 \pm 0,02$	—
Лизоцим, мкг/мл	$61,10 \pm 2,55$	$88,60 \pm 3,40$	$< 0,001$

Примечание:  $p_1$  — степень достоверности различий между показателями КГ и ОГ.

величины для выборочной совокупности;  $m_x$  — ошибка репрезентативности выборочных величин;  $t$  — достоверный критерий или критерий точности равный 2,0. При этом доверительные границы были установлены с 95% вероятностью безошибочного прогноза ( $p = 95\%$ ). Величины изучаемых показателей, которые соответствовали доверительным границам, считались нормальными. Значения показателей, выходящие за пределы доверительных границ, рассматривались как отклонения от нормы. Показатели, определяемые за пределами верхних значений доверительных границ, оценивались повышенными, а показатели, находящиеся за пределами нижних значений доверительных границ, считались сниженными.

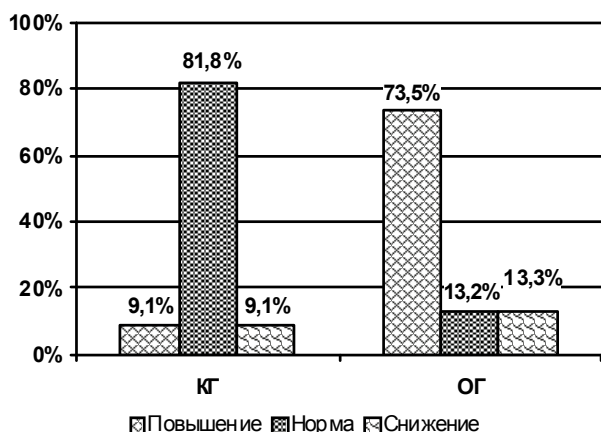


Рис. 3. Частота оценок в % содержания лизоцима в цервикальной слизи обследованных девочек и девушек-подростков.

Для этого были использованы отклонения показателей от референтных величин в сторону их повышения (со знаком  $>$ ) или снижения (со знаком  $<$ ). Направленность этих изменений оцениваемых показателей определялась по характеру изменений средних величин ( $\bar{X} \pm m_x$ ) и индивидуальных МКЗ и МГЗ судили по преобладающему числу отклонений показателей от нормальных их значений. При этом преобладающая совокупность нормальных величин свидетельствовала о физиологическом состоянии системы местной защиты или частичном её отклонении от нормы.

В случаях преобладающей совокупности отклонений показателей от нормы (со знаком  $<$  или  $>$ ) определяли патологическое состояние системы

местной защиты и диагностировали характер и степень её нарушений.

Таким образом, структурно-функциональное состояние смЗ репродуктивных органов у девочек и девушек-подростков оценивается по комплексу показателей МКЗ и МГЗ. Для характеристики МКЗ используются ОСК, общая цитограмма, ЭРИ, ЛЭИ, ИМЭ, ФИ и ФЧ. МГЗ характеризуется содержанием  $slgA$ ,  $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$  и  $Lz$  в цервикальной слизи. В ОГ у пациенток после прерывания беременности через год в системе местной защиты выражаются в умеренном повышении ОСК, частичной деэпителизации, локальном лейкоцитозе, снижении величин ЭРИ, повышении значений ЛЭИ и ИМЭ, увеличении ФИ и ФЧ, нарастании концентрации иммуноглобулинов ( $slgA$ ,  $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ) и лизоцима в содержимом влагалища.

Состояние смЗ изменяется в значительной степени после прерывания беременности, чем в контрольной группе. Эти различия в сравниваемых группах касаются в основном содержания клеток ЦЭ, Н, Лф, ЭРИ, ЛЭИ и в меньшей степени количества М и ИМЭ. Индивидуальный анализ иммунологических показателей (ФИ, ФЧ,  $slgA$ ,  $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgM$ ,  $Lz$ ) позволяет более точно провести их оценку и расширяет возможности диагностики нарушений местной защиты. У девочек-подростков после прерывания беременности преобладают повышенные показатели. На основе доверительных границ изучаемых показателей разработаны референтные их величины и критерии диагностики нарушений системы местной защиты с 95% вероятностью точности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 1200.
2. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 1072.
3. Гуркин Ю.А. Детская и репродуктивная гинекология. — М.: МИА, 2009. — С. 696.
4. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. — М.: Триада-Х, 2008. — С. 136.
5. Уварова Е.В. Детская и подростковая гинекология. — М.: Литтерра, 2009. — С. 384.

#### Сведения об авторах

**Свистельник Максим Николаевич** — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: drsvistelnik@mail.ru)

**Ишпахтин Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (423) 227-26-87)

**Щербавская Эльвира Анатольевна** — доктор медицинских наук, директор Дальневосточного филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37; тел.: 8 (423) 243-34-67)

**Ширковец Алеся Викторовна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», врач акушер-гинеколог акушерского отделения Приморской краевой клинической больницы № 1 (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: alesya\_1982@mail.ru)

Е.В. Селина<sup>1</sup>, Г.И. Бишарова<sup>2</sup>, Т.А. Чупрова<sup>1</sup>

## ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕБЛАГОПОЛУЧНОМ РАЙОНЕ ЗАБАЙКАЛЬЯ

<sup>1</sup> ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр» (Чита)<sup>2</sup> Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Чита)

*Проведено исследование тиреоидного статуса у детей с эндемическим зобом, проживающих в экологически неблагоприятном районе Забайкальского края, проанализировано распределение частоты эндемического зоба в зависимости от пола и возраста.*

**Ключевые слова:** йоддефицит, эндемический зоб, функция щитовидной железы, дети

## THYROIDAL STATUS IN CHILDREN WITH VARIOUS DEGREE OF INCREASE OF THYROID GLAND WHO LIVE IN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE AREA OF TRANSBAIKALIA

E.V. Selina<sup>1</sup>, G.I. Bisharova<sup>2</sup>, T.A. Chuprova<sup>1</sup><sup>1</sup> Regional Children's Consultative Diagnostic Center, Chita<sup>2</sup> Chita Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Chita

*We performed the research of thyroidal status in children with endemic goiter who live in ecologically unfavorable area of Transbaikalia. Frequency distribution of endemic goiter was analyzed depending on a sex and age.*

**Key words:** iodine deficiency, endemic goiter, function of thyroid gland, children

### ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть территории России характеризуется низким содержанием йода в биосфере. Дефицит йода формирует значительный спектр медико-социальных проблем в связи с его серьезными клиническими последствиями для здоровья населения и, особенно, детей [5]. Недостаток поступления йода в организм приводит к разрыву цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. Если дефицит йода сохраняется в течение длительного времени, происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием йоддефицитной патологии [1]. Забайкальский край, по данным многолетних эпидемиологических исследований, является зоной легкой и средней степени тяжести йоддефицита, поэтому проблема йоддефицитных заболеваний касается его в полной мере [2].

Особенно неблагоприятно недостаток йода сказывается на здоровье и развитии ребенка. В условиях йоддефицита, помимо увеличения объема щитовидной железы, нарушается физическое, интеллектуальное и половое развитие детей [3, 6]. Наличие эндемического зоба у детей значительно повышает риск развития хронических заболеваний, риск радиационно-индуцированных заболеваний щитовидной железы. Главенствующая роль йодной недостаточности в патогенезе эндемического зоба общепризнанна. Если поступление данного микроэлемента в организм ограничено, нормальная секреция тиреоидных гормонов может быть достигнута только в результате перестройки функционирования щитовидной железы. Таким

образом, формирование зоба является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме. Кроме того, в настоящее время доказано влияние факторов окружающей среды как природного, так и антропогенного происхождения, которые могут вызывать зобную трансформацию щитовидной железы [7, 8].

**Цель исследования:** проанализировать данные о функции щитовидной железы у детей с различной степенью зоба, проживающих в Балеysком районе Забайкальского края.

Для достижения поставленной цели нами решались следующие **задачи**:

1. Изучить заболеваемость эндемическим зобом у обследуемых школьников в зависимости от пола и возраста.

2. Исследовать, какие нарушения функции щитовидной железы происходят у детей, страдающих эндемическим зобом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках поставленных задач были обследованы 754 человека в возрасте от 7 до 16 лет, постоянно проживающих в Балеysком районе. В течение многих лет этот район подвергался загрязнению вследствие работы горнодобывающих и горно-обогатительных предприятий с рудой, содержащей обширный спектр тяжелых металлов-токсикантов (свинец, ртуть, мышьяк, цинк и т.д.), а также радиоактивных элементов.

Объем исследований включал: осмотр, определение антропометрических показателей (рост, вес, окружность грудной клетки), пальпаторное



исследование щитовидной железы, ультразвукографию с определением объёма и эхоструктуры ткани щитовидной железы, определение тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов (общий Т3 и свободный Т4) и антител к тиреоидной пероксидазе сыворотки крови.

В исследование были включены дети разных возрастных групп:

- школьники 7–11 лет — 387 (мальчиков — 196, девочек — 191);
- школьники 12–16 лет — 367 человек (мальчиков — 174, девочек — 193).

Ультразвукография проводилась портативным сканером с линейным датчиком 7,5 мГц в положении лёжа на спине. Объём щитовидной железы рассчитывался по формуле J. Brunn с соавт. (1981):  $V = [(ШП \times ДП \times ТП) + (ШЛ \times ДЛ \times ТЛ)] \times 0,479$ , где ШП, ДП, ТП и ШЛ, ДЛ, ТЛ — ширина, длина и толщина правой и левой долей щитовидной железы; 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность.

Оценку размеров щитовидной железы у детей и подростков проводили в соответствии с нормативами, разработанными группой M. Zimmermann, и рассчитанные на площадь поверхности тела (Рекомендации ВОЗ, 2003). В качестве нормативных (97-й перцентиль) были взяты показатели объёмов щитовидной железы у детей и подростков, проживающих в условиях адекватного обеспечения йодом. Площадь поверхности тела определяли по номограмме. За частоту зоба в популяции принимали все случаи превышения фактического объёма над верхней границей нормы (97-й перцентиль). Первая степень увеличения щитовидной железы устанавливалась, если зоб пальпировался, но не был виден при обычном положении шеи, вторая степень увеличения щитовидной железы выявлялась, если зоб был четко виден при нормальном положении шеи (Классификация ВОЗ, 1994).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из обследованных детей у 258 человек из 754 был выявлен эндемический зоб. Таким образом, распространённость зобной болезни составила 34,2 %.

Как видно из таблицы 1, у детей от 7 до 11 лет распространённость эндемического зоба у мальчиков составляет 38,7 %, у девочек — 30,8 %. Среди детей от 12 до 16 лет распространённость эндемического зоба у мальчиков — 28,2 %, у девочек — 38,3 %.

Таким образом, в группе школьников 7–11 лет доля детей с эндемическим зобом составляет 34,8 %, здоровых — 65,2 %. В возрастной группе 12–16 лет

доля детей с эндемическим зобом — 33,5 %, здоровых — 66,5 % (табл. 2).

**Таблица 2**  
**Процентное соотношение детей, имеющих эндемический зоб, и здоровых детей в разных возрастных группах**

Возраст	Дети с эндемическим зобом	Здоровые
7–11 лет (n = 387)	34,8 %	65,2 %
12–16 лет (n = 367)	33,5 %	66,5 %

Исследуя распределение увеличения щитовидной железы по степени зоба, выявлено, что в группе школьников 7–11 лет первую степень зоба имели 37,2 % мальчиков и 27,7 % девочек, вторую — 1,8 % и 3,2 % соответственно. Среди школьников 12–16 лет первая степень зоба была выявлена у 27,5 % мальчиков и 34,2 % девочек, а вторая — у 0,7 % мальчиков и 4,2 % девочек (табл. 3).

Для изучения функции щитовидной железы у детей была проведена сравнительная оценка данных гормонального исследования по следующим гормонам: трийодтиронин, свободный тироксин, тиреотропный гормон гипофиза, антитела к тиреопероксидазе. В группу исследуемых были включены 192 ребенка от 7 до 16 лет, из них 90 человек — группа контроля, 102 человека — с эндемическим зобом (83 ребенка с зобом первой степени, 19 — со второй степенью зоба).

Как видно из таблицы 4, уровни общего трийодтиронина и свободного тироксина в сыворотке крови девочек и мальчиков с эндемическим зобом в разных возрастных группах находились в пределах нормальных значений, однако все же наблюдался неуклонный рост в сторону верхней границы нормы показателей общего трийодтиронина у детей со второй степенью зоба, особенно при сравнении с группой контроля. При исследовании уровня ТТГ у детей с эндемическим зобом первой степени наблюдались значения, в основном превышающие 2,5 мкМЕ/мл, что соответствует понятию «тиреоидная напряженность», а у детей со второй степенью зоба уровень ТТГ в преобладающем большинстве случаев свидетельствовал о субклинической гипотиреозии. Средние значения АТ к ТПО не превышали пределов нормальных значений.

В результате анализа полученных результатов заболеваемости эндемическим зобом в зависимости от пола и возраста было выявлено преобладание данной патологии у мальчиков от 7 до 11 лет, а в под-

**Таблица 1**  
**Распространённость зобной эндемии у школьников г. Балей**

Показатель	7–11 лет		12–16 лет	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Число случаев эндемического зоба (человек)	76	59	49	74
Процентное соотношение случаев эндемического зоба	38,7	30,8	28,2	38,3



Таблица 3

## Распределение школьников по степени увеличения щитовидной железы

Возраст	Мальчики (n = 119)			Девочки (n = 139)		
	Без зоба	1-я степень	2-я степень	Без зоба	1-я степень	2-я степень
7–11 лет	61 %	37,2 %	1,8 %	69,1 %	27,7 %	3,2 %
12–16 лет	71,8 %	27,5 %	0,7 %	61,6 %	34,2 %	4,2 %

Таблица 4

Уровень тиреоидных гормонов и антител к ТПО у обследованных детей ( $M \pm m$ )

Показатели	Норма	Группа контроля (n = 90)	Эндемический зоб 1-й степени (n = 83)	Эндемический зоб 2-й степени (n = 19)
ТЗ, нмоль/л	1,0–2,8	1,62 $\pm$ 0,3	2,23 $\pm$ 0,4	2,31 $\pm$ 0,4
Св. Т4, нмоль/л	10,0–23,2	16,6 $\pm$ 1,6	15,3 $\pm$ 2,0	14,2 $\pm$ 2,4
ТТГ, мкМЕ/мл	0,23–3,4	1,8 $\pm$ 0,23	2,7 $\pm$ 0,24	3,1 $\pm$ 0,36
АТ к ТПО, Ед/мл	0–30	12,6 $\pm$ 3,5	14,3 $\pm$ 3,3	16,2 $\pm$ 3,1

ростковом возрасте — у девочек, что соответствует проявлению полового диморфизма в отношении патологии щитовидной железы у взрослых (женщины страдают чаще мужчин). Если же рассматривать степень увеличения щитовидной железы в зависимости от пола и возраста, то было выяснено следующее: наибольшая степень зоба преобладает у девочек всех возрастных групп, и чем старше становятся дети, тем чаще встречается вторая степень зоба.

В результате анализа функции щитовидной железы выявлены следующие данные: уровень гормонов щитовидной железы (трийодтиронина, тироксина) и АТ к ТПО остается в пределах нормы, но у детей с эндемическим зобом показатели общего трийодтиронина выше, чем у здоровых детей, так как для его синтеза требуется меньшее количество йода, и этот гормон более биологически активен. Что же касается уровня ТТГ, то этот показатель более наглядно отражает тенденцию к снижению функциональных резервов щитовидной железы: при увеличении степени зоба увеличивается и значение ТТГ.

## ВЫВОДЫ

1. В группе от 7 до 11 лет заболеваемость эндемическим зобом преобладает у мальчиков, от 12 до 16 лет — у девочек, а наибольшая степень зоба независимо от возраста чаще встречается у девочек.

2. У детей с эндемическим зобом показатели гормонов щитовидной железы остаются в пределах нормы, что свидетельствует о больших компенсаторных возможностях щитовидной железы в условиях йодного дефицита. Однако уровень тиротропного гормона свидетельствует «тиреоидной напряженности», поэтому остается актуальным

вопрос о мероприятиях, направленных на ликвидацию йоддефицита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Решенные и нерешенные вопросы эндемического зоба и йоддефицитных состояний: лекция // Пробл. эндокринологии. — 2005. — Т. 52, № 4. — С. 31–36.
2. Бишарова Г.И., Никитина И.Л., Седов В.Ю. Эндемический зоб у беременных женщин Забайкалья. — Чита, 2002. — 108 с.
3. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний в РФ // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 3–12.
4. Зефирова Г.С. Заболевания щитовидной железы. — М.: Арт-Бизнес-Центр, 1999. — 156 с.
5. Йододефицитные заболевания в России / Г.А. Герасимов, В.В. Фадеев, Н.Ю. Свириденко [и др.]. — М., 2002. — 168 с.
6. Распространенность заболеваний щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе / А.В. Кияев, Л.И. Савельев, Л.Ю. Герасимова, Н.П. Королева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2007. — № 2. — С. 33–38.
7. Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе лёгкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: Изд. дом Видар-М, 2005. — 240 с.
8. Щеплягина Л.А. Особенности состояния здоровья детей из районов экологического неблагополучия: автореф. дис. .... докт. мед. наук: 11.00.09. — М., 1995. — 42 с.

## Сведения об авторах

**Селина Елена Владимировна** — врач-эндокринолог ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр» (672038, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 414-876; e-mail: nii\_pediatri@mail.ru)

**Бишарова Галина Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор, директор Читинского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 414-876; e-mail: nii\_pediatri@mail.ru)

**Чупрова Татьяна Александровна** — врач функциональной диагностики ГУЗ «Краевой детский консультативно-диагностический центр» (672038, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел./факс: 8 (3022) 414-876; e-mail: nii\_pediatri@mail.ru)

И.В. Сокольникова<sup>1</sup>, В.П. Хохлов<sup>2</sup>

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДИЗАДАПТАЦИИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО АКУШЕРСКОГО РИСКА С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup> Иркутский областной клинико-консультационный диагностический центр (Иркутск)

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

*В статье рассмотрены показатели адаптации кардиореспираторной системы, полученные при проведении теста с дозированной физической нагрузкой у беременных высокого акушерского риска, которые можно использовать как прогностические критерии развития осложнений течения беременности.*

**Ключевые слова:** прогностические критерии, аэробная мощность, экономичность, реализуемость

## DETERMINATION OF PROGNOSTIC CRITERIA OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM DYSADAPTATION IN PREGNANT WOMEN WITH HIGH OBSTETRICAL RISK AND COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY

I.V. Sokolnikova<sup>1</sup>, V.P. Khokhlov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Clinical-Advisory Diagnostic Center, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

*The article reviews the indices of cardiorespiratory system adaptation, obtained at the performing the test with graduated physical exercise in pregnant women with high obstetrical risk, that can be used as prognostic criteria of development of pregnancy course complications.*

**Key words:** prognostic criteria, aerobic power, economy, performability

Несмотря на большое внимание, которое уделяется гестозу, эта проблема сохраняет свою актуальность. Гестоз занимает ведущее место в современном акушерстве в связи с его широкой распространенностью, составляющей от 10 % до 38 %, отличается сложностью патогенеза и нерешенностью лечебно-профилактических мероприятий [3, 4, 5]. За последние годы отмечается рост тяжелых форм гестоза, являющихся причиной увеличения перинатальных потерь и высоких показателей материнской смертности [6, 7, 8].

Традиционный подход к оценке состояния беременной основан на определении факторов риска для выявления и диагностики возможных осложнений: угрозы прерывания беременности, гестоза, проявлений соматической патологии [8, 9]. Интересен вопрос возможного прогнозирования осложнений во время беременности у женщин высокого акушерского риска.

Физическая нагрузка является хорошим провокационным тестом. Усиление работы мышц вызывает увеличение потребности организма в кислороде, учащается пульс, увеличивается частота дыхания и артериальное давление [1, 2, 10]. У здорового организма прирост этих показателей адекватен выполненной нагрузке. При наличии факторов риска с помощью теста с физической нагрузкой можно выявить начальные признаки нарушений адаптации кардиореспираторной системы. Поэтому изучение механизмов адаптации кардиореспираторной си-

стемы у беременных высокого акушерского риска с применением дозированной физической нагрузки позволит выявить изменение показателей аэробной работоспособности, которые можно использовать как прогностические критерии дизадаптации при осложненном течении беременности.

**Цель работы:** изучить закономерности формирования нарушений процессов адаптации кардиореспираторной системы у беременных высокого акушерского риска для обоснования прогностических критериев дизадаптации при осложненном течении беременности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было отобрано 90 беременных женщин, находившихся на диспансерном учёте в Иркутском областном перинатальном центре: группа беременных низкого акушерского риска — 30 женщин, не имеющих в анамнезе экстрагенитальную патологию, беременность протекала без осложнений; группа беременных высокого акушерского риска с неосложненным течением беременности — 30 женщин, имеющих в анамнезе экстрагенитальную патологию, беременность которых протекала без осложнений; группа беременных с экстрагенитальной патологией — 30 женщин, беременность которых осложнилась гестозом лёгкой степени.

Для формирования групп использовали единую систему балльных оценок факторов риска

неблагоприятного исхода беременности. К группе беременных высокого акушерского риска относили беременных с суммарной оценкой перинатальных факторов 10 баллов и более, к группе низкого риска — беременных с суммарной оценкой до 4 баллов. Критерии заболевания оценивались по общепринятой классификации МКБ-10. Исследование проводилось в сроки 9 — 14 и 23 — 24 недели беременности.

Средний возраст женщин в исследуемых группах отображен в таблице 2.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной системы, определения физической работоспособности, оценки аэробного и анаэробного энергообеспечения кардиореспираторной системы организма беременной женщины и выявления диагностических признаков развития осложненного течения беременности нами был использован метод спироэрометрии. Использовался аппарат-газоанализатор Erich Jaeger (Oxycon Champion, Германия (1999)) с анализатором выдыхаемого воздуха в реальном масштабе времени.

Изучались следующие показатели: процент от должной расчётной нагрузки (% от W), пороговое потребление кислорода (ППК), максимальная минутная вентиляция на анаэробном пороге ( $V'E_{AT}$ ), процент от расчётной максимальной вентиляции (% от  $V'E$ ), частота дыхания на анаэробном пороге ( $BF_{AT}$ ), максимальная частота дыхания (max BF), дыхательный резерв (BR), процент от должного максимального потребления кислорода (% от МПК), анаэробный порог (АТ), вентиляционные эквиваленты по углекислому газу и кислороду ( $EgCO_2$  и  $EgO_2$ ). Расчет показателей должной нагрузки и максимального потребления кислорода проводился с помощью таблиц должных расчетных величин с учётом возраста, пола и веса пациента (согласно стандартам ВОЗ и ВНОК).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием современных пакетов прикладных программ по статистике

(ППП). Применялись общепринятые методы вариационной статистики, используемые в медико-биологических исследованиях. Полученные данные представлены в виде средних арифметических значений показателей и стандартного отклонения. При сравнении количественных признаков в группах с нормальным распределением использовался непараметрический U-критерия Манна — Уитни. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

При оценке аэробной работоспособности у беременных высокого акушерского риска было установлено, что с увеличением срока беременности отмечается снижение всех её составляющих: мощности, экономичности и реализуемости.

Уже в I триместре у беременных ВАР выявлены высокие значения среднего артериального давления (мах. ср. АД) на максимальной нагрузке, достоверное снижение значений анаэробного порога и процента от должного максимального потребления кислорода в сравнении с беременными НАР.

Во II триместре у беременных ВАР с осложненным течением беременности было получено достоверное снижение всех основных показателей, характеризующих аэробную мощность, экономичность и реализуемость.

Выявлено достоверное снижение показателей аэробной мощности (снижение ППК, увеличение ЧДД, минутной вентиляции). Наибольшее снижение этих показателей было у беременных с осложненным течением беременности.

Снижение аэробной экономичности проявлялось в снижении анаэробного порога, увеличении ЧДД, пульса и максимальной минутной вентиляции на анаэробном пороге. На фоне исходной умеренной тахикардии физическая нагрузка вызывает дальнейший прирост пульса. В результате предельная величина ЧСС достигается на более низкой степени нагрузки. Это указывает на снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой системы у беременных ВАР. Низкие резервные возможности сердечно-сосудистой системы, в

**Таблица 1**  
**Характеристика экстрагенитальной патологии у беременных высокого акушерского риска**

Патология	Неосложненное течение беременности (n = 30)		Осложненное течение беременности (n = 30)	
	n	%	n	%
Хронический пиелонефрит, латентное течение в стадии стойкой ремиссии	22	73,3	—	—
Эссенциальная артериальная гипертензия I–II степени	—	—	21	70
Синдром вегетативной дистонии с наклоном к артериальной гипертензии	3	10	9	30
Диффузное увеличение щитовидной железы I степени	1	3,3	—	—
Нефроз II степени	4	13,4	—	—
<b>Итого</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

**Таблица 2**  
**Средний возраст женщин в исследуемых группах**

Беременные НАР (n = 30)	Беременные ВАР, неосложненное течение (n = 30)	Беременные ВАР, осложненное течение (n = 30)
22,58 ± 0,80	22,99 ± 0,59	23,88 ± 0,61

Таблица 3

Сравнительная оценка показатели анаэробного порога, максимального среднего АД и процента от должного максимального потребления кислорода у беременных низкого и высокого акушерского риска в I триместре ( $M \pm m$ )

Показатель	Беременные НАР (n = 30)	Беременные ВАР, неосложненное течение (n = 30)	Беременные ВАР, осложненное течение (n = 30)
Анаэробный порог (АТ)	54,43 ± 2,98	53,23 ± 2,05	51,60 ± 1,30
		$P_{2-1} < 0,05$	–
		$P_{2-3} < 0,05$	$P_{3-1} < 0,01$
Max ср. АД (мм рт. ст.)	104,83 ± 3,12	106,57 ± 3,14	110,03 ± 1,56
		$P_{2-1} < 0,05$	–
		$P_{2-3} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,001$
% от МПК	79,05 ± 2,18	78,16 ± 1,64	77,36 ± 1,29
		$P_{2-1} < 0,05$	–
		$P_{2-3} < 0,05$	$P_{3-1} < 0,01$

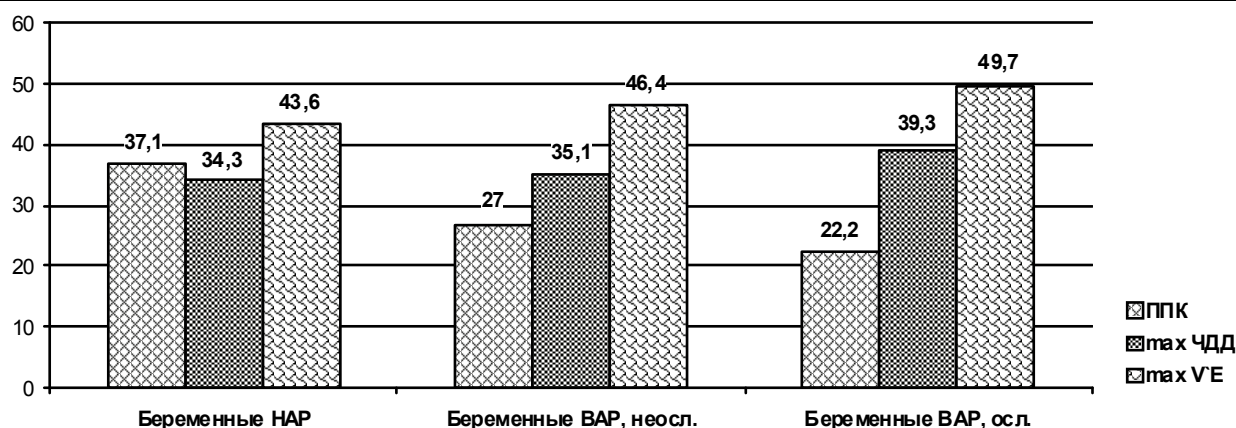


Рис. 1. Сравнение показателей аэробной мощности у беременных низкого и высокого акушерского риска во II триместре: \* – достоверность различий показателей между всеми группами  $p < 0,05$ .

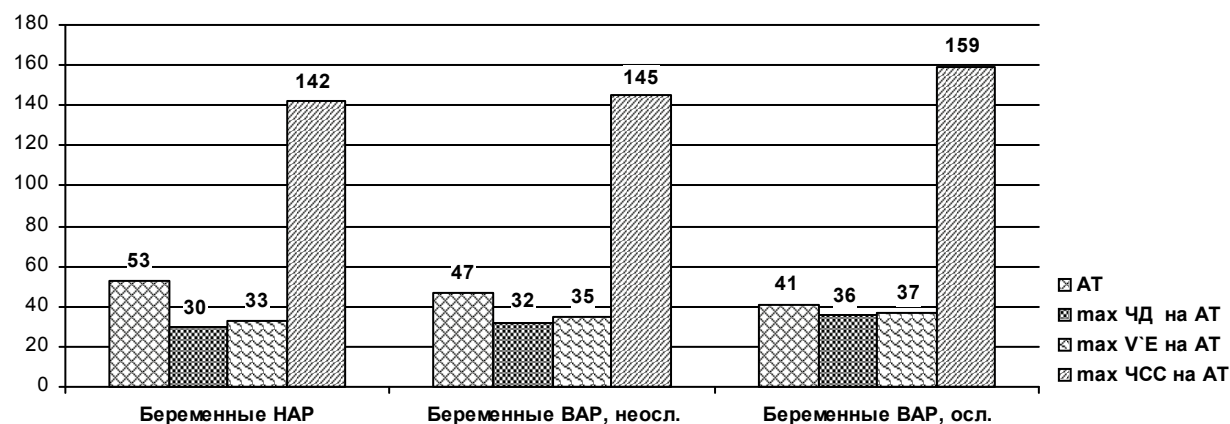


Рис. 2. Сравнение показателей аэробной экономичности у беременных низкого и высокого акушерского риска во II триместре: \* – достоверность различий показателей между всеми группами  $p < 0,05$ .

свою очередь, снижают аэробные механизмы энергообеспечения и ведут к раннему наступлению анаэробного порога.

Снижение аэробной реализуемости проявлялось в снижении процентов от должной нагрузки и от должного максимального потребления кислорода, в снижении дыхательного резерва и увеличении процента от максимально допустимой минутной вентиляции. Все эти показатели достоверно от-

личались от показателей при физиологической беременности во II триместре.

Кроме этого, во II триместре у беременных ВАР с осложненным течением беременности выявлены высокие значения вентиляционных эквивалентов по кислороду и углекислому газу. Вентиляционные эквиваленты по кислороду и углекислому газу служат индексом адекватности вентиляции и не должны превышать 30 литров.

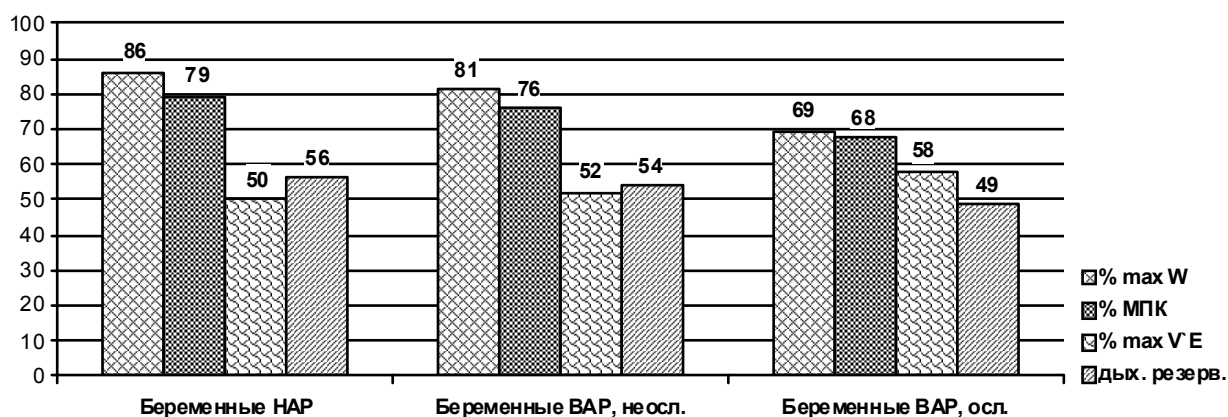


Рис. 3. Сравнение показателей аэробной реализуемости у беременных низкого и высокого акушерского риска в II триместре: \* – достоверность различий показателей между всеми группами  $p < 0,05$ .

Таблица 4  
Значения вентиляционных эквивалентов по углекислому газу и кислороду у беременных низкого и высокого акушерского риска с неосложненным и осложненным течением беременности

Показатели	Беременные НАР (n = 30)	Беременные ВАР, неосложненное течение (n = 30)	Беременные ВАР, осложненное течение (n = 30)
EgO <sub>2</sub> (л)	27,64 ± 0,99	27,90 ± 0,88	31,58 ± 1,12
		$P_{2-1} > 0,05$	–
		$P_{2-3} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,001$
EgCO <sub>2</sub> (л)	27,24 ± 0,83	27,18 ± 0,85	31,07 ± 0,98
		$P_{2-1} > 0,05$	–
		$P_{2-3} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,001$

Таблица 5  
Прогностические показатели дизадаптации кардиореспираторной системы у беременных ВАР с неосложненным и осложненным течением беременности во II триместре

Показатели	Беременные НАР	Беременные ВАР, неосложненное течение	Беременные ВАР, осложненное течение
<b>Аэробная мощность</b>			
МПК	37,10 ± 1,37	↓ на 27 %	↓ на 41 %
Max ср. АД	103,7 ± 3,30	↑ на 5 %	↑ на 12 %
Max V'E	43,63 ± 2,29	↑ на 7 %	↑ на 13 %
<b>Аэробная экономичность</b>			
АТ	53,30 ± 2,26	↓ на 12 %	↓ на 23 %
Max ЧДД на АТ	29,97 ± 2,13	↑ на 6 %	↑ на 17 %
Max ЧСС на АТ	142,03 ± 2,51	↑ на 2 %	↑ на 11 %
Max V'E на АТ	33,43 ± 1,94	↑ на 6 %	↑ на 11 %
Нагрузка на АТ	96,73 ± 2,16	–	↓ на 7 %
EgCO <sub>2</sub>	27,24 ± 0,83	–	↑ на 13 %
EgO <sub>2</sub>	27,64 ± 0,99	–	↑ на 16 %
<b>Аэробная реализуемость</b>			
% от W	86,17 ± 1,51	↓ на 6 %	↓ на 20 %
% от МПК	78,68 ± 1,19	↓ на 6 %	↓ на 14 %
% от max V'E	50,27 ± 3,05	↑ на 4 %	↑ на 14 %
% от max ЧСС	82,38 ± 1,40	↑ на 2 %	↑ на 6 %
BR	56,23 ± 3,13	↓ на 4 %	↓ на 14 %



Полученные достоверные различия позволили выявить особенности адаптационных реакций кардиореспираторной системы у беременных высокого акушерского риска с осложненным течением беременности.

На основании полученных данных установлены основные диагностические показатели дизадаптивной реакции кардиореспираторной системы у беременных высокого акушерского риска с осложненным течением беременности (табл. 5).

Наличие факторов акушерского риска во время беременности вызывает дисрегуляцию в работе функциональных систем (в данном случае сердечно-сосудистой и респираторной). По мере истощения функционального резерва происходит формирование энергодифицитного типа адаптации кардиореспираторной системы у беременных высокого акушерского риска с осложненным течением беременности. Мы определили, что наличие у женщин факторов акушерского риска привело к снижению всех составляющих аэробной работоспособности, но в большей степени это проявилось у беременных высокого акушерского риска, беременность которых в III триместре осложнилась гестозом.

В результате проведения теста с дозированной физической нагрузкой выявлена достоверная разница в показателях аэробной мощности, экономичности и реализуемости между группами беременных низкого и высокого акушерского риска с неосложненным и осложненным течением беременности. Во II триместре у беременных высокого акушерского риска с осложненным течением беременности выявлены основные признаки дизадаптации кардиореспираторной системы, проявляющиеся в снижении показателей порогового потребления кислорода на 41 %, снижении анаэробного порога на 23 %, снижении процента от должной нагрузки на 20 % и снижении максимального потребления кислорода на 14 %. Это дает возможность использовать их в качестве прогностических критериев дизадаптации кардиореспираторной системы при осложненном течении беременности.

#### Сведения об авторах

**Сокольникова Ирина Владимировна** – врач отдела функциональной диагностики Иркутского областного клиничко-консультационного диагностического центра (664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109; e-mail: mkt@dc.baiikal.ru)  
**Хохлов Владимир Петрович** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой функциональной диагностики ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абзалов Р.А. Насосная функция сердца развивающегося организма и двигательный режим. — Казань, 2005. — 277 с.
2. Вахитов И.Х. Насосная функция сердца в зависимости от возраста приобщения к мышечным тренировкам: автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Казань, 2005. — 45 с.
3. Гестозы: Руководство для врачей / Б.М. Венцовский, В.Н. Запорожан, А.Я. Сенчук, Б.Г. Скачко. — М.: Медицинское информационное агентство, 2005. — 312 с.
4. Клещенко С.А. Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2002. — 21 с.
5. Котенко Р.М. Метаболические нарушения и методы коррекции у беременных с избыточной массой тела и ожирением: дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2011. — 93 с.
6. Ланкен П.Н. Вентиляционно-перфузионные отношения // Патофизиология легких: пер. с англ. — М.: ЗАО «Издательство БИНОМ»; СПб.: Невский Диалект, 1999. — С. 195—208.
7. Ларина Т.А. Артериальная гипертензия: концепция участия кардиореспираторной системы в формировании адаптационно-компенсаторных механизмов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Самара, 2000. — 23 с.
8. Aerobic capacity in patients entering cardiac rehabilitation / P.A. Ades, P.D. Savage, C.A. Brawner [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 113, N 23. — P. 2706—2712.
9. Gonzalez A., Osorio J.C., Manlhiot C. Hypertrophy signaling during peripartum cardiac remodeling // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2007. — Vol. 293, N 5. — P. 3008—3013.
10. Peak aerobic capacity entering cardiac rehabilitation: normative values / P.D. Savage, S.J. Keteyian, C.A. Brawner [et al.] // J. Cardiopulm. Rehabil. Prevent. — 2005. — Vol. 25, N 5. — P. 293.

Т.В. Туник, А.В. Ляпунов, М.А. Хаснатинов, Г.А. Данчинова, Е.В. Арбатская, Е.А. Чапоргина,  
А.С. Каверзина, И.В. Петрова, М.В. Савелькаева, Е.Л. Горбунова

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА (КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА) У ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ УКУСОВ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

*В работе впервые представлены результаты исследований 1399 сывороток крови людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей на территории Предбайкалья и обратившихся в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск). Исследование показало высокую (до 99,93 %) эффективность проведенной антибиотикопрофилактики болезни Лайма (клещевого боррелиоза).*

**Ключевые слова:** болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), антитела к возбудителям клещевого боррелиоза (IgG и IgM), профилактика

## THE EFFICACY OF PROPHYLAXIS OF LYME DISEASE USING ANTIBIOTICS AMONG PEOPLE BITTEN BY IXODID TICKS

T.V. Tunik, A.V. Liapunov, M.A. Khasnatinov, G.A. Danchinova, E.V. Arbatskaya,  
E.A. Tchaporgina, A.S. Kaverzina, I.V. Petrova, M.V. Savelkaeva, E.L. Gorbunova

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

*For the first time the results of the study of 1399 blood serum samples from people bitten by Ixodid ticks in Predbaykalye region (East Siberia, Russia) and asking for medical care in the Center for prophylaxis of tick-borne diseases of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS. The study showed high (up to 99,93 %) efficacy of early antibiotic course in preventing the Lyme disease in bitten people.*

**Key words:** Lyme disease (tick-borne borreliosis), antibodies to Lyme disease agent (IgG and IgM), prophylaxis

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз, КБ) — это инфекционное заболевание, передающееся человеку при укусах иксодовых клещей. Возбудителями заболевания являются спирохеты, относящиеся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* [5]. В России КБ регистрируются на 68 административных территориях, занимая одно из ведущих мест среди трансмиссивных зоонозов. В Иркутской области КБ также представляет серьезную угрозу для здоровья людей. Так, в 2010 г. заболеваемость КБ в регионе составила 6,83 случаев на 100 тыс. населения, что на 12 % выше, чем в 2009 г., и на 37 % выше, чем в среднем по РФ [1].

При популяционных исследованиях в эндемичных районах манифестный Лайм-боррелиоз либо положительные серологические тесты на наличие антител к возбудителям КБ обнаружены у 3,5–16 % населения. У здоровых жителей эндемичных районов Иркутской области также формируется популяционный иммунитет к *B. burgdorferi sensu lato*, при этом серологически позитивная прослойка в среднем составляет 11,5 % от общего числа жителей [2].

В настоящее время серологические исследования сывороток крови на наличие антител к *B. burgdorferi sensu lato* являются основным способом лабораторной диагностики КБ. Эти же исследования используются для контроля эффективности антибиотикопрофилактики, рекомендованной для предотвращения заболевания КБ при укусах клещей [6].

Целью нашего исследования была оценка результативности экстренной антибиотикопрофилактики КБ среди людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей. Для этого нами было проанализировано более 7500 случаев укусов клещей, произошедших в Прибайкалье в 2010 г.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использована информация, зарегистрированная в электронной базе данных: «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, и результаты лабораторных исследований их сывороток крови» (ИСС «Антитела») за 2010 г. Всего собрано, исследовано и проанализировано 1399 образцов крови от людей, пострадавших от укусов клещей [3].

Для выявления иммуноглобулинов классов М и G к боррелиям применяли иммуноферментный анализ с тест-системами «ЛаймБест-IgG», «ЛаймБест-IgM» (ЗАО «Вектор Бест», Новосибирск) или «Боррелиоз-ИФА-IgG», «Боррелиоз-ИФА-IgM» (ООО «Омникс», Санкт-Петербург), согласно инструкциям производителей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в 2010 г. в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН обратилось 7683 человека по факту укусов иксодовых клещей. Основная часть обратившихся людей (свыше 95 %) подверглась укусам клещей на территории Иркутской области, 4,5 % — в Респу-

блике Бурятия и около 0,5 % — в других субъектах РФ или за рубежом.

В 49,1 % случаев был сдан клещ, пригодный для видового определения и исследования на наличие антигена вируса клещевого энцефалита и боррелий — возбудителей клещевого боррелиоза. Преобладали таежные клещи (*Ixodes persulcatus*) — 3326 особей (43,3 %), 448 (5,8 %) клещей из рода *Dermacentor*, преимущественно *D. nuttalli*. Более половины людей, подвергшихся укусу клеща (50,9 %), не смогли доставить клещей, пригодных для исследования. Этим клиентам в соответствии с возрастом и рекомендациями аллерголога-иммунолога и инфекциониста была рекомендована профилактика КБ антибиотиками (доксциклин, амоксициллин, юнидокс). Такая же профилактика антибиотиками была назначена 504 человеку по факту обнаружения в клеще боррелий. Через полтора месяца после проведения профилактического приема антибиотиков эти люди приглашались на повторный прием, контрольное обследование и анализ крови на наличие антител к возбудителям КБ (табл. 1).

Для проведения контрольного анализа на наличие антител к боррелиям в 2010 г. обратилось 1358 человек. Кроме этого, для обследования на наличие клещевых инфекций, в том числе КБ, был принят 41 пациент по направлению лечащего врача либо для подтверждения результатов, полученных в других диагностических учреждениях. Следует отметить, что на повторный прием и контрольный анализ обратилось менее 31 % людей. Причем, если профилактика проводилась по факту обнаружения боррелий в клещах, обращаемость была выше, чем в тех случаях, когда профилактика была назначена без исследования клеща (60,1 и 27,0 % соответственно).

Среди прошедших контрольный анализ преобладают лица женского пола — 54,0 %, тогда как при первичном обращении доля лиц мужского пола составляет более 53 %. Таким образом, мужчины чаще подвергаются нападениям и укусам клещей, а с другой стороны, они реже обращаются в учреждения для контроля проводимой профилактики. Среди людей, пришедших на повторный прием, доля детей до 15 лет составляет 27,3 %.

Данные по выявлению иммуноглобулинов классов М и G в сыворотках крови людей, прошедших экстренную антибиотикопрофилактику КБ, показаны в таблице 2. Всего было исследовано 1379 проб сывороток крови на наличие иммуноглобулинов класса G и 40 проб — на наличие иммуноглобулинов класса М. По результатам контрольных исследований у 40 человек (2,9 %) обнаружены антитела к боррелиям (у 17 женщин и 23 мужчин): в сыворотках 35 человек обнаружены иммуноглобулины класса G, иммуноглобулины класса М выявлены у 2 обратившихся, а в сыворотках 3 человек обнаружены оба типа антител.

Иммуноглобулины класса G выявлены у 7 человек (2,3 %), которым была назначена профилактика по результатам анализа клеща. Средний титр в этой группе составил 1 : 128. А в 16 случаях (1,5 %) G-антитела выявлены у лиц, которым профилактика была назначена по рекомендации инфекциониста, при отсутствии или непригодности клеща для исследования. Средний титр в этой группе составил 1 : 119. Из них у одного человека имеются и IgM-антитела (титр 1 : 100). Также G-антитела были обнаружены у 15 человек (36,6 %) из 41 направленных на анализ для уточнения диагноза из лечебных учреждений. У 4 из них обнаружены IgM-антитела со средним титром 1 : 175.

Характеристика использованных материалов

	Число обратившихся людей	Профилактика КБ, всего (%)	Контрольное исследование, всего (%)
Исследован клещ	3774	504 (13,3 %)	303 (60,1 %)
Исследована сыворотка крови	3909	3909 (100 %)	1055 (27 %)
Иные случаи	41	—	41 (100 %)
<b>Всего</b>	<b>7724</b>	<b>4454 (57,6 %)</b>	<b>1399 (31,4)</b>

Таблица 1

Выявление иммуноглобулинов класса М и G в сыворотках крови людей, прошедших экстренную антибиотикопрофилактику КБ

Группа	Исследовано человек	Выявлено			
		IgM, всего (%)	Двукратное нарастание титров IgM	IgG, всего (%)	Двукратное нарастание титров IgG
Клещ исследован	303	0 (0 %)	—	7 (2,3 %)	0
Без исследования клеща (%)	1055	1 (0,09 %)	0	16 (1,5 %)	0
Иные случаи	41	4 (9,8 %)	0	15 (36,6 %)	1
<b>Всего</b>	<b>1399</b>	<b>5 (0,36 %)</b>	<b>0</b>	<b>38 (2,7 %)</b>	<b>1 (0,07 %)</b>

Таблица 2

В настоящее время общепринятым критерием наличия инфекционного процесса является двукратное возрастание титров антител при повторных исследованиях с интервалом не менее 30 дней. Достаточно высокие титры антител могут наблюдаться до 12 месяцев после выздоровления больных людей, что не является признаком активного инфекционного процесса при условии постепенного снижения титров антител [6]. Нами обнаружено, что у 4 человек шло постепенное снижение титров в течение 1–3 месяцев наблюдения. У 6 человек титры сохранялись в течение 2–3 месяцев (в 1 случае – до 8 месяцев с тремя контрольными точками). В одном случае (укус наблюдался в мае, контрольный анализ проведен в июле, дополнительный повторный анализ проведен в августе) наблюдался двукратный рост титра иммуноглобулинов G, что могло означать наличие активного инфекционного процесса. Данный пациент обратился для обследования в Центр диагностики клещевых инфекций по направлению врача инфекционной больницы и, благодаря проведенному контрольному обследованию, своевременно получил адекватную медицинскую помощь.

Таким образом, из 1399 человек, прошедших антибиотикопрофилактику КБ и контрольное исследование, только у 1 (0,07 %) отмечены признаки инфекционного процесса. Экстраполировав полученные нами результаты на тех лиц, которые не прошли контрольное обследование (3055 человек), можно предположить, что как минимум в 2 случаях есть большая вероятность развития заболевания КБ. Число инфицированных людей может быть и выше, так как среди прошедших контрольное обследование были люди, ответственно относившиеся и к самой процедуре проведения профилактического лечения. А в контингенте лиц, не явившихся на повторный прием, возможно, встречается больше людей, нарушивших рекомендованные сроки, схему и правила приема антибиотиков.

Антитела к возбудителям клещевого боррелиоза обнаружены среди всех возрастных групп. Основную долю составляет наиболее активное трудоспособное население (67,5 %), пятую часть составляют лица старше 60 лет. Это может быть связано с тем, что данная категория проводит значительную часть времени на приусадебных участках, которые относятся к территориям с высоким риском нападения иксодовых клещей. Дети до 15 лет, в сыворотках крови которых выявлены антитела, составляют 12,5 %.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление антител к *B. burgdorferi s.l.* в сыворотках крови людей еще не является доказательством инфекции, но свидетельствует об их контактах с этими патогенами и наличии высокого риска развития КБ [4, 7]. Недостаточная осведомленность населения о той опасности, которую

представляет данное заболевание, отсутствие вакцин и особенности патогена могут приводить к скрытому течению болезни, хронизации, дисфункции ряда систем организма. Также свой вклад в возможное развитие инфекционного процесса может вносить нарушение пациентом назначенных ему профилактических мероприятий, прежде всего, неправильный прием антибиотиков. Кроме того, вероятность заражения человека *B. burgdorferi s.l.* и течение инфекции могут зависеть от целого ряда биологических факторов – от продолжительности питания клеща, количества попавших в организм боррелий и их биологических свойств, физиологического состояния самого человека.

Проведенное исследование показало высокую (до 99,93 %) эффективность проведенной антибиотикопрофилактики, необходимость её дальнейшего использования и совершенствования. Наибольшего внимания заслуживает усовершенствование алгоритма контроля за соблюдением пациентами мер антибиотикопрофилактики, обязательное проведение контрольных обследований, а также улучшение осведомленности населения об опасности КБ, клиническом течении инфекции, особенностях профилактики этого заболевания и хронизации процесса при ее отсутствии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Иркутской области в 2010 году». – Иркутск, 2011. – С. 164–165.
2. Иксодовые клещевые инфекции в практике участкового врача / И.В. Малов, В.А. Борисов, А.К. Тарбеев, К.А. Аитов. – Иркутск, 2007. – С. 75–102.
3. Информационно-справочная система «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, и результаты лабораторных исследований их сывороток крови» (ИСС «Антитела») / Г.А. Данчинова, А.В. Ляпунов, И.В. Петрова [и др.] // Электронный бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем». – М., 2009. – № 1. – С. 429.
4. Клинические аспекты диагностики клещевого боррелиоза / М.М. Шперлинг, Н.П. Толоконская, Н.В. Фоменко, Е.В. Романова // Бюл. сиб. мед.. – 2008. – Прил. 1. – С. 106–110.
5. Коренберг Э.И., Горелова Н.Б., Ковалевский Ю.В. Основные черты природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов в России // Паразитология. – 2002. – № 36 (3). – С. 177–187.
6. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. – С. 98–112, 135–138.
7. Нафеев А.А., Исаева Н.И. Заметки из практики. Серологическая диагностика латентных и безритмичных форм иксодовых клещевых боррелиозов // Ж. микробиол. – М., 2004. – № 2. – С. 118–119.

**Сведения об авторах**

**Туник Татьяна Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Ляпунов Александр Валерьевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Хаснатинов Максим Анатольевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Данчинова Галина Анатольевна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71; e-mail: dan-chin@yandex.ru)

**Арбатская Елена Валентиновна** – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Чапоргина Елена Александровна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Каверзина Анастасия Сергеевна** – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-71)

**Петрова Ирина Викторовна** – руководитель аллергоцентра Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-34-45)

**Савелькаева Марина Владимировна** – заведующая отделением гастроэнтерологии Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-34-45)

**Горбунова Елена Леонидовна** – врач-гастроэнтеролог Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-34-45)



А.В. Ширковец<sup>1</sup>, Ю.И. Ишпахтин<sup>1</sup>, Э.А. Щербавская<sup>2</sup>, М.Н. Свистельник<sup>1</sup>ОСОБЕННОСТИ ФОСФОЛИПИДНОГО И ФЕРМЕНТАТИВНОГО СПЕКТРА  
У ЖЕНЩИН ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (Владивосток)<sup>2</sup> Дальневосточный филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Владивосток)

Ферменты крови и фосфолипиды являются одним из объективных критериев диагностики угрозы прерывания беременности, позволяющих проводить адекватный контроль эффективности проводимой терапии. Для выяснения их роли в патогенезе прерывания беременности, а также возможности их использования в диагностике этой патологии и оценке эффективности ее лечения изучены цАМФ и цГМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами и фосфолипидный состав в сыворотке и мембранах эритроцитов крови матери. Полученные нами результаты показали, что в патогенезе угрожающих преждевременных родов важную роль играют цАМФ, цГМФ и фосфолипиды. Определение изучаемых показателей в плазме крови у женщин с данной патологией можно отнести к информативным методам оценки течения беременности.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, фосфолипиды, ферменты

PECULIARITIES OF PHOSPHOLIPID AND ENZYMATIC SPECTRUM  
IN WOMEN WITH MISCARRIAGEA.V. Shirkovets<sup>1</sup>, Y.I. Ishpakhtin<sup>1</sup>, E.A. Scherbavskaya<sup>2</sup>, M.N. Svistelnik<sup>1</sup><sup>1</sup> Vladivostok State Medical University, Vladivostok<sup>2</sup> Far East Branch of Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction, Vladivostok

Blood enzymes and phospholipids are one of the objective criteria for diagnostics of abortion threat that allow to carry out an adequate monitoring of therapy effectiveness. c-AMP and c-GMP in blood plasma of women with threatening premature birth and phospholipid composition in serum and erythrocyte membranes of the mother's blood were studied to clarify their role in the pathogenesis of abortion as well as their possible use in diagnostics of this pathology and evaluation of its treatment effectiveness. Our results showed that c-AMP, c-GMP and phospholipids played an important role in the pathogenesis of premature birth threat. Determination of studied parameters in blood plasma of women with this pathology can be classified as informative methods of evaluation of pregnancy course.

**Key words:** miscarriage, phospholipids, enzymes

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5 – 10 % и, несмотря на появление новых технологий, не снижается [1, 2, 3, 6]. В связи с этим вполне обоснован интерес, который проявляется к проблеме патогенеза, диагностике и лечения угрожающих преждевременных родов. Однако нет достаточно информативных методов оценки диагностики и эффективности лечения, и это затрудняет снижение частоты преждевременных родов. Диагностика невынашивания беременности и оценка эффективности лечения в основном проводится путем наружного гистерографического исследования сократительной деятельности матки [1, 2, 8]. После прекращения терапии на основании положительных данных гистерографии нередко вновь появляются признаки угрозы прерывания беременности, что указывает на сложность патогенеза повышения сократительной деятельности матки [1, 2, 4, 5].

В настоящее время имеются данные, что наиболее важными регуляторами процесса сокращения и расслабления гладкой мускулатуры матки являются кальций и циклический аденозин-3', 5'-монофосфат — цАМФ и цГМФ (циклический гуанозин-3', 5'-монофосфат), которые являются универсальными регуляторами внутриклеточного

метаболизма, при этом функция их тесно связана с ионами кальция [4, 7].

Обмен фосфолипидов (ФЛ) — также одно из звеньев сложной системы метаболических взаимоотношений между организмом матери и плода. С дефицитом у плода ФЛ, составляющих основу сурфактанта, связывают развитие асфиксии и синдрома дыхательных расстройств у плода (СДР), что является основной причиной асфиксии и смерти новорожденных, гипоксических поражений ЦНС у выживших детей [4, 7].

Указанные вещества опосредуют действие большинства гормонов, биологически активных веществ и некоторых лекарственных препаратов на миометрий [4, 7]. Таким образом, изучение регуляторного механизма процесса сокращения и расслабления гладкой мышцы матки может дать необходимую информацию для глубокого понимания патогенеза прерывания беременности и способствовать разработке информативных методов оценки эффективности лечения угрожающих преждевременных родов.

Получены данные о взаимоотношении концентрации основных фракций ФЛ крови матери и уровня ФЛ у плода. С этих позиций представляет интерес изучение влияния содержания ФЛ в ор-

ганизме матери при преждевременных родах [4, 6, 7, 8].

**Цель исследования:** изучить цАМФ и цГМФ в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами и фосфолипидный состав в сыворотке и мембранах эритроцитов крови матери для выяснения их роли в патогенезе прерывания беременности, а также возможности их использования в диагностике этой патологии и оценке эффективности ее лечения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами изучены течение беременности и исходы родов для матери и плода у 70 женщин в возрасте от 19 до 37 лет с угрожающими преждевременными родами в сроке 35–36 недель (основная группа). Основная группа была разделена на 2 группы: 1-ю группу составили 38 женщин с угрозой прерывания высокого риска, 2-ю группу — 32 женщины с угрозой прерывания беременности низкого риска. Контрольную группу составили 30 практически здоровых и имеющих неосложненное течение беременности женщин в возрасте от 19 до 30 лет. В обеих группах количество первобеременных и повторобеременных было практически равным.

При проведении исследования нами использован комплекс клинических, лабораторных исследований, наружная гистерография, проводившаяся с помощью аппаратов «Biomonitor» и «Oxford Sonic-aid». Характер сократительной деятельности матки оценивали за 10-минутный интервал времени и выражали в килопаскалях. С целью изучения цАМФ и цГМФ кровь брали утром натощак у женщин основной группы до, на фоне и после лечения, у пациенток контрольной группы — в динамике. Плазму крови обрабатывали по методу K. Tovey с соавт. Для определения циклических нуклеотидов в заготовленных образцах применяли радиоиммунхимический метод конкурентного связывания при помощи наборов фирмы «Amersham». Исследование ФЛ состава мембран эритроцитов, сыворотки крови определяли по методике Васильковского: эритроцитарную массу, оставшуюся после удаления гиперкоагулированной плазмы, трехкратно отмывали физраствором, центрифугировали при скорости 3000 об./мин в течение 15 мин. Для приготовления липидного экстракта 0,25 мл эритроцитов гемолизировали в 0,25 мл гипертонического раствора. Экстракт фильтровали и выпаривали. Методом микрослойной хроматографии у всех женщин определяли основные фракции ФЛ, а именно: фосфатидилсерин (ФС), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), фосфатидилизоназид (ФИ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилглицин (ФГ), фосфатидилэтанолламин (ФЭ). Все данные обработаны методом вариационной статистики и корреляционного анализа.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

При анализе анамнеза женщин выявлено, что в детском возрасте у большинства женщин 78,5 % с угрожающими преждевременными родами от-

мечался высокий инфекционный индекс (4–5 баллов), что могло оказать отрицательное влияние на процессы роста и развития организма, в частности на становление менструальной функции. У женщин контрольной группы инфекционный индекс находился в пределах нормы. Средний возраст менархе составил 13–14 лет. У половины женщин основной группы (45,7 %) в период становления менструальной функции отмечались альгоменорея и дисфункция яичников. У 72,8 % женщин основной группы были различные гинекологические заболевания. Все эти факторы в сочетании в дальнейшем привели к недонашиванию беременности.

У 20 из 41 повторобеременной женщины были в анамнезе самопроизвольные выкидыши, у 21 — искусственные аборты, у 7 женщин были преждевременные роды. У большинства (50) женщин основной группы настоящая беременность протекала с явлениями угрозы прерывания в I и II триместрах, в связи с чем 31 женщина была госпитализирована в стационар, а 19 лечились в условиях женской консультации. У 20 женщин явления угрозы прерывания беременности впервые возникли в III триместре.

При поступлении в стационар все беременные основной группы указывали на схваткообразные боли в нижнем отделе живота и ноющие боли в пояснице. Наружное гистерографическое исследование показало повышение сократительной деятельности матки, при этом у 43 женщин на гистерограммах были зарегистрированы схватки с интервалом 7–10 мин продолжительностью  $41,7 \pm 0,6$  сек у женщин 1-й группы и  $43,3 \pm 1,4$  сек — у женщин 2-й группы. Сила маточных сокращений составляла  $15,2 \pm 0,4$  и  $14,3 \pm 0,4$  кПа/10 мин соответственно. Амплитуда схваток составила 8–10 кПа.

С целью пролонгирования беременности всем пациенткам проводилась комплексная патогенетическая терапия, которая включала соблюдение постельного режима, седативные, спазмолитические, анальгетические и  $\beta$ -адреномиметические препараты, а также электрофорез магния. Оценка эффективности лечения проводилась путем наружной гистерографии и изучения содержания цАМФ и цГМФ в плазме крови в динамике лечения.

У 56 (80 %) женщин из 70 беременность закончилась своевременными родами. Преждевременные роды были у 14 женщин в сроки 32–37 недель. Им удалось пролонгировать беременность на 1–7 недель. Родилось 55 (78,57 %) доношенных и 14 (20 %) недоношенных живых детей. Средняя масса тела доношенных новорожденных составила  $3225,9 \pm 43,7$  г, недоношенных —  $2189,3 \pm 57,01$  г. Состояние новорожденных оценивалось антенатально (биофизический профиль плода) и при рождении — по шкале Апгар, в основном акцент делался на степень выраженности дыхательных нарушений, потребовавших проведения реанимационных мероприятий, потребность в дополнительной оксигенации. У женщин контрольной группы беременность протекала без осложнений,

и у 19 из 20 закончилась своевременными родами, у 1 женщины были запоздалые роды. Средняя масса тела новорожденных составила  $3343,5 \pm 73,9$  г, нормальные оценки по шкале Апгар (8–10 баллов) регистрировали в 75,6 % случаев, явления внутриутробной гипоксии плода средне-тяжелой степени (5–7 баллов) — в 20 % случаев, тяжелую степень кислородной недостаточности (4 балла и менее) — в 4,4 % случаев.

Содержание цАМФ и цГМФ в плазме крови в изучено у 30 женщин с нормальным течением беременности в сроки 35–36 недель беременности (табл. 1) и у 70 женщин с угрожающими преждевременными родами в 35–36 недель беременности.

В контрольной группе уровень цАМФ в плазме крови по мере прогрессирования беременности имел тенденцию к повышению. Содержание цГМФ в динамике III триместра не изменялось.

У всех женщин основной группы обнаружено снижение уровня цАМФ и цГМФ в плазме крови, хотя отношение цАМФ/цГМФ мало изменялось ( $p < 0,01 - 0,001$ ). Снижение уровня цАМФ и цГМФ в плазме крови опровергалось повышением сократительной активности матки, установленной при наружном гистерографическом исследовании женщин при поступлении в клинику. Так, при уровне цАМФ  $10,79 \pm 3,0$  и уровне цГМФ  $3,78 \pm 0,44$  сила маточных сокращений составила  $16,2 \pm 0,3$  кПа/10 мин, амплитуда схваток составила 8–10 кПа. В контрольной группе при уровне цАМФ  $18,28 \pm 1,15$  и цГМФ  $8,43 \pm 0,63$  сила маточных сокращений была в пределах 6–8 кПа, амплитуда схваток составила 6–7 кПа.

При оценке состояния метаболизма ФЛ выявлено: в плазме крови женщин основной группы

наблюдаются достоверно более высокие уровни см, ФХ, ФЭ, которые относятся к нейтральным фосфолипидам (НФЛ) по сравнению с показателями контрольной группы (физиологическое течение беременности), количество же кислых метаболитически активных фракций фосфолипидов (КФЛ), к которым относится ФИ, ФГ, ФС, достоверно ниже ( $p < 0,01$ ). Наряду с этим было установлено, что концентрации ФХ, ФГ, ФС в мембранах эритроцитов и плазме крови женщин обеих групп тесно взаимосвязаны. Выявленная математическая закономерность дает основание для предположения о существовании динамического равновесия между уровнем ФЛ в плазме крови и включением их в мембраны клеток.

В целом происходит дифференцировка субклеточных структур на фоне изменений обменных процессов: снижается общее содержание КФЛ и повышается общее содержание НФЛ. Это говорит о замедлении процессов роста и дифференцировки клеточных структур, о недостаточной активности метаболитических процессов при преждевременных родах.

По всей вероятности, низкий уровень основных фракций ФЛ в организме матери при высокой степени риска преждевременных родов дестабилизирует процессы биосинтеза собственных ФЛ внутриутробного плода, в первую очередь ФГ, что может способствовать развитию дистресс-синдрома после рождения.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что в патогенезе угрожающих преждевременных родов важную роль играют цАМФ, цГМФ и фосфолипиды. Определение изучаемых показателей в плазме крови у женщин с данной патологией можно отнести к информативным

Таблица 1  
Содержание цАМФ, цГМФ (в нмоль/л) в плазме крови у женщин исследуемой группы ( $M \pm m$ )

Группа исследования	Содержание ферментов		
	цАМФ	цГМФ	цАМФ / цГМФ
1-я группа ( $n = 38$ )	$10,79 \pm 1,30$	$3,78 \pm 0,44$	$2,85 \pm 0,46$
2-я группа ( $n = 32$ )	$12,59 \pm 1,55$	$5,06 \pm 0,75$	$2,49 \pm 0,49$
Контрольная группа ( $n = 30$ )	$18,28 \pm 1,15^*$	$8,43 \pm 0,63$	$2,16 \pm 0,28$

Таблица 2  
Фосфолипидный состав крови женщин исследуемой группы при угрозе преждевременных родов (в процентах от общих фосфолипидов,  $M \pm m$ )

Биосреда	Группа женщин	фосфолипиды						
		ФС	ЛФХ	СМ	ФХ	ФЭ	ФИ	ФГ
Мембрана эритроцитов	1-я ( $n = 38$ )	$6,5 \pm 0,5$	$8,3 \pm 0,5$	$17,1 \pm 1,2$	$37,2 \pm 2,3$	$8,6 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,2$
	2-я ( $n = 32$ )	$7,9 \pm 0,4$	$12,7 \pm 0,4$	$20,4 \pm 1,3$	$23,5 \pm 1,6$	$6,1 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,1$
	Контрольная ( $n = 30$ )	$8,3 \pm 0,2$	$8,3 \pm 1,1$	$10,0 \pm 1,3$	$15,6 \pm 2,1$	$5,4 \pm 0,8$	$10,3 \pm 1,2$	$5,6 \pm 0,9$
Плазма крови	1-я ( $n = 38$ )	$5,1 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,3$	$18,8 \pm 0,7$	$33,1 \pm 2,1$	$7,6 \pm 0,8$	$10,8 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,2$
	2-я ( $n = 32$ )	$7,1 \pm 0,6$	$16,6 \pm 0,4$	$23,5 \pm 0,9$	$18,3 \pm 0,8$	$6,1 \pm 0,3$	$11,6 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,1$
	Контрольная ( $n = 30$ )	$8,7 \pm 0,5$	$7,7 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,6$	$17,6 \pm 0,9$	$5,5 \pm 0,4$	$14,3 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,2$

методам оценки течения беременности. Ферменты крови и фосфолипиды являются одним из объективных критериев диагностики угрозы прерывания беременности, позволяющих проводить адекватный контроль эффективности проводимой терапии. Исследование фосфолипидного спектра, отражающее «зрелость» легочной ткани плода, может быть использовано как критерий возможности пролонгирования беременности у женщин с преждевременным нарушением целостности околоплодных вод.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Э.К. Айломазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1200 с.
2. Антонов А.Г., Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 448.
3. Методическое письмо «Преждевременные роды» Минздравсоцразвития РФ № 15-4/10/2-12700 от 16.12.2011 г.
4. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 176.
5. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 784.
6. Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Первая беременность и первые роды. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 264.
7. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 264.
8. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 200.

#### Сведения об авторах

**Ширковец Аlesia Викторовна** — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», врач акушер-гинеколог акушерского отделения Приморской краевой клинической больницы № 1 (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: alesya\_1982@mail.ru)

**Ишпахтин Юрий Иванович** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (423) 227-26-87)

**Щербавская Эльвира Анатольевна** — доктор медицинских наук, директор Дальневосточного филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Уборевича, 30/37; тел.: 8 (423) 243-34-67)

**Свистельник Максим Николаевич** — очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» (690002, Приморский край, г. Владивосток, ул. Острякова, 2; тел.: 8 (914) 791-59-01, 8 (423) 237-41-71; e-mail: drsvistelnik@mail.ru)

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 614.7:616 – 053.3/6:314.4

А.В. Боева, А.А. Лисовцов

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО НАСЕЛЕНИЯ  
ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ\*

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

*В работе представлены результаты многолетних наблюдений за состоянием здоровья детского и подросткового населения г. Ангарска по основным показателям, характеризующим здоровье: заболеваемость новорожденных; уровень распространенности различных видов патологии среди детей и подростков, уровни младенческой, детской и подростковой смертности. Приведены результаты углубленных исследований по оценке состояния здоровья и влияния факторов разной природы на состояние здоровья детей дошкольного возраста и подростков.*

**Ключевые слова:** дети, подростки, заболеваемость, смертность, физическое развитие

STATE OF HEALTH OF CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE INDUSTRIAL TOWN  
OF EASTERN SIBERIA\*

A.V. Boyeva, A.A. Lisovtsov

Institute of Occupational Health &amp; Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

*The article presents the results of long-term researches of state of health of children and adolescents of Angarsk on the basic parameters that characterize health: infant morbidity; level of prevalence of different types of pathology among children and adolescents; levels of infant, children's and adolescent mortality. The article presents the results of profound researches of estimation of health state and influence of different factors on the health state of children and adolescents.*

**Key words:** children, adolescents, morbidity, mortality, physical development

\* Статья подготовлена в рамках проекта № 11-06-00540а, выполняемого при поддержке Российского гуманитарного научного фонда.

Проблема сохранения и укрепления здоровья детей и подростков является одной из наиболее актуальных, поскольку именно состояние здоровья данного контингента определяет перспективы формирования жизненного, репродуктивного и трудового потенциалов нации в целом. Поиск путей для решения данной проблемы определяет важность исследований, направленных на получение многоаспектной информации по основным показателям, характеризующим здоровье (заболеваемость, физическое развитие, смертность). Особую ценность представляют исследования по изучению состояния здоровья, факторов среды обитания и образа жизни детей и подростков, проживающих в условиях техногенной нагрузки, обусловленной загрязнением городской среды объектами промышленно-энергетического комплекса. Город Ангарск считается промышленным центром Восточной Сибири. По данным контролирующих служб, техногенное загрязнение воздушного бассейна города было наиболее интенсивным в 1960 – 1970-е годы, когда среднегодовые концентрации всех наблюдаемых веществ превышали нормативные уровни, а максимальные были выше

ПДК в десятки раз. Последовательное снижение промышленных выбросов в атмосферу происходило в последнем двадцатилетии, которое было особенно выраженным в 1990-е годы (в 2,7 раза), в основном вследствие снижения объемов производства. Несмотря на то, что с 1999 года по настоящее время среднегодовые концентрации загрязнения воздушного бассейна города не превышают ПДК, фактор техногенного загрязнения городской среды продолжает оказывать определенное воздействие на здоровье детского населения. Это было показано в эколого-гигиенических исследованиях, проводившихся сотрудниками НИИ медицины труда и экологии человека НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН [9, 12]. Такое воздействие, по мнению авторов, ведет к напряжению адаптивных механизмов и развитию неспецифических функциональных расстройств отдельных систем организма с элементами дисрегуляции на донозологическом уровне. Кроме того, следует иметь в виду, что загрязнение среды может усиливать действие других факторов риска [13]. Таким образом, техногенные факторы городской среды и в настоящее время можно рассматривать как факторы риска, только степень их воздействия на здоровье детей и подростков будет умеренной.

На протяжении многих лет сотрудники лаборатории системных исследований и общественного



здоровья занимаются целенаправленным изучением различных аспектов состояния здоровья и факторов среды обитания детского и подросткового населения города.

По данным двадцатилетнего периода наблюдений, в г. Ангарске отмечалось снижение показателей перинатальной (исключая «выскакивающее» значение 2002 г.) и неонатальной смертности. Уровень мертворождаемости был стабильным без существенных изменений.

Анализ смертности детского и подросткового контингентов показал, что за период с 1990 по 2009 гг. в г. Ангарске умерло 156 детей в возрасте 10–14 лет и 643 подростка в возрасте 15–19 лет. Ежегодно в среднем умирало около 8 детей и 32 подростков, при этом мальчики умирали в 3 раза чаще, чем девочки (за исключением 1990, 2004 и 2005 гг., в которых не зарегистрировано смертей девочек), а юноши — в 4 раза чаще, чем девушки. Маленькие значения абсолютного числа умерших в возрасте 10–14 лет не позволяют нам провести анализ динамики смертности данного контингента. При анализе динамики смертности в возрастной группе юношей 15–19 лет в период с 1991 по 1995 гг. наблюдался двукратный подъем уровня смертности (с 157,7 ‰ до 315,9 ‰). После снижения показателей в 1996–1999 гг. произошел второй подъем уровня смертности юношей в период с 2000 по 2001 гг. (показатель возрос с 194,1 до 296,1 ‰). В смертности девушек отмечался период роста показателей с 1996 по 2001 гг. (с 61,7 до 192,3 ‰). К 2009 году уровни смертности юношей и девушек снизились до значений базового года.

Анализ состояния здоровья новорожденных г. Ангарска показал, что доля маловесных детей (с массой тела менее 2500 г) в период с 1990 по 2011 гг. колебалась в пределах 5,46–7,22 на 100 новорожденных, показатель частоты недонашиваемости — в пределах 5,37–7,6 случаев на 100 новорожденных.

Общая заболеваемость новорожденных за период наблюдения увеличилась в 3,1 раза. Рост заболеваемости был обусловлен значительным увеличением показателей частоты отдельных видов патологии перинатального периода (в 2,9 раза), в том числе синдрома задержки внутриутробного развития (в 8,4 раза), дыхательных нарушений, характерных для перинатального периода (в 5,3 раза). К 2011 году наблюдалось существенное снижение показателей частоты родовой травмы (в 2,0 раз по отношению к уровню 1991 г.).

Уровень общей заболеваемости детского населения г. Ангарска (возрастная группа 0–14 лет) по показателю первичной заболеваемости с 1991 по 2011 гг. изменялся в пределах 1130,9–2137,4 случаев на 1000 человек детского населения. Осредненный за этот период показатель составил 1587,4 ‰. В 2005–2006 гг. произошел выраженный подъем заболеваемости: значение суммарного показателя (всего) при этом увеличилось по отношению к уровню 2004 года на 19,6–21,8 %, а по отношению к уровню базового 1991 г. — на 75,9–79,0 %. С 2008

по 2011 гг. уровень заболеваемости колебался в пределах 1618,47–1741,6 ‰.

Подъем общего уровня заболеваемости детского населения обусловлен, в основном, возрастанием показателей по классам болезней крови и кроветворных органов (скачкообразные подъемы заболеваемости в 1994, 2000, 2003 гг.), болезней мочеполовой системы (с 1992 по 2006 гг. наблюдался рост показателя в 14,3 раза по отношению к уровню базового года), болезней эндокринной системы, нарушения питания, обмена веществ и иммунитета (в 2011 году показатель превысил уровень базового года в 4,1 раза), болезней органов пищеварения (в 2011 году показатель превысил уровень базового года в 4,0 раза), новообразований (выраженная тенденция к росту показателей наблюдалась с 2001 по 2010 гг., когда показатель увеличился почти в 4 раза).

Уровень общей заболеваемости подросткового населения (возрастная группа 15–17 лет) по показателю первичной заболеваемости в аналогичный период изменялся в пределах 491,2–1454,4 случаев на 1000 человек подросткового населения. Осредненный показатель составил 898,7 ‰. Выраженный рост заболеваемости подростков отмечался в 1999–2000 гг.: на 57,8–19,5 % по отношению к уровню 1998 г. и на 196,1–124,2 % — по отношению к уровню 1991 г. В 2001–2005 гг. заболеваемость существенно не изменялась и колебалась от 996,3 до 1195,3 ‰. В 2007 г. произошло резкое снижение суммарного показателя (на 41,1 % по отношению к уровню 2006 г.), в 2009–2011 гг. показатель стабилизировался на уровне 819,5–842,9 случаев на 1000 человек, что было выше уровня 1991 г. почти в 2 раза.

Основную долю общего прироста заболеваемости среди подросткового населения города обусловили классы болезней мочеполовой системы (по отношению к уровню базового года в 2003 г. заболеваемость увеличилась в 48,8 раза; в 2011 г. произошло снижение уровня заболеваемости, при этом показатель превысил значения базового года почти в 6 раз), болезней эндокринной системы, нарушения питания, обмена веществ и иммунитета (в 2011 г. показатель увеличился по отношению к уровню базового года в 11,2 раза), травм и отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин (в 2011 г. показатель увеличился по отношению к уровню базового года в 5,8 раза).

Неблагоприятная тенденция в состоянии здоровья детского и подросткового населения города требует углубленного исследования причин и факторов, обуславливающих этот процесс. В течение ряда лет нами проводились комплексные исследования по оценке состояния здоровья, уровня физического развития и влияния факторов разной природы на здоровье детей дошкольного возраста, посещающих дошкольные образовательные учреждения, и подростков-учащихся, проживающих в г. Ангарске.

В ходе исследования было выявлено, что среди дошкольников города наблюдаются высокий уро-

вень патологической пораженности и значительная частота отклонений в физическом развитии. Морфофункциональные отклонения и хронические заболевания были выявлены у 94,0 % дошкольников. Показатель патологической пораженности составил 3673,9 ‰, что свидетельствует о множественности патологии: на одного ребенка приходилось в среднем более 3 форм болезней и морфофункциональных отклонений. Наиболее распространенными были нарушения по классам болезней органов дыхания (1247,8 ‰), болезней органов пищеварения (1078,3 ‰), болезней нервной системы (365,2 ‰), болезней системы кровообращения (226,1 ‰), болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (213,0 ‰). Гармоничное развитие имели 79,6 % дошкольников; умеренно дисгармоничное — 14,3%; резко дисгармоничное — 6,1 %. В контингенте обследованных дошкольников было выявлено 7,0 % лиц с дефицитом массы тела, 20,1 % — с избытком массы тела [3].

Среди дошкольников отмечался очень низкий процент (6,1 %) здоровых детей (I группа здоровья). Детей с морфофункциональными отклонениями и сниженными адаптационными возможностями (II группа здоровья) было 70,4 %, с хроническими заболеваниями (III группа здоровья) — 23,5 % [2].

Поиск причинно-следственных закономерностей такого неблагоприятия позволил (на основе анализа таблиц сопряженности с оценкой значений критерия Пирсона ( $P(\chi^2)$ ) выявить статистически значимую связь между уровнем здоровья дошкольников и факторами риска анте- и интранатального периодов.

Было установлено, что на увеличение распространенности лиц III группы здоровья в дошкольном возрасте оказывает влияние наличие у матерей нарушений течения беременности ( $P(\chi^2) < 0,02$ ), экстрагенитальных заболеваний ( $P(\chi^2) < 0,01$ ), заболеваний сердечно-сосудистой системы ( $P(\chi^2) < 0,04$ ); токсикоза I половины беременности ( $P(\chi^2) < 0,03$ ), внутриутробной гипоксии плода ( $P(\chi^2) < 0,03$ ).

Также было установлено влияние наличия отклонений в состоянии здоровья ребенка при рождении, в частности неврологической патологии при рождении на увеличение распространенности лиц III группы здоровья в дошкольном возрасте ( $P(\chi^2) < 0,003$ ). Наибольшая вероятность формирования избыточной массы тела в дошкольном возрасте была отмечена при наличии различных отклонений в состоянии ребенка при рождении ( $P(\chi^2) < 0,05$ ), в частности, при наличии родовой травмы ( $P(\chi^2) < 0,04$ ), гипоксии новорожденного ( $P(\chi^2) < 0,04$ ).

Изучая действие различных факторов среды на здоровье дошкольников, мы не выявили значимого влияния на здоровье и развитие детей факторов социального риска (низкий уровень дохода, напряженные взаимоотношения в семье, неполная семья, наличие вредных привычек у родителей и др.).

Вместе с тем отсутствие прямого влияния факторов социального риска на здоровье дошколь-

ников не позволило нам исключать их значимого влияния на здоровье в подростковом возрасте, поскольку организм подростков особенно чувствителен к параметрам окружающей социальной и природной среды, условиям жизнедеятельности, а воздействие негативных факторов может вызывать целый ряд функциональных отклонений и нарушений в состоянии здоровья [4]. По мнению ряда авторов [1, 8, 11], произошедшее в 1990-е годы ухудшение условий жизни значительной части населения оказало весьма неблагоприятное воздействие на состояние здоровья подросткового населения.

Результаты собственных углубленных исследований показали, что нормальное физическое развитие имели 65,3 % подростков-учащихся. Различные виды отклонений параметров развития от среднего уровня встречались у 36,5 % обследованных. Умеренно дисгармоничное развитие имели 14,4 % подростков, гетерохронное (дисгармоничное) развитие выявлено у 3,9 % учащихся. Задержка полового развития и отклонения в становлении менархе отмечались у 23,0 % и 23,5 % девушек соответственно.

Морфофункциональные отклонения и хронические заболевания имели 98,1 % обследованных подростков. Показатель общей патологической пораженности учащихся составил 3918,2 ‰, в среднем на одного подростка приходилось, около 4 форм болезней и морфофункциональных отклонений. Среди учащихся в наибольшей степени были распространены патологические отклонения по классам болезней нервной системы (779,7 ‰), органов пищеварения (638,4 ‰), органов дыхания (512,6 ‰), эндокринной системы, расстройств питания, нарушений обмена веществ (449,7 ‰), костно-мышечной системы и соединительной ткани (361,6 ‰), глаза и его придаточного аппарата (349,1 ‰).

Проведенная оценка взаимосвязи между факторами социального риска (низкий уровень жизни семьи, обусловленный низкими доходами; проживание в неполной семье; неблагоприятный психологический микроклимат в семье; нарушения питания; недостаточная двигательная активность; повышенная информационная нагрузка; слабая информированность о состоянии своего здоровья; невысокая мотивация к ведению здорового образа жизни) и показателями состояния здоровья и развития девушек показала, что увеличение степени отягощенности социального анамнеза (социального риска) сопровождается значимым ухудшением интегральных медико-биологических характеристик девушек: достоверно более высокой частотой нарушений полового развития ( $P(\chi^2) < 0,01$ ) и более высокой частотой лиц 3-й группы здоровья ( $P(\chi^2) < 0,05$ ).

Было установлено, что увеличение отягощенности социального анамнеза юношей сопровождается достоверно более высокой частотой нарушений физического развития ( $P(\chi^2) < 0,001$ ), заболеваний органов пищеварения ( $P(\chi^2) < 0,001$ )

и более высокой частотой лиц 3-й группы здоровья ( $P(\chi^2) < 0,001$ ) [6].

Учитывая вышеизложенное, нами с гигиенических позиций была дана характеристика детерминирующей роли различных факторов в формировании нарушений состояния здоровья детей и подростков в условиях промышленного города Сибири. В дошкольном периоде основными факторами формирования патологии являются факторы биологического риска. Нарушения в раннем онтогенезе, являются, по нашему мнению, факторами высокой интенсивности и обуславливают дезинтеграцию основных функциональных систем в процессе дальнейшего развития, что ведет к появлению определенной функциональной незрелости, затрудняющей оптимальное формирование функций и способствующей формированию отклонений в состоянии здоровья сначала пограничного характера (дисонтогенез), а со временем — и хронических патологий. В процессе развития ребенка медико-биологические факторы риска подвергаются относительной компенсации, тогда как социально-экономические факторы риска усиливают свое воздействие. Роль данных факторов зависит от их количества и силы действия, этапа онтогенеза (возраста ребенка), механизмов и условий протекания процессов компенсации и декомпенсации. Наши исследования свидетельствуют о том, что в дошкольном возрасте сила воздействия на здоровье ребенка социально-экономических факторов является меньшей, чем в подростковом, но велико влияние биологических факторов, постепенно же их влияние может ослабевать, в то время как воздействие социальных и психосоциальных факторов риска усиливается в подростковом возрасте [6].

Таким образом, на подростков активно влияют социальные и психосоциальные факторы среды обитания, что, в свою очередь, не может ни воздействовать на формирование отличительных особенностей в структуре смертности данного контингента (возрастная группа 10–19 лет). К этому возрастному периоду большинство критических наследственных заболеваний и патологий, способных привести к смерти, уже проходит, а эндогенные причины, формируемые по механизму накопленного действия и обусловленные онтобиологическими процессами старения организма, еще не успевают привести к декомпенсированным состояниям и значительно ослабить организм. Поэтому основными факторами смерти этой возрастной группы становятся экзогенные причины, прежде всего, такие, как внешние причины смерти, не являющиеся собственно заболеваниями в медицинском смысле, а представляющие собой воздействия физических (механических) или химических факторов. Роль внешних причин в смертности детей и подростков г. Ангарска, по данным осредненных структурных показателей смертности за период с 1990 по 2009 гг., выражена как ни в одной другой возрастной группе населения. В зависимости от возраста и пола вклад внешних причин в структуру

смертности составляет от 51 до 74 %, доля смертей с неустановленной причиной смерти от — 11 до 19 %. После внешних и неустановленных причин в структуре причин смертности среди умерших в возрасте 10–14 лет следуют врожденные аномалии развития и новообразования; в структуре смертности юношей в возрасте 15–19 лет — классы новообразований, инфекционных и паразитарных болезней, болезней органов кровообращения, девушек — болезни органов кровообращения, инфекционные и паразитарные болезни, новообразования и болезни органов дыхания. По неустановленной причине смерти в течение последнего десятилетия умерло 46 человек в возрасте 10–19 лет.

Структура класса внешних причин смертности мальчиков 10–14 лет отличалась большей выраженностью доли несчастных случаев без учета транспортных несчастных случаев (46 %); среди девочек доля несчастных случаев составляла 54 %, а доля транспортных несчастных случаев в этой группе больше, чем в остальных, — 18 %. Структура смертности 15–19-летних юношей характеризуется большой долей насильственных смертей — 30 % (43 случая за последние 10 лет) и завершенных суицидов — 19 % (27 случаев). Доля убийств и самоубийств в структуре смертности девушек в возрасте 15–19 лет составляет 23 % и 20 % соответственно. Весьма тревожным является то обстоятельство, что определенный процент смертности от неестественных причин в молодежном контингенте был обусловлен случайными отравлениями алкоголем, причем не только среди юношей, но и среди девушек. Высокая смертность юношей и девушек от насильственных причин социально обусловлена таким фактором, как бедность, и определяемыми ею беспризорностью и безнадзорностью, наркоманией и токсикоманией, суицидальным поведением [10].

Таким образом, приведенные выше данные позволили охарактеризовать состояние здоровья, а также с гигиенических позиций — закономерности и особенности формирования нарушений здоровья детского и подросткового населения, проживающего в промышленном городе Сибири. Состояние здоровья детей и подростков является одним из наиболее чувствительных показателей и критериев воздействия среды обитания и образа жизни на человеческую популяцию. По мнению Я.А. Лещенко [7], недостаточное внимание к проблемам здоровья подрастающего поколения является одним из обстоятельств, обуславливающих сохранение неблагоприятного положения в сфере воспроизводства населения региона, усугубляющегося значительными потерями населения в результате преждевременной смертности.

В настоящее время в перечне причин, усугубляющих негативное влияние медико-биологических факторов риска в раннем онтогенезе на последующее формирование здоровья и развитие в подростковом возрасте, можно назвать снижение уровня жизни и социальной защищенности населения, сохранение экологического неблагополучия, несо-

вершенство системы медицинского обслуживания, недостатки в медико-санитарном и психолого-педагогическом контроле за состоянием здоровья и факторов риска его нарушений. Улучшения медико-демографической ситуации можно добиться лишь при достижении приемлемого (по критериям развитого постиндустриального общества) уровня жизни основной массы населения и сохранении этого уровня в течение достаточно длительного (не менее 15–20 лет) временного интервала [7].

Среди основных компонентов государственной политики в области охраны и укрепления здоровья подрастающего поколения приоритетными направлениями должны быть мероприятия, направленные на подъем уровня жизни населения, формирование навыков здорового образа жизни, компонентами которого являются семейное воспитание, гигиенически обоснованные образовательно-воспитательные технологии и мероприятия гигиенического характера, способствующие повышению функциональных возможностей, уровня физического и соматического здоровья. Разработка эффективных мер, направленных на охрану и укрепление здоровья подрастающего поколения, должна базироваться на точных и всесторонних данных о медико-биологическом, социально-экономическом, социально-психологическом и гигиеническом статусе данных контингентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Здоровье детей России: сигнал SOS еще не услышан. Здоровье населения как фактор обеспечения национальной безопасности России // Ан. вестник комитета по охране здоровья Гос. Думы РФ. — 1997. — Вып. 12. — С. 24–29.
2. Боева А.В. Заболеваемость организованных детей дошкольного возраста, проживающих в г. Ангарске // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 51–55.
3. Боева А.В., Лещенко Я.А., Сафонова М.В. Особенности физического развития детей дошкольного возраста г. Ангарска // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — № 3. — С. 46–54.

4. Куликов А.М., Кротин П.Н. Репродуктивное и соматическое здоровье девочек-подростков. Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2003. — С. 247–260.

5. Кучма В.Р. Формирование здоровья детей и подростков в современных социальных и экологогигиенических условиях. — М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1996. — 282 с.

6. Образ жизни и состояние здоровья учащихся старших классов в современных условиях / Я.А. Лещенко, А.В. Боева, О.Я. Лещенко [и др.] // Демографическая ситуация в Новокузнецке и России: причины, динамика, прогноз: Матер. II Межведомств. науч.-практ. конф. — Новокузнецк, 2007. — С. 86–89.

7. Лещенко Я.А. Кризис в общественном здоровье и социально-демографическом развитии: главные проявления, причины, условия преодоления. — Иркутск: РИО НЦ РВХ СО РАМН, 2006. — 276 с.

8. Максимова Т.М. Состояние здоровья и ценностные ориентации современной молодежи // Здравоохран. Рос. Федерации. — 2002. — № 2. — С. 40–43.

9. Маторова Н.И. Оценка изменений здоровья детей в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 3. — С. 19–23.

10. Медицинские и социальные проблемы смертности подростков в России / Т.В. Яковлева, Р.Н. Терлецкая, А.Е. Иванова [и др.] // Здравоохран. Рос. Федерации. — 2009. — № 5. — С. 7–10.

11. Онищенко Г.Г. Социально-гигиенические проблемы состояния здоровья детей и подростков // Гиг. и сан. — 2001. — № 5. — С. 7–11.

12. Прусакова А.В., Маторова Н.И. Характеристика физического развития и уровней артериального давления у детей, проживающих в условиях йодного дефицита и техногенной нагрузки // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 3. — С. 60–63.

13. Целыковская Н.Ю. Социально-гигиенические факторы и здоровье детей // Гиг. и сан. — 2001. — № 2. — С. 58–60.

#### Сведения об авторах

**Боева Алла Васильевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных исследований общественного здоровья Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: (3955) 55-75-67; e-mail: a\_boyeva@mail.ru)

**Лисовцов Александр Александрович** – младший научный сотрудник лаборатории системных исследований общественного здоровья Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-75-67; e-mail: a.a.lisovtsov@gmail.com)



Н.В. Бренева<sup>1</sup>, Е.Ю. Киселева<sup>1</sup>, М.Б. Шаракшанов<sup>4</sup>, А.К. Носков<sup>1</sup>, С.А. Борисов<sup>1</sup>,  
М.В. Чеснокова<sup>1</sup>, А.В. Мазепа<sup>1</sup>, С.А. Татарников<sup>1</sup>, Т.П. Баландина<sup>2</sup>, Н.А. Труфанов<sup>3</sup>,  
В.Б. Михеева<sup>3</sup>, С.В. Балахонов<sup>1</sup>

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ОЧАГА ЛЕПТОСПИРОЗА В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup> ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)

<sup>2</sup> Управление Роспотребнадзора по Иркутской области (Иркутск)

<sup>3</sup> Территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по Иркутской области (п. Усть-Ордынский)

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

При обследовании работников животноводства Иркутской области выявлен случай лептоспироза на ферме крупного рогатого скота в поселке Тугутуй. При эпизоотолого-эпидемиологическом обследовании установлен смешанный очаг лептоспироза в Эхирит-Булагатском районе, показана циркуляция возбудителя среди синантропных и диких мелких млекопитающих. Постоянное обнаружение ДНК патогенных лептоспир в течение второго полугодия 2011 г., а также положительные результаты лабораторных исследований на туляремию диктуют необходимость дальнейшего изучения очага.

**Ключевые слова:** лептоспироз, Иркутская область, смешанный очаг, туляремия

## IDENTIFICATION AND STUDY OF LEPTOSPIROSIS FOCUS IN IRKUTSK REGION

N.V. Breneva<sup>1</sup>, E.Yu. Kiseleva<sup>1</sup>, M.B. Sharakshyanov<sup>4</sup>, A.K. Noskov<sup>1</sup>, S.A. Borisov<sup>1</sup>,  
M.V. Chesnokova<sup>1</sup>, A.V. Mazepa<sup>1</sup>, S.A. Tatarnikov<sup>1</sup>, T.P. Balandina<sup>2</sup>, N.A. Trufanov<sup>3</sup>,  
V.B. Mikheeva<sup>3</sup>, S.V. Balakhonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

<sup>2</sup> Rospotrebnadzor Administration in Irkutsk Region, Irkutsk

<sup>3</sup> Territorial Department of Rospotrebnadzor Administration in Irkutsk Region, Ust-Orda

<sup>4</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Due to examination of animal breeding workers at the Irkutsk Region a case of human leptospirosis was identified at the cattle farm of Tugutuy settlement. Due to epizootological-epidemiological study a mixed leptospirosis focus in Ekhirit-Bulagat district was established, the agent circulation among commensal and wild small mammals was demonstrated. Continuous pathogenic *Leptospira* DNA detection during the second half of 2011, as well as the positive tularemia laboratory results require further study of the focus.

**Key words:** leptospirosis, Irkutsk Region, mixed focus, tularemia

Лептоспирозы, наряду с другими природно-очаговыми инфекциями, представляют серьёзную проблему для здравоохранения большинства территорий Российской Федерации [1]. По данным Референс-центра по мониторингу природно-очаговых инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора [2], средне-многолетние показатели заболеваемости лептоспирозами в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах за 2001–2010 гг. в четыре–восемь раз ниже среднероссийского уровня и составляют 0,084 и 0,16 ‰ соответственно. В Иркутской области за последние десять лет зарегистрирован только один случай заболевания лептоспирозом, средний многолетний показатель — 0,008 ‰. Крайне низкая заболеваемость населения не согласуется с большим количеством серопозитивных сельскохозяйственных животных и больных собак, свидетельствующем о циркуляции возбудителя и возможности инфицирования людей.

Природные очаги лептоспирозов в Иркутской области выявлены в 70-е гг. прошлого столетия на территориях с развитым животноводством, наиболее массивный источник инфекции — крупный

рогатый скот (КРС) и свиньи, естественный резервуар лептоспир — дикие и синантропные грызуны [5]. Государственной ветеринарной службой Иркутской области ежегодно проводится обследование на лептоспироз сельскохозяйственных животных, в результате которого в 2010 г. были выявлены положительно реагирующие КРС и свиньи в 19 районах. Принимая во внимание полученные данные, организовано обследование на лептоспироз работников животноводческих комплексов [7].

**Цель работы:** активное выявление очага лептоспироза в Эхирит-Булагатском районе Иркутской области, определение основных носителей возбудителя, возможных путей и условий, способствующих инфицированию людей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для скринингового исследования послужили 70 сывороток крови работников пяти животноводческих хозяйств Иркутской области.

Эпидемиологическое обследование выявленного очага лептоспироза в п. Тугутуй проведено совместно с Территориальным отделом и Управлением Роспотребнадзора по Иркутской области. Выполнены три оперативных командировки, взято для



исследования 45 сывороток крови людей, выставлено 177 орудий лова, в том числе 151 живоловка и 26 капканов, отловлено 28 мелких млекопитающих, 18 из которых пойманы живыми. Проведен ретроспективный анализ 16 историй болезни в МУЗ Эхирит-Булагатской районной больнице.

Лабораторные исследования проводили на базе ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора бактериологическим (микроскопия в темном поле и посев на жидкие питательные среды), биологическим (биопробы на морских свинках), серологическим (реакция микроагглютинации и лизиса — РМАЛ) и молекулярно-генетическим (ПЦР) методами.

Пробы мочи и почек диких и лабораторных животных исследовали методом «темнопольной» микроскопии. Посевы крови, почек и мочи диких и лабораторных животных осуществляли на среды Ферворта — Вольфа и EMJN (Becton Dickinson), мочу параллельно сеяли на среды с добавлением 200 мкг/мл 5-фторурацила, инкубировали при 28 °С, просмотр посевов проводили на 7-е, 14-е, 21-е сутки. Биопробных животных заражали внутрибрюшинно 1,0 мл взвесей почек отловленных зверьков. Забор крови из сердца морских свинок осуществляли на третьи сутки, мочи — на 10-е сутки. РМАЛ проводили с набором из 10 референс-штаммов лептоспир [3].

Экстракцию суммарного препарата ДНК/РНК осуществляли с помощью сертифицированного набора «РИБО-сорб», ПЦР ставили в режиме реального времени с тест-системой «АмплиСенс® *Leptospira-FL*» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва) на амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Corbet Research, Австралия).

25 сывороток крови жителей Тугутуйского муниципального образования исследованы в РНГА с эритроцитарным туляреминым антигенным диагностикумом. Пробы органов 20 грызунов исследованы в ПЦР с тест-системой «Ген Francisella tularensis — РЭФ» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», Саратов) и в РНАт с эритроцитарным туляреминым антигенным диагностикумом производства ФКУЗ СтавНИПЧИ Роспотребнадзора (Ставрополь) [4].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании групп профессионального риска получено 15 положительных результатов ПЦР (21,43 %) у работников трех животноводческих хозяйств Иркутской области. Методом РМАЛ (5,71 %) специфические антитела обнаружены только у двух доярок фермы крупного рогатого скота в п. Тугутуй Эхирит-Булагатского района. В парных сыворотках крови установлено двукратное нарастание титров антител к лептоспирам серогруппы *Icterohaemorrhagiae* до 1 : 200 и 1 : 400, что послужило основанием для подтверждения клинического диагноза и регистрации эпидемического очага лептоспироза.

При эпидемиологическом обследовании выявленного очага установлено следующее. Числен-

ность населения Тугутуйского муниципального образования составляет 1014 человек, из которых 228 (22,5 %) — дети до 14 лет. П. Тугутуй расположен в 12 км от районного центра п. Усть-Ордынский в болотистой местности, находится в кризисном состоянии, наблюдается много брошенных, пришедших в негодность домов и построек. Наиболее эпидемиологически значимый объект — сельскохозяйственное производственное предприятие (СХПП) «Тугутуйское», в состав которого входят: ферма с территорией для летнего содержания КРС, овощехранилище и зернохранилище.

Ферма находится в стадии реорганизации, на зимовку остается около 60 телят, взрослое поголовье вывозится. Работники фермы не обеспечены средствами индивидуальной защиты и специальной одеждой, гигиеническое обучение не проводится. В теплый период года поголовье КРС фермы содержалось в летних помещениях (так называемый «летник») в 4 км от поселка в непосредственной близости от места выпаса. Зернохранилище расположено на возвышенной местности. Ограждение находится в неудовлетворительном состоянии. Зерно хранится в двух крытых складах и во дворе без навеса, обнаружены следы присутствия грызунов. Дератизация на объектах СХПП не проводится.

В частных подворьях содержатся 369 голов крупного рогатого скота, 229 свиней, лошади и овцы. Выпас фермерского и частного скота организован совместно на прилегающей к «летнику» территории, водопой — в 2 км от «летника» на карьерном озере, рядом с болотом. На территории выпаса и водопоя в пониженных частях рельефа обнаружены разрозненные поселения узкочерепной полевки площадью 0,65 км<sup>2</sup>. В 2010 г. жителями поселка отмечалось большое количество диких и синантропных грызунов, а в 2011 г. — резкое снижение их численности.

При обследовании места проживания больной лептоспирозом установлено, что частное подворье расположено в болотистой местности, находится в неудовлетворительном состоянии, в хозяйстве имеются корова, теленок, поросята, две собаки и две кошки. Обследовано также четыре подворья владельцев частного скота в удовлетворительном санитарном состоянии. Во всех частных хозяйствах отловлены грызуны.

При анализе историй болезни лиц с заболеваниями, клинические проявления которых не исключают лептоспироз, показано, что в 2011 г. подобные заболевания регистрировались в 5 раз чаще, чем в 2010 г. Заболевания имели тенденцию к групповому характеру. Так, два случая заболевания пиелонефритом отмечено у лиц, проживающих в одном частном доме, где в личном хозяйстве имеются собаки, КРС, свиньи и кошки, в доме и подвале есть крысы.

При лабораторном исследовании материала от людей положительные результаты получены как в группе профессионального риска, так и в случайной выборке местного населения (табл. 1).

Среди населения п. Тугутуй выявлены две женщины (мать и дочь), у одной из которых обнаружены антитела с нарастанием титров от 1 : 400 до 1 : 800, у другой — специфическая ДНК, что указывает на наличие семейного очага лептоспироза. Суммарная результативность двух методов в пять раз выше в декретированной группе (62,5 %), чем в случайной выборке населения (12,5 %), что подтверждает более высокий риск заражения лиц определенных профессиональных групп. При обследовании населения в более поздние сроки (декабрь 2011 г.) ДНК лептоспир и антитела к ним не выявлены, что может быть результатом проведенных в очаге противоэпидемических мероприятий.

При эпизоотологическом обследовании очага отловлены мелкие млекопитающие шести видов (табл. 2). ДНК лептоспир в крови и единичные лептоспиры в подкорковом веществе почек обнаружены у мелких млекопитающих, отловленных как в местах сельскохозяйственной деятельности, так и в частных подворьях. Культуру выделить не удалось. РМАЛ не дала результатов при исследовании диких грызунов, но была положительной у трех биопробных морских свинок в разведениях 1 : 20 и 1 : 40 при отсутствии видимой реакции на заражение.

При исследовании на туляремию в РНГА обнаружены специфические антитела у четырех человек в титрах 1 : 80 — 1 : 320, через месяц титры снизились до 1 : 20 — 1 : 80, что может свидетель-

ствовать о недавно перенесенном заболевании. При исследовании материала от мелких млекопитающих специфическая ДНК туляремийного микроба обнаружена в 2 случаях, антиген — в 7 случаях, в том числе у двух серых крыс, отловленных на частном подворье женщины с высоким титром противотуляремийных антител.

Схематично очаг лептоспироза в поселке Тугутуй представлен на рисунке 1. Можно предположить, что имеется тесная связь антропоургического и природного очага, причем занос инфекции дикими мелкими млекопитающими происходит как в сельскохозяйственный, так и в синантропные очаги.

## ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов эпидемиологического обследования выявленного очага лептоспироза можно предположить, что инфицирование лептоспирами положительно реагирующего в РМАЛ КРС произошло на территории летнего содержания и выпаса, где отловлены положительно реагирующие в ПЦР мелкие млекопитающие и возможен тесный контакт с природным очагом. Люди могли инфицироваться как при контакте с больными сельскохозяйственными животными, так и в природном очаге. При обследовании населения выявлен семейный очаг, являющийся частью сформировавшегося антропоургического очага лептоспироза в п. Тугутуй. Значительное увеличение в 2011 г. числа больных пиелонефритами в п. Тугутуй

Таблица 1

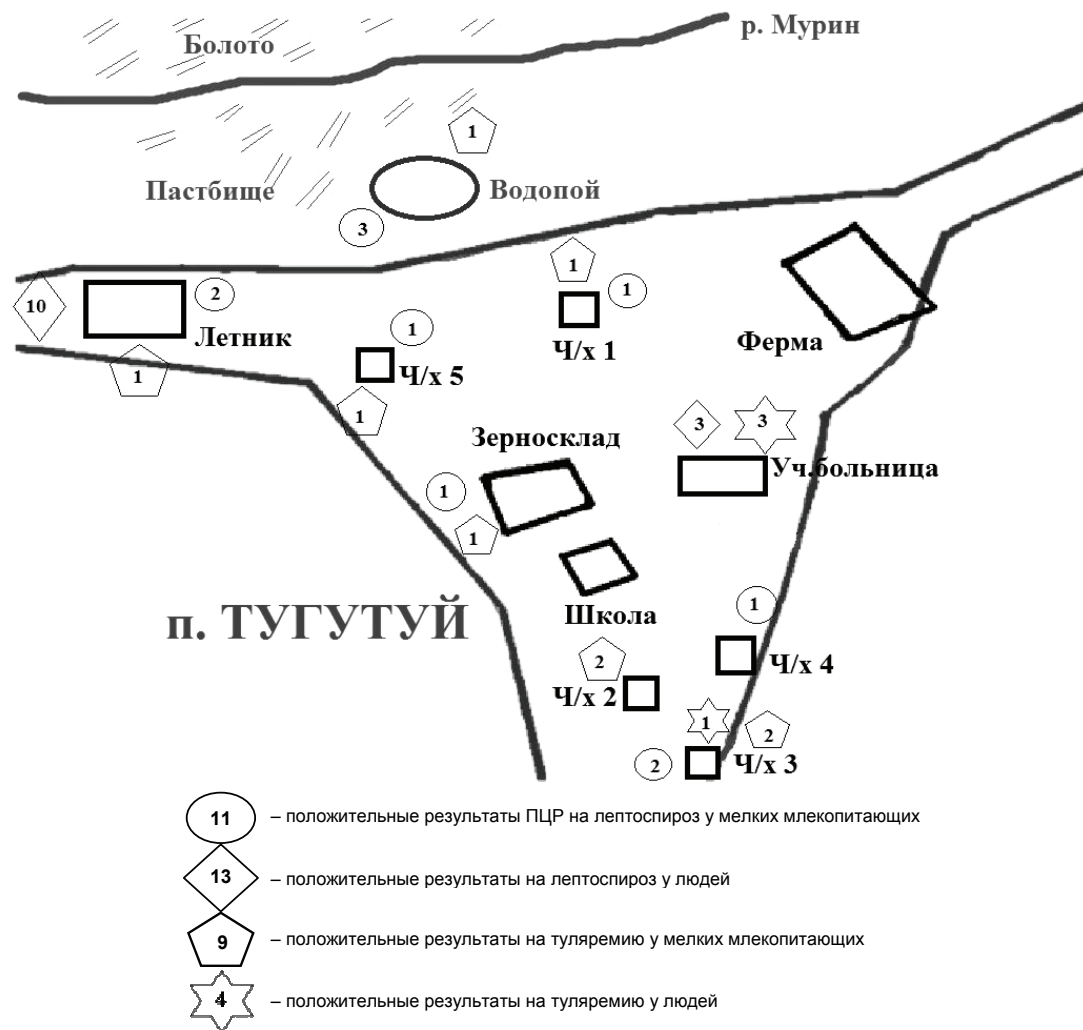
Результаты лабораторного обследования людей

№	Место отбора проб	Период обследования	Кол-во проб	Положительные результаты		
				РМАЛ	ПЦР	% положит. проб
1	СХПП «Тугутуйское»	август–октябрь 2011 г.	16	6	4	62,5 ± 12,1
2	Тугутуйская участковая больница	октябрь 2011 г.	24	2	1	12,5 ± 6,7
3	МУЗ Эхирит-Булагатская РБ	декабрь 2011 г.	15	0	0	0
ИТОГО			45	8	5	28,9 ± 6,8

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований материала от грызунов

№	Место отлова	Видовой состав отловленных мелких млекопитающих	Кол-во	Положительные результаты		
				Микроскопия	ПЦР	РМАЛ (биопроба)
1	«Летник» и пастбище	суслик длиннохвостый ( <i>Citellus undulatus</i> )	1	0	0	0
		серая крыса ( <i>Ratus norvegicus</i> )	3	0	1	0
		узкочерепная полевка ( <i>Microtus gregalis</i> )	2	0	1	0
2	Водопой	узкочерепная полевка ( <i>Microtus gregalis</i> )	3	1	2	1
		бурозубка ( <i>Sorex spp.</i> )	1	0	1	0
3	Зернохранилище	восточно-азиатская мышь ( <i>Apodemus peninsulae</i> )	1	0	1	0
		домовая мышь ( <i>Mus musculus</i> )	2	0	0	0
4	Частные подворья	серая крыса ( <i>Ratus norvegicus</i> )	15	1	5	2
ИТОГО			28	2	11	3



**Рис. 1.** Схема очага лептоспироза в поселке Тугутуй: Ч/х 1 – место проживания больной лептоспирозом; Ч/х 2, 3, 4, 5 – подворья владельцев частного скота.

требует дальнейшего клинико-эпидемиологического анализа.

Стертые симптомы заболевания у лиц с положительными результатами лабораторных исследований, а также отсутствие реакции на заражение у биопробных животных предполагают низкий патогенный потенциал циркулирующих в выявленном очаге лептоспир.

Депрессия численности грызунов по сравнению с 2010 г., обнаружение противотуляреминых антител у людей, а у мелких млекопитающих – специфической ДНК и туляреминого антигена – может быть следствием прошедшей в 2011 г. эпизоотии туляремии. Природные очаги туляремии и лептоспироза часто сочетаются [6], поэтому необходимо провести расширенное эпизоотологическое обследование природных биотопов Эхирит-Булагатского района для установления сочетанного очага.

Таким образом, в результате скринингового лабораторного обследования работников животноводства выявлен случай заболевания лептоспирозом в п. Тугутуй. При комплексном обследовании очага болезни установлен смешанный (природный

и антропоургический) очаг лептоспироза в Эхирит-Булагатском районе с циркуляцией лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae* у синантропных и диких мелких млекопитающих, а также среди крупного рогатого скота. Работники фермы инфицировались в 5 раз чаще, чем лица, не подверженные профессиональному риску заражения ( $t = 3,62$ ;  $p < 0,01$ ). Ретроспективный анализ историй болезни, уточненные эпидемиологические и клинические данные позволяют предположить, что у некоторых жителей заболевание лептоспирозом прошло под маской других заболеваний, скорее всего, пиелонефритов. Разработан и осуществляется план противоэпидемических и профилактических мероприятий в очаге. Важной задачей дальнейших исследований является изучение взаимосвязи между природным и антропоургическим очагами.

Выражаем глубокую благодарность главному врачу МУЗ Эхирит-Булагатской районной больницы Н.С. Балюеву и персоналу Тугутуйской участковой больницы за активное участие в обследовании очага, врачу Иркутской областной инфекционной клинической больницы В.В. Леоненко за консультативную помощь.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Ананьина Ю.В. Лептоспирозы в Российской Федерации: современные особенности эпидемического проявления природных и техногенных очагов // Ветеринар. патол. — 2004. — № 4. — С. 54—57.
2. Деятельность референс-центра по природно-очаговым болезням ФГУЗ «ИркутскНИПЧИ Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора по обеспечению эпидемиологического благополучия населения Сибири и Дальнего Востока / С.В. Балахонов, М.В. Чеснокова, Е.И. Андаев, Н.В. Бренёва // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2010. — № 17. — С. 160—166.
3. МУ 3.1.1128—02: Эпидемиология, диагностика и профилактика заболеваний людей лептоспирозами; Метод. указания. — М., 2002. — 44 с.
4. МУ 3.1.2007-05: Эпидемиологический надзор за туляремией; Метод. указания. — М., 2005. — 59 с.
5. Некипелова Г.А. Лептоспирозы в Иркутской области. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Хабаровск, 1974. — 19 с.
6. Сочетанность природных очагов туляремии, лептоспироза и хантавирусной инфекции в экосистемах Приморского края / А.В. Алленов, В.П. Борзов, В.Н. Краснощеклов [и др.] // Тихоокеанский мед. журнал. — 2008. — № 2. — С. 40—43.
7. СП 3.1.7.2835-11: Профилактика лептоспирозной инфекции у людей; Санитарно-эпидемиологические правила. — М., 2011. — 19 с.

## Сведения об авторах

**Бренева Наталья Владимировна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-43, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Киселева Евгения Юрьевна** — младший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Шаракшанов Мунко Баярович** — врач-интерн ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

**Носков Алексей Кимович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Борисов Сергей Анатольевич** — зоолог ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Чеснокова Маргарита Валентиновна** — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Мазепа Андрей Владимирович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Татарников Станислав Александрович** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Баландина Татьяна Петровна** — начальник отдела санитарной охраны Управления Роспотребнадзора по Иркутской области

**Труфанов Николай Александрович** — заместитель начальника ТО Управления Роспотребнадзора по Иркутской области

**Михеева Вероника Борисовна** — главный специалист-эксперт ТО Управления Роспотребнадзора по Иркутской области

**Балахонов Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

З.Ф. Дугаржапова, М.В. Чеснокова, А.В. Родзиковский

**АНАЛИЗ ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ В СИБИРИ В 2000–2011 гг. И ПРОГНОЗ НА 2012–2015 гг.****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)***Проведен анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по сибирской язве на территории Сибири за 2000–2011 гг. На основании оценки ситуации и районирования территории Сибири дан прогноз заболеваемости по сибирской язве.***Ключевые слова:** сибирская язва, заболеваемость, стационарно-неблагополучный пункт, эпизоотия, эпизоотолого-эпидемиологическое неблагополучие**ANALYSIS OF EPIZOOTOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANTHRAX SITUATION  
IN 2000–2011 AND PROGNOSIS FOR 2012–2015****Z.F. Dugarzhapova, M.V. Chesnokova, A.V. Rodzikovsky****Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk***Epizootological and epidemiological anthrax situation in Siberia in 2000–2011 was analyzed. On the basis of the situation evaluation and geographical demarcation of Siberia territory the anthrax morbidity was prognosed.***Key words:** anthrax, morbidity, stationary unfavorable area, epizooty, epizootological and epidemiological problems

В настоящее время сибирской язве чаще наблюдается в странах Азии, Южной Америки и Центральной Африки [1, 3]. Эпизоотологическая и эпидемиологическая ситуация по этой особо опасной инфекции в мире остается нестабильной. За 2008–2011 гг. в странах Юго-Восточной и Центральной Азии отмечен рост заболеваемости сибирской язвой (Индонезия, Киргизия, Казахстан, Ирак, Афганистан). В Северной Америке и Европе отмечаются случаи завоза сибирской язвы с кожным сырьем и героином [2, 4]. На территории Монголии ежегодно регистрируются случаи заболевания сельскохозяйственных животных (СХЖ) и людей сибирской язвой [5]. По данным информационного агентства Xinhua, в августе 2011 г. на северо-востоке Китая в провинции Ляонин госпитализированы 30 больных сибирской язвой [6].

В Российской Федерации в 2000–2011 гг. зарегистрированы 126 случаев заболевания сибирской язвой людей со среднемноголетним показателем заболеваемости  $0,0073 \pm 0,0008 \text{ ‰}_{0000}$ , наиболее неблагополучны по сибирской язве Южный, Приволжский, Сибирский Федеральные округа (ФО).

В Сибири проявления сибирской язвы приурочены к южной ее части. Сибирский регион можно условно разделить на три группы эпизоотолого-эпидемиологического неблагополучия по сибирской язве. К территориям с выраженным неблагополучием отнесены Алтайский и Забайкальский края, республики Бурятия и Тыва, Омская и Новосибирская области; средней степени — Республика Хакасия, Красноярский край, Иркутская и Тюменская области; относительно благополучные — Республика Алтай, Кемеровская и Томская области.

За исследуемый период зарегистрировано 106 случаев заболеваний скота ( $0,152 \pm 0,052 \text{ ‰}_{0000}$ ) в

шести и 23 заболевших людей — в пяти субъектах ( $0,0084 \pm 0,008 \text{ ‰}_{0000}$ ) Сибирского ФО (рис. 1). Основным условием, способствовавшим заражению людей, был вынужденный убой больного скота, факторами передачи — реализация мяса и мясopодуKтов. В двух субъектах Сибири (республика Бурятия и Омская область) в 2008 и 2010 гг. отмечалась вспышечная заболеваемость.

В двух районах Республики Тыва отмечались эпизоотии сибирской язвы среди крупного рогатого скота в 2001 и 2003 гг., заболевания среди людей не зарегистрированы. В Сретенском районе Забайкальского края в 2003 г. при вынужденном убое трех голов крупного рогатого скота (КРС) заболело два человека. Несмотря на эпизоотическую активность в семи районах Алтайского края с 2001 по 2006 гг. эпидемические осложнения отмечались только спорадически в 2005 и 2006 гг. В 2006 г. в Минусинском районе Красноярского края при заболевании одной головы КРС отмечен единичный случай заболевания людей.

В 2008 г. отмечалось обострение эпизоотолого-эпидемиологической ситуации в Республике Бурятия. Во время крупной эпизоотии сибирской язвы среди мелкого и крупного рогатого скота (62 головы) в Баргузинском районе республики после вынужденного убоя скота заболели 8 человек. Причиной эпизоотии послужил свободный выпас скота на территории сибиреязвенного скотомогильника.

В августе 2010 г. зарегистрирована эпизоотия сибирской язвы среди лошадей (19 голов) в бывшем населенном пункте Бурановка Тюкалинского района Омской области. Пастбище находилось в пяти километрах от СНП Бекишево, где в 1929 г. была отмечена сибирская язва. На фоне падежа лошадей, продолжавшегося в течение месяца,





Рис. 1. Динамика заболеваемости людей сибирской язвой в Российской Федерации и Сибири за 2000–2011 гг.

владельцем скота было принято решение о вынужденном убое всего поголовья скота на пастбище. В вынужденном убое участвовали 11 человек, из них у шести установлен диагноз сибирской язвы. Клинический диагноз подтвержден выделением культуры *B. anthracis* у умершего от генерализованной формы и методом ПЦР — у трех больных кожной формой болезни. В нарушении ветеринарно-санитарных норм и правил мясо было сдано на мясоперерабатывающее предприятие без ветеринарного освидетельствования, что привело к серьезным административно-экономическим проблемам. Ситуация усугубилась контаминацией производственного оборудования и мясной продукции. В полуфабрикатах мясоперерабатывающего предприятия обнаруживались культура *B. anthracis* и его ДНК.

На территории Сибири учтены 6688 стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП), из них в Сибирском ФО — 5608. В Сибирском регионе за исследуемый период рецидивирующими старыми манифестными СНП являются  $0,67 \pm 0,09\%$  (44 СНП), а постоянно действующими —  $0,09 \pm 0,04\%$  (6 СНП). В Сибирском регионе имеется тенденция к расширению почвенных очагов сибирской язвы из-за миграции скота, выпасавшегося на неконтролируемых сибиреязвенных скотомогильниках, местах падежа животных. За 2000–2011 гг. сибирская язва отмечалась в девяти СНП, из них 4 являются впервые выявленными в Республике Бурятия (2), Забайкальском крае (1) и Омской области (1).

Известно, что возбудитель сибирской язвы высоко устойчив ко многим физико-химическим факторам, а также длительное время сохраняется в почве и окружающей среде. В пяти СНП сибирская язва возникла через 6–64 года. Наибольшая активность в сибирском регионе отмечается в СНП Кырен Республики Бурятия, где сибирская язва регистрировалась девятикратно с 1915 по 2007 гг. В 2003 г. в СНП Коянбай Омской области сибирская язва возникла через 47 лет. Природно-климатические и почвенные особенности Алтайского и юга Красноярского краев создают

благоприятные возможности для длительного сохранения сибиреязвенного микроба в естественных резервуарах. В СНП Ново-Троицкое Минусинского района Красноярского края сибирская язва отмечалась с 1907 по 2005 гг. восьмикратно, с предыдущим случаем заболевания скота в 1999 г. В двух СНП Чарышского (2005 г.) и Краснощековского (2006 г.) районов Алтайского края сибирская язва отмечалась двукратно — через 64 и 50 лет соответственно.

Анализ вспышечной заболеваемости на территории Сибири показал влияние климатических условий на эпизоотолого-эпидемиологическую ситуацию, а именно: заражению животных в СНП способствует летний период с низким травостоем или высокими дневными температурами и избыточным количеством осадков. В жилой зоне, расположенной на бывшей скотоперогонной трассе в Тункинском районе республики, летом 2007 г. произошел спорадический случай заболевания КРС. Одним из факторов снижения заболеваемости является снижение поголовья скота. За последнее десятилетие на территории Сибири общее поголовье СХЖ уменьшилось в 2,7 раза, причем в некоторых субъектах количество мелкого рогатого скота снизилось значительно: в Республике Бурятия, Забайкальском крае, Новосибирской, и Омской областях — в 5,0–6,0 раз; в Алтайском крае — в 8,3 раза; в Красноярском крае и Республике Хакасия — в 11,9–14,9 раза. Оценка эпизоотий сибирской язвы показала, что одной из серьезных проблем является полноценный учет поголовья СХЖ частных и фермерских хозяйств, соответственно, их охват специфической вакцинацией, сезонность и эффективность профилактических прививок.

Потенциально высокий риск возникновения заболеваний скота и людей сохраняется на таких территориях выраженного эпизоотолого-эпидемиологического неблагополучия, как Алтайский край и Омская область, где отмечается большое количество СНП и их высокая плотность. В центральных и южных районах Республики Тыва сосредоточена большая доля почвенных очагов сибиреязвенной

инфекции, что требует должного контроля над состоянием скотомогильников. Сохраняет актуальность строгий предупредительный санитарный контроль при отводе земельных участков под строительство жилых массивов, промышленных объектов и введении в землепользование ранее неиспользованных и заброшенных участков территории скотопрогонных трасс и сибиреязвенных скотомогильников сибирского региона.

В южных субъектах Сибири, неблагополучных по сибирской язве, прогнозируется спорадическая заболеваемость скота и людей среди сельского населения в основном в летний период с июля по сентябрь. Одним из условий предотвращения вспышечной заболеваемости на всей территории Сибири является ужесточение контроля за соблюдением санитарно-ветеринарного надзора за убоем СХЖ, реализацией мяса и продуктов животного происхождения. Заключение межгосударственного соглашения с приграничными государствами о перегоне скота, поставке мяса и мясопродуктов потребует усилить ветеринарно-санитарный надзор в зоне карантина животных и местах временного пребывания и транспортировки скота.

#### Сведения об авторах

**Дугаржапова Зоригма Федоровна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Чеснокова Маргарита Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора по научной и противоэпидемической работе

**Родзиковский Александр Викторович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Черкасский Б.А. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. — М.: ИНТЕРСЭН, 2002. — 384 с.
2. Эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в Российской Федерации: анализ заболеваемости в 2010 г., прогноз на 2011 г. / Проблемы особо опасных инфекций. — 2011. — Вып. 107. — С. 42–44.
3. Anthrax in Western and Central African great apes / F.H. Leendertz [et al.] // Am. J. Primatol. — 2006. — Vol. 68, N 9. — P. 928–933.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Inhalation anthrax associated with dried animal hides — Pennsylvania and New York City, 2006 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2006. — Vol. 55, N 10. — P. 280–282.
5. Монгол дахь хуний овчлолийн хөдлөлзгүй, эпидемиологийн байдал / Адъясүрэн З., Бурмаа Х., Ундраа Б., Нармандах Р. [и др.] // БГХОЭС Тов Эрдэм шинжилгээний бүтээл. — Улаанбаатар, 2008. — Цуг. 16. — Х. 11–17.
6. NE China reports more cases of cutaneous anthrax infection / [http://news.xinhuanet.com/english2010/china/2011-08/12/c\\_131045418.htm](http://news.xinhuanet.com/english2010/china/2011-08/12/c_131045418.htm).

О.Ю. Катильская

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

*В статье представлены результаты обследования школьников-подростков 14–16 лет, проживающих в городе Восточной Сибири (на примере г. Саянска). Согласно полученным данным, 75,3 % подростков имеют достаточные адаптационные возможности. Проведенный тест на реакцию сердечно-сосудистой системы показал, что у большинства обследованных подростков наблюдается физиологическая реакция на физическую нагрузку. Сосудистый тип саморегуляции кровообращения, свидетельствующий об экономизации кровообращения, встречался у 14,2 % подростков.*

**Ключевые слова:** подростки, адаптационные возможности, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы

## EVALUATION OF FUNCTIONAL CAPABILITIES IN PRACTICALLY HEALTHY TEENAGERS LIVING IN EASTERN SIBERIA

O.Yu. Katul'skaya

Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

*The article presents the results of examination of teenagers schoolchildren of 14–16 years old who live in a town of Eastern Siberia (by the example of Sayansk). According to the findings, 75,3 % of the teenagers have enough adaptive capabilities. Performed test for the responsiveness of the cardio-vascular system showed that physiological response to the physical activity was observed in most of examined teenagers. The vascular type of the self-regulation of circulation of the blood that can testify to the circulation economization was found to be in 14,2 % of the teenagers.*

**Key words:** teenagers, adaptive capabilities, functional state of cardio-vascular system

В настоящее время количество детей и подростков школьного возраста, имеющих отклонения в состоянии здоровья органического и функционального характера, возрастает с каждым годом. По данным НИИ гигиены детей и подростков, за последние 10–15 лет четко прослеживается тенденция ухудшения состояния здоровья школьников с переходом из класса в класс [7, 8]. Количество детей, имеющих отклонения в состоянии здоровья, составляет от 51 до 70 % в зависимости от возраста: чем старше дети, тем выше доля диспансерных больных [11].

Во многих работах рассматривается влияние загрязнения окружающей среды на здоровье детского и подросткового населения [4, 9, 10]. Однако исследований компенсаторно-приспособительных механизмов растущего организма к внешним воздействиям умеренного уровня, что чаще всего характерно для настоящего времени, не так много [13]. Вместе с тем наблюдение за процессами роста и развития детей в различных регионах позволяет своевременно обнаружить неблагоприятные тенденции и реагировать на них путем разработки и проведения региональных и федеральных программ укрепления здоровья населения.

**Цель работы:** оценка функциональных возможностей подростков – жителей города Восточной Сибири.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование школьников-подростков, проживающих в г. Саянске. Для сбора

информации о здоровье подростков использовали первичную медицинскую документацию, результаты анкетного опроса родителей (с помощью специально разработанного опросника). Отобранная группа подростков, согласно проведенному анкетированию, представлена детьми от 1-й и 2-й беременностей, протекающих без патологии, вскармливание естественное до 6 месяцев у 68,2 % обследованных. В анамнезе у данных школьников отсутствуют хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации. Подростки посещают общеобразовательные школы.

Определение параметров физического развития осуществляли на основе соматометрических показателей с использованием региональных таблиц процентильного типа и расчетом индекса массы тела (ИМТ), представляющим отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м<sup>2</sup>) [12]. На основе физиометрических методов исследования определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) по результатам исследования легочных объемов и оценивали путем сравнения с должными величинами, отражающими связь объемов с ростом детей или по номограммам [2, 3, 5].

Состояние гемодинамики изучалось по индивидуальным и среднegrupповым значениям фактических, должных и относительных расчетных показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (систолического – САД и диастолического – ДАД). В качестве параметра, характеризующего функциональные резервы организма и прогнозирующего нега-

тивные изменения здоровья, применен индекс функциональных изменений (ИФИ) по формуле Р.М. Баевского [1]. Функциональные возможности кардиореспираторной системы оценивали, используя пробу с физической нагрузкой, позволяющей судить об адаптации к мышечной работе и о закономерностях восстановительных реакций. Оценка результатов пробы проводилась с учетом типов реакций на физическую нагрузку [6]. Определение типа саморегуляции кровообращения (ТСК) дает возможность оценивать уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы. Разработан экспресс-способ диагностики типа саморегуляции кровообращения:

$$\text{ТСК} = (\text{ДАД (мм рт. ст.)} / \text{ЧСС (уд./мин)}) \times 100.$$

Показатели ТСК от 90 до 110 отражают сердечно-сосудистый тип. Если индекс превышает 110, то тип саморегуляции кровообращения сосудистый, если менее 90 — сердечный. Тип саморегуляции кровообращения отражает фенотипические особенности организма. Изменение регуляции кровообращения в сторону преобладания сосудистого компонента свидетельствует об ее экономизации, повышении функциональных резервов [14]. Согласно международным нормам Хельсинской декларации, требованиям приказа МЗ РФ № 266 от 19.06.2003, обследование детей проведено с информированного согласия родителей.

При анализе полученных данных применялись стандартные методы математической статистики с использованием пакетов прикладных программ MS Excel и «Mathcad-13». Вариационные ряды исследовались на нормальность распределения, рассчитывались средние арифметические показатели, средние квадратичные отклонения, ошибки среднего значения. Сравнение средних значений проводилось с помощью параметрического критерия Стьюдента, достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Город Саянск относится к Зиминскому району, где расположено предприятие ОАО «Саянскимпласт», являющееся крупнейшим российским производителем поливинилхлоридных смол и сополимеров винилхлорида. В отличие от других промышленных городов Восточной Сибири, удаленность и размещение селитебной зоны относительно промплощадки обеспечивает безопасность населения города. По данным социально-гигиени-

ческого мониторинга, многолетнее загрязнение атмосферного воздуха оценивается как умеренное.

Анализ физического развития подростков показал, что большинство из них имеют оптимальную массу тела. Отклонения в физическом развитии происходят в основном за счет низкой (у 24,3 % обследованных) или избыточной массы тела (17,4 % обследованных) (табл. 1).

В результате проведенных исследований установлено, что показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) в пределах и выше нормы у  $71,9 \pm 5,3$  % юношей и у  $39,1 \pm 4,5$  % девушек г. Саянска, у остальных подростков жизненная емкость легких ниже региональных показателей для детей и подростков.

В результате проведенных исследований установлено, что большинство подростков независимо от пола и возраста имели нормальные уровни артериального давления. Однако средние показатели артериального давления у юношей несколько выше по сравнению с показателями у девушек, у 13,0 % юношей и 2,5 % девушек отмечается повышенное артериальное давление. С возрастом наблюдается незначительный рост систолического артериального давления.

Оценка функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы в условиях физического напряжения позволила выявить подростков с патологической реакцией на нагрузку. Физическая нагрузка (степ-тест) привела к увеличению САД у подростков на 5–78 % (доля подростков с ростом показателя более 30 % составила  $19,0 \pm 2,7$  %). Диастолическое артериальное давление у большинства подростков выросло в среднем на 16,0 %. Пульс при нагрузке увеличился в среднем на 10–50 %, а у  $27,2 \pm 3,5$  % повысился более чем на 50 %.

Анализ результатов исследования показал: у  $65,1 \pm 5,7$  % юношей и у  $75,5 \pm 3,9$  % девушек наблюдалась нормотоническая реакция на физическую нагрузку. Нормотонический тип реакции у подростков преобладал во все возрастные периоды. Гипертонический тип реакции выявлен у  $29,8 \pm 3,2$  % юношей и у  $18,2 \pm 3,8$  % девушек г. Саянска. У  $5,1 \pm 2,7$  % обследованных юношей и у  $4,2 \pm 2,6$  % девушек отмечался дистонический тип реакции на физическую нагрузку, который, как и гипертонический, является неблагоприятным. Гипотонический тип реакции на физическую нагрузку выявлен среди незначительного числа подростков и только у девушек ( $2,1 \pm 1,1$  % обследованных девушек) (табл. 2).

Таблица 1  
Оценка физического развития подростков по показателю индекса массы тела (ИМТ) и по уровню жизненной емкости легких (ЖЕЛ) (%)

Пол	Критерии ИМТ			Критерии ЖЕЛ	
	Оптимальная	Пониженная	Избыточная	ЖЕЛ в норме	ЖЕЛ ниже нормы
Юноши	$56,9 \pm 5,8$	$28,7 \pm 5,1$	$14,1 \pm 4,1$	$71,9 \pm 5,3^*$	$28,1 \pm 5,3$
Девушки	$57,2 \pm 4,6$	$21,3 \pm 3,7$	$21,3 \pm 3,8^*$	$39,1 \pm 4,5$	$60,9 \pm 4,5^*$

Примечание: \* – различия статистически значимы по t-критерию Стьюдента между юношами и девушками ( $p \leq 0,05$ ).

Таблица 2

**Распределение подростков по типу реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и по типу саморегуляции кровообращения в зависимости от пола (%)**

Пол	Тип реакции на физическую нагрузку				Тип саморегуляции кровообращения		
	нормотоническая	гипертоническая	гипотоническая	дистоническая	сердечный	сердечно-сосудистый	сосудистый
Юноши	65,1 ± 5,7	29,8 ± 3,2	–	5,1 ± 2,7	40,0 ± 5,8	44,3 ± 5,9	15,7 ± 4,2
Девушки	75,5 ± 3,9	18,2 ± 3,8	2,1 ± 1,1	4,2 ± 2,6	46,1 ± 4,8	41,0 ± 4,7	12,8 ± 3,1

Определение типа саморегуляции кровообращения позволило оценить уровень напряжения в регуляции сердечно-сосудистой системы. Среди обследованных подростков, согласно классификации, 40,0 ± 5,8 % юношей имеют сердечный тип саморегуляции кровообращения, 44,3 ± 5,9 % юношей — сердечно-сосудистый тип. Сосудистый тип саморегуляции кровообращения, свидетельствующий о повышении функциональных резервов, имеют 15,7 ± 4,2 % обследованных юношей. Среди девушек сердечный тип саморегуляции выявлен у 46,1 ± 4,8 % обследованных, сердечно-сосудистый — у 41,0 ± 4,7 % девушек. Сосудистый тип саморегуляции кровообращения определен у 12,8 ± 3,1 % девушек (табл. 2).

В качестве критерия физиологических резервов организма подростков использован показатель ИФИ. Большая часть (75,3 ± 3,4 %) подростков, согласно ИФИ, имеют удовлетворительную адаптацию. Состояние функционального напряжения обнаружено у 28,6 ± 2,4 % юношей и у 20,8 ± 2,1 % девушек. Средние показатели уровня ИФИ у подростков различных возрастных групп соответствуют удовлетворительной адаптации. У юношей 14–15 лет средние значения показателя адаптационного потенциала (1,9 и 2,04 соответственно) несколько выше по сравнению с девушками (1,84 и 1,97 соответственно).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование физического развития и функционального состояния с учетом индекса функциональных изменений, оценки реакции на физическую нагрузку подростков в возрасте 14–16 лет, проживающих в городе Восточной Сибири, свидетельствует, что 75,3 % подростков имеют достаточные адаптационные возможности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. — М.: Медицина, 1997. — 235 с.
2. Бисярина В.П. Детские болезни с уходом за детьми и анатомо-физиологические особенно-

сти детского возраста. — М.: Медицина, 1983. — С. 89–90.

3. Болезни органов дыхания / Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко — М.: Медицина, 1987. — С. 20–21.

4. Власова И.А. Губин Г.И., Губин Д.Г. О прогнозе соматического здоровья детей Восточной Сибири // Человек и здоровье: Матер. Всероссийского конгресса. — Иркутск, 2006. — С. 163–164.

5. Морфо-функциональные константы детского организма / В.А. Доскин, Х. Келлер, Н.М. Мураенко, Р.В. Тонкова-Ямпольская. — М.: Медицина, 1997. — С. 123.

6. Захарченко М.П., Маймулов В.Г., Шабров А.В. Диагностика в профилактической медицине. — СПб.: МФИН, 1997. — 516 с.

7. Кучма В.Р. Дети в мегаполисе: некоторые гигиенические проблемы. — М.: НЦЗД РАМН. — 2002. — 280 с.

8. Кучма В.Р., Сердюковская Г.Н., Демин А.К. Руководство по гигиене и охране здоровья школьников. — М.: Медицина, 2000. — 175 с.

9. Маторова Н.И. Оценка изменений здоровья детей в условиях воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 3. — С. 19–23.

10. Никифорова В.А., Ефимова Н.В., Перцева Т.Г. Физическое развитие детей и подростков Восточной Сибири. — Братск: ГОУ ВПО «БрГУ», 2007. — 130 с.

11. Рапопорт И.К. Оценка динамики заболеваемости школьников по результатам профилактических медицинских осмотров // Гигиена и санитария. — 2005. — № 6. — С. 48–50.

12. Региональные показатели физического развития детей и подростков Иркутской области (методические рекомендации). — Иркутск, 2004.

13. Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека / Н.А. Агаджанян, В.А. Сусликов, Н.В. Ермакова, А.Ш. Капланова // Экология человека. — 2000. — № 1. — С. 3–5.

14. <http://www.pozwonocnik.ru/articles/medicinskie-stati/metody-funkcionalnoj-diagnostiki-serdechno-sosudistoj> (дата обращения 17.10.2011).

### Сведения об авторах

**Катульская Ольга Юрьевна** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории медицинской экологии Анггарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Анггарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-40-85; e-mail: Olgakatul@yandex.ru)



Н.М. Корецкая, И.С. Шогжал

**СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ЖЕНЩИН  
РЕСПУБЛИКИ ТЫВА****ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ (Красноярск)**

Проведен анализ 134 случаев впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин Республики Тыва. Установлено выраженное преобладание распространенных поражений, высокая частота распада и бактериовыделения, причем в 86,9 % случаев — лекарственно устойчивых микобактерий, из которых 1/2 обладает множественной лекарственной устойчивостью, а 1/3 — высокой жизнеспособностью, что свидетельствует о большой эпидемиологической опасности заболевших.

Выделены факторы риска заболевания туберкулезом женщин и установлена их значимость в развитии специфического процесса. Показано, что возникновение заболевания у каждой четвертой женщины связано с беременностью и родами. Сделано заключение о необходимости обязательного проведения проверочного флюорообследования всем женщинам в послеродовом периоде еще во время пребывания их в родильном доме.

**Ключевые слова:** туберкулез органов дыхания, женщины

**MODERN CLINICOSOCIAL CHARACTERISTICS OF FIRST-REVEALED TUBERCULOSIS  
OF RESPIRATORY APPARATUS IN WOMEN OF TIVA REPUBLIC**

N.M. Koretskaya, I.S. Shogzhal

*Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk*

We realized the analysis of 134 cases of first-revealed tuberculosis of respiratory apparatus in women of Tuva Republic. We detected prevalence of disseminate affections, high frequency of dissociation and bacterioexcretion (in 86,9 % of cases — excretion of drug-resistant bacteria, half of them has plural drug resistance and one third has high vitality, that proves high epidemiologic risk of ill people).

We marked out factors of risk of tuberculosis morbidity in women and determined their significance in development of specific process. It was shown that disease in every fourth woman is connected with pregnancy and birth. We concluded necessity of obligatory checking fluoroscopy for all women in puerperal period during their stay in maternity hospital.

**Key words:** tuberculosis of respiratory apparatus, women

Заболеваемость туберкулезом в Республике Тыва самая высокая не только в Сибирском Федеральном округе (СФО) [11, 14], но и в Российской Федерации [15]. По данным официальной статистики [12, 15], показатель заболеваемости туберкулезом в Республике Тыва в 2008 г. составил 241,0 на 100000 населения, в 2009 г. — 229,4 на 100000 населения, что выше данного показателя по СФО в 1,8 раза, а по Российской Федерации — в 2,8 раза. Усугубляет положение в Республике Тыва высокий удельный вес выделителей микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью среди впервые выявленных больных, равный в 2010 г. 46,3 % и превышающий в 2,5 раза таковой в СФО [12]. С учетом данной ситуации при планировании противотуберкулезных мероприятий и реализации целевых программ борьбы с туберкулезом необходимо учитывать значительную дифференциацию показателей по территориям федеральных округов [13].

Особо выраженные различия наблюдаются в показателе заболеваемости туберкулезом женщин Республики Тыва по сравнению с таковой в СФО и Российской Федерации: в 2009 г. этот показатель был выше, соответственно, в 2,1 и 3,6 раза, а в 2010 г.

данное различие, по сравнению с СФО, увеличилось до 2,4 раз [12].

Анализ заболеваемости туберкулезом в различных районах Республики Тыва установил определенные закономерности эпидемического процесса: в районах с высокими показателями заболеваемости женщины заболевают туберкулезом даже чаще, чем мужчины, что является неблагоприятным прогностическим признаком дальнейшей эпидемии [9], особенно с учетом продолжающегося роста локального пика заболеваемости среди молодых женщин, ставшей в настоящее время основной составляющей заболеваемости [5].

Несмотря на актуальность проблемы туберкулеза в Республике Тыва и неблагоприятный прогноз дальнейшего развития эпидемической ситуации [14], исследованию клинико-социальных аспектов туберкулеза у коренного населения Республики Тыва посвящены лишь единичные работы [7, 9], в которых приводится медико-социальный портрет больных туберкулезом мужчин и рассматриваются факторы риска, способствующие развитию у них заболевания туберкулезом, однако применительно к женской части населения вышеуказанные вопросы в литературе не освещены; не изучено и влияние

на развитие заболевания таких факторов, как беременность и роды. Изучение данных вопросов в Республике Тыва, несомненно, актуально с учетом высокой заболеваемости туберкулезом женщин.

**Цель исследования:** проанализировать структуру клинических форм, характеристику туберкулеза органов дыхания, его выявление и оценить значимость факторов, способствующих развитию заболевания, а также приверженность лечению, его эффективность у женщин Республики Тыва.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По историям болезни проведен анализ 134 случаев впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у женщин, проходивших стационарный этап лечения в 2009 г. в ГБУЗ Республики Тыва «Противотуберкулезный диспансер». В разработку были взяты все истории болезни впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания женщин, лечившихся в данном году.

Анализировался возрастно-половой состав, социальный статус, образовательный уровень, наличие контакта с больными туберкулезом и его характер, наличие сопутствующих заболеваний группы риска и вредных привычек. Учитывался путь и каналы выявления заболевания, срок прохождения проверочного флюорографического обследования (ПФЛГО), предшествовавшего выявлению специфического процесса; протяженность поражения, фаза процесса; наличие внегочечных локализаций, сочетающих с поражением легких. Изучалась частота бактериовыделения и его характер, биологические свойства возбудителя (лекарственная резистентность и жизнеспособность).

Бактериовыделение определялось методом люминесцентной микроскопии и путем посева мокроты на питательные среды до начала проведения лечения, после чего проводился анализ лекарственной чувствительности штаммов МБТ стандартным методом абсолютных концентраций с использованием среды Левенштейна — Йенсена к антибактериальным препаратам основного и резервного ряда. Наличие лекарственной устойчивости к двум и более препаратам расценивалось как полирезистентность; штаммы, обладающие лекарственной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, обозначались как штаммы с множественной лекарственной устойчивостью.

Характер жизнеспособности МБТ оценивался по скорости и массивности роста. Появление колоний МБТ в срок до 30 дней оценивалось как быстрый рост, свыше 30 дней — как замедленный. Высокой жизнеспособностью характеризовались МБТ, культуры которых давали рост в течение 30 суток (от начала посева мокроты) с числом колоний более 100; низкой жизнеспособностью обладали МБТ, растущие свыше 30 суток с количеством колоний менее 20 [10].

При статистическом анализе применялись относительные показатели; достоверность различий

определялась по критерию  $t$  Стьюдента (распределение носило нормальный характер, что подтверждено критерием Колмагорова — Смирнова). Различия считали достоверными, если вероятность их тождества была менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди заболевших удельный вес жителей города и села был практически одинаков (соответственно,  $53,0 \pm 4,3$  % и  $47,0 \pm 4,3$  %;  $p > 0,05$ ).

Возрастная структура больных представлена в таблице 1. Как видно из данных, приведенных в таблице, максимальный удельный вес заболевших наблюдался в возрастной группе от 18 до 29 лет ( $51,5 \pm 4,3$  %);  $71,6 \pm 3,7$  % приходилось на наиболее детородный возраст (до 40 лет). Удельный вес лиц возрастной группы 60 лет и старше был минимальным —  $4,4 \pm 1,8$  %. Средний возраст заболевших —  $33,5 \pm 1,1$  года.

**Таблица 1**  
**Возрастная структура больных (абс, %;  $M \pm m$ )**

Возраст, годы	Количество больных	
	абс.	%
18–19	6	$4,5 \pm 1,8$
20–29	63	$47,0 \pm 4,3$
30–39	27	$20,1 \pm 3,5$
40–49	18	$13,4 \pm 2,9$
50–59	14	$10,4 \pm 2,6$
60–69	5	$3,7 \pm 1,6$
70 и боле	1	$0,7 \pm 0,7$
<b>Всего</b>	<b>134</b>	<b>100,0</b>

Неорганизованное население составило  $64,9 \pm 4,0$  %, из которых  $44,0 \pm 4,3$  % — неработающие лица трудоспособного возраста,  $11,2 \pm 2,7$  % — пенсионеры,  $9,7 \pm 2,6$  % — инвалиды, что предполагает более низкое материальное обеспечение данных категорий населения [2]. Организованное население было представлено лицами рабочих профессий ( $7,5 \pm 2,3$  %), служащими ( $8,2 \pm 2,4$  %), из которых  $3,7 \pm 1,6$  % приходилось на медицинских работников, а также частными предпринимателями ( $1,5 \pm 1,0$  %). Высок среди организованного населения удельный вес студентов и учащихся ( $14,1 \pm 3,0$  %). В декретном отпуске находились  $3,7 \pm 1,6$  % обследованных.

В благоустроенных квартирах проживала лишь 1/4 заболевших женщин ( $24,6 \pm 3,7$  %), в общежитиях —  $1,5 \pm 1,0$  %.

Обращает на себя внимание довольно высокий образовательный ценз заболевших: высшее образование имели  $6,7 \pm 2,2$  %, незаконченное высшее —  $7,5 \pm 2,3$  %, средне-специальное —  $35,8 \pm 4,1$  %, среднее —  $44,8 \pm 4,3$  %; начальное и незаконченное среднее образование — лишь  $5,2 \pm 1,9$  %.

Не имели семьи  $41,0 \pm 4,2$  %. Вредные привычки констатированы у  $33,6 \pm 4,1$  % ( $26,9 \pm 3,8$  % курили,  $6,7 \pm 2,2$  % — злоупотребляли алкоголем).

Необходимо особо отметить высокую частоту контакта с больными туберкулезом в анамнезе: его имела половина заболевших, из них семейный контакт составил  $41,8 \pm 4,3 \%$ , профессиональный —  $5,9 \pm 1,9 \%$ , бытовой —  $2,2 \pm 1,3 \%$ , в местах лишения свободы —  $0,7 \pm 0,7 \%$ . Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости экзогенной суперинфекции в развитии заболевания у женщин Республики Тыва в условиях эпидемии туберкулеза.

Заболевания группы риска имели  $35,8 \pm 4,1 \%$  обследованных; наибольший удельный вес ( $26,9 \pm 3,8 \%$ ) составили хронические неспецифические заболевания легких и хронический алкоголизм ( $6,7 \pm 2,2 \%$ ); значительно меньший — язвенная болезнь ( $1,5 \pm 1,0 \%$ ) и психические заболевания ( $0,7 \pm 0,7 \%$ ). В 3 случаях ( $2,2 \pm 1,3 \%$ ) имело место сочетание двух заболеваний группы риска. Высокой была частота болезней репродуктивной системы ( $44,8 \pm 4,3 \%$ ), на что указывают и другие авторы [6]. Наличие заболеваний, передаваемых половым путем, отмечено у  $11,1 \pm 2,7 \%$ , из них сифилис — у  $10,4 \pm 2,6 \%$ , гонорея — у  $0,7 \pm 0,7 \%$ .

Особый акцент необходимо сделать на установленной высокой доле развития заболевания туберкулезом во время беременности ( $6,7 \pm 2,2 \%$ ) и в первый год после родов —  $15,7 \pm 3,0 \%$ , из них у  $6,0 \pm 2,0 \%$  — в течение первого месяца, то есть практически у каждой четвертой женщины заболевание было связано с беременностью и родами. В этой связи мы, как и другие авторы [1], считаем необходимым в условиях эпидемии туберкулеза обязательное проведение ПФЛГО всем родившим

женщинам еще во время пребывания их в родильном доме.

Большинство больных ( $72,4 \pm 3,9 \%$ ) были выявлены активно при ПФЛГО, из них  $11,1 \pm 2,7 \%$  — при обследовании женщин по контакту как контактных лиц,  $6,7 \pm 2,2 \%$  — в послеродовом периоде,  $6,0 \pm 2,0 \%$  — при устройстве на работу,  $1,5 \pm 1,0 \%$  — при получении справок; остальные больные были выявлены активно при массовых проверочных обследованиях. Полученные нами данные отличаются от литературных, в которых отмечено, что доля выявленного при обращении туберкулеза у женщин выше, чем при ПФЛГО [8]. Последнее, возможно, связано с тем, что 35 % больных, выявленных при ПФЛГО, имели симптомы заболевания, но за медицинской помощью не обращались.

Выявление специфического процесса при обращении с жалобами имело место у  $28,6 \pm 3,9 \%$  больных, причем 1/3 из них обратилась за медицинской помощью спустя 3 и более месяцев после появления симптомов.

Анализ сроков ПФЛГО, предшествующих выявлению заболевания, показал, что  $4,5 \pm 1,8 \%$  обследовались в срок до 6 месяцев,  $54,5 \pm 4,3 \%$  — от 6 месяцев до 1 года, у  $18,7 \pm 3,4 \%$  этот срок составил от 1 до 2 лет; у  $7,5 \pm 2,3 \%$  — от 2 до 3 лет; более 3 лет не обследовались  $14,9 \pm 3,1 \%$ .

Активное выявление туберкулеза при ПФЛГО в случае наличия симптомов заболевания, нарушения декретированных сроков данного обследования у каждой пятой заболевшей, позднего обращения за медицинской помощью свидетель-

**Таблица 2**  
**Структура клинических форм, характеристика туберкулеза органов дыхания и пути его выявления**  
(абс, %;  $M \pm m$ )

Клинические формы туберкулеза органов дыхания, характеристика процесса и пути его выявления			Количество больных	
			абс.	%
Клинические формы туберкулеза органов дыхания		Первичный туберкулезный комплекс	2	$1,5 \pm 1,0$
		Диссеминированная	2	$1,5 \pm 1,0$
		Милиарная	11	$8,2 \pm 2,4$
		Очаговая	29	$21,6 \pm 3,6$
		Инфильтративная	69	$51,5 \pm 4,3$
		Казеозная пневмония	4	$3,0 \pm 1,5$
		Туберкулема	10	$7,5 \pm 2,3$
		Фиброзно-кавернозная	5	$3,7 \pm 1,6$
		Туберкулезный плеврит	2	$1,5 \pm 1,0$
Характеристика процесса и пути его выявления	Объем поражения	1-2 сегмента	27	$20,5 \pm 3,5$
		Доля	59	$44,7 \pm 4,3$
		Более доли	46	$34,8 \pm 4,1$
	Фаза распада		71	$53,8 \pm 4,3$
	Бактериовыделение		76	$56,7 \pm 4,3$
	Пути выявления	ПФЛГО	97	$72,4 \pm 3,9$
		При обращении	37	$27,6 \pm 3,9$

ствует о низком уровне санитарной грамотности по туберкулезу у женщин Республики Тыва, что требует активизации работы по ее повышению.

Структура клинических форм и характеристика специфического процесса представлена в таблице 2. Обращает на себя внимание наличие у  $8,2 \pm 2,4\%$  запущенных форм специфического процесса. Высокий удельный вес инфильтративного и очагового туберкулеза легких и низкий диссеминированного связан, на наш взгляд, с возрастной структурой заболевших, в которой лица молодого возраста значительно преобладали над лицами старше 50 лет, и эти различия в структуре клинических форм подтверждаются данными системы эпидемиологического мониторинга [3].

Рентгеномногографическое обследование установило очень низкий удельный вес ограниченных процессов (в пределах одного — двух сегментов) —  $20,5 \pm 3,5\%$ , что свидетельствует о выраженности экссудативного характера воспаления, подтверждающейся преобладанием долевого ( $44,7 \pm 4,3\%$ ) и захватывающих более доли легкого ( $34,8 \pm 4,1\%$ ) процессов и деструкцией легочной ткани, установленной в  $53,8 \pm 4,3\%$  случаев.

Бактериовыделение констатировано в  $56,7 \pm 4,3\%$  случаев, причем в  $31,6 \pm 5,3\%$  оно носило массивный характер. Первичной лекарственной устойчивостью обладали  $86,5 \pm 4,7\%$  выделенных штаммов МБТ, при этом лишь в  $9,6 \pm 4,1\%$  случаев отмечалась монорезистентность; полирезистентность составила  $34,6 \pm 6,6\%$ . Наиболее высок был удельный вес МБТ с множественной лекарственной устойчивостью —  $42,3 \pm 7,4\%$ .

Исследование жизнеспособности МБТ показало преобладание быстрого роста над замедленным (соответственно,  $61,5 \pm 6,7\%$  против  $38,5 \pm 6,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Удельный вес МБТ с высокой жизнеспособностью составил  $34,6 \pm 6,6\%$ . Особую тревогу вызывает тот факт, что у  $30,6\%$  заболевших имелись дети младшего возраста, что с учетом характера бактериовыделения и особенностей биологических свойств МБТ создавало высокую опасность их первичного инфицирования.

Преобладание распространенных процессов, характерных для эпидемии туберкулеза, безусловно, связано с высокой частотой множественной лекарственной устойчивости МБТ, наличием сопутствующей патологии, асоциальным образом жизни, на что указывают и другие авторы [2, 4]. Мы считаем, что развитие заболевания в короткие (до 1 года) сроки после предыдущего ПФЛГО у  $59,0 \pm 4,2\%$  заболевших в значительной мере обусловлено не только высокой частотой множественной лекарственной устойчивости МБТ, но и высокой жизнеспособностью МБТ, имевшей место в  $34,6 \pm 6,6\%$  случаев.

Сочетание туберкулеза органов дыхания с внелегочной локализацией специфического процесса наблюдалась в  $6,0 \pm 2,0\%$  случаев.

Сроки пребывания в стационаре были следующими: до 1 месяца —  $5,2 \pm 1,9\%$ , 1–2 месяца —  $17,2 \pm 3,3\%$ , 2–3 месяца —  $21,6 \pm 3,6\%$ , 3–6 меся-

цев —  $35,8 \pm 4,1\%$ , более 6 месяцев —  $20,1 \pm 3,5\%$ , то есть значительная часть больных была досрочно выписана из стационара. Причинами досрочного прекращения лечения в  $37,3 \pm 4,2\%$  был отказ от него и самовольный уход из отделения, в  $6,0 \pm 2,0\%$  — нарушение больничного режима (употребление алкоголя, аморальное поведение). Среди больных, пролеченных более 3 месяцев, закрытие полостей распада имело место у  $42,3 \pm 4,3\%$ , прекращение бактериовыделения — у  $84,6 \pm 3,1\%$ . Летальный исход наступил у  $3,7 \pm 1,6\%$  больных.

Таким образом, впервые выявленный туберкулез органов дыхания у женщин Республики Тыва характеризуется поздним выявлением в виде запущенных форм у  $8,2\%$  больных, распространенностью поражения, высокой частотой распада и бактериовыделения, причем в  $86,9\%$  случаев — лекарственно-устойчивых МБТ, из которых половина обладает множественной лекарственной устойчивостью, а  $1/3$  — высокой жизнеспособностью. Фактором, способствующим развитию специфического туберкулеза, у каждой второй женщины явилось наличие контакта с больными туберкулезом, у каждой третьей — сопутствующих заболеваний группы риска, у каждой четвертой — беременности и родов; важное значение имело также асоциальное поведение, отсутствие работы и семьи. Высокая частота развития туберкулеза во время беременности и в послеродовом периоде требует в условиях эпидемии туберкулеза обязательного проведения ПФЛГО всем женщинам в послеродовом периоде еще во время пребывания их в роддоме.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Байбородова Т.И. Обязательное рентгенофлюорографическое обследование женщин в роддоме в условиях эпидемии туберкулеза // Туб. и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 46.
2. Влияние социально-экономических факторов на распространенность туберкулеза среди населения Урала / В.А. Подгаева, Д.Н. Голубев, И.А. Черняев, П.Л. Шулев // Вестн. Ивановской медицинской академии. — 2011. — Т. 16, № 1. — С. 9–11.
3. Выявление и диагностика больных туберкулезом органов дыхания по данным системы эпидемиологического мониторинга / С.Е. Борисов, Л.Д. Гунтупова, А.В. Дергачев [и др.] // Туберкулез сегодня: Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 147–148.
4. Голубев Д.Н., Газизулина Г.Х. Медико-социальная характеристика заболевших туберкулезом органов дыхания в Удмуртии // Туберкулез сегодня: Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 10.
5. Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика / Е.М. Беллиловский, С.Г. Борисов, А.В. Дергачев [и др.] // Проблемы туберкулеза. — 2003. — № 7. — С. 4–11.
6. Каюкова С.И., Демикова О.В. Выявление заболеваний репродуктивной системы у женщин



больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. — 2011. — № 4. — С. 188–187.

7. Клинико-социальные аспекты туберкулеза легких у коренного населения Республики Тыва / Э.А. Ондар, А.А. Рудко, А.Г. Матрашкин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 1. — С. 45–48.

8. Ламбаев Т.П., Невзоров В.П. Медико-социальный портрет больного туберкулезом в Забайкалье // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 6. — С. 37–40.

9. Матрашкин А.Г., Месько Е.М., Побызак-ова Ю.Г. Заболеваемость туберкулезом в районах Республики Тыва // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2004. — № 7. — С. 13–17.

10. Методы математического анализа эпидемиологической ситуации по туберкулезу: пособие для врачей. — СПб., 1998. — 24 с.

11. Мингазов И.Ф., Круглова Э.В. Заболеваемость туберкулезом в Сибирском Федеральном округе // Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении:

Матер. IX Рос.-нем. науч.-практ. конф. форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. — Новосибирск, 2010. — С. 232–234.

12. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах / Г.С. Мурашкина, Т.В. Алексеева, Н.М. Новикова [и др.]. — Новосибирск, 2011. — 78 с.

13. Особенности развития туберкулеза в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации / Ю.Н. Левашев, А.В. Елькин, А.Н. Гришко [и др.] // сегодня: Матер. VII Рос. съезда фтизиатров. — М., 2003. — С. 19.

14. Прогноз развития эпидемиологической ситуации с туберкулезом в Республике Тыва / О.В. Ревякина, П.Н. Филимонов, Г.С. Мурашкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 2. — С. 167–171.

15. Туберкулез в Российской Федерации 2008 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2009. — 192 с.

#### Сведения об авторах

**Корецкая Наталия Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (3912) 61-76-82, факс: 8 (3912) 28-08-60; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)

**Шогжал Ирина Сарыг-ооловна** – клинический ординатор кафедры туберкулеза с курсом ПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (3912) 61-76-82, факс: 8 (3912) 28-08-60; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru)



Е.С. Куликалова, В.А. Вишняков, С.А. Татарников, Л.М. Михайлов, А.В. Родзиковский,  
С.В. Балахонов

# ИНСТРУМЕНТЫ ГИС В РАБОТЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ БРИГАДЫ В РАМКАХ ОБЪЕКТОВОГО УЧЕНИЯ ПО ЛОКАЛИЗАЦИИ ЗАВОЗНОГО ОЧАГА ХОЛЕРЫ

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)

*Представлены результаты объектового учения специализированной противочумной бригады Иркутского противочумного института, проведённого в июле 2011 года. Согласно плану учения, подразделения СПЭБ выполняли задачи по мониторингу поверхностных водоемов в условиях заносного очага холеры. Использованы ГИС-технологии и GPS-навигация, что позволило оптимизировать работу СПЭБ. Разработан алгоритм мероприятий с учетом эпидемиологической значимости выделенного из воды поверхностного водоема вибриона.*

**Ключевые слова:** СПЭБ, учение, ГИС, холера

## GIS TOOLS IN THE WORK OF EPIDEMIOLOGICAL DIVISION OF SPECIALIZED ANTI-EPIDEMIC FORMATION DURING OBJECT EXERCISE OF LOCALIZATION A CHOLERA IMPORTED FOCUS

E.S. Kulikalova, V.A. Vishnyakov, S.A. Tatarnikov, L.M. Mikhailov, A.V. Rodzikovskiy,  
S.V. Balakhonov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

*The results of the object exercise of the Specialized Anti-Epidemic Formation (SAEF) of Irkutsk Antiplague Research Institute performed in July 2011 are summarized. According to the exercise plan, SAEF subdivisions carried out tasks on monitoring of surface waters in conditions of an imported cholera focus. GIS (Geo-Informational Systems)-technologies and GPS-navigation were used for optimization the SAEF actions. Algorithm of measures on the basis of the epidemic significance of vibrios isolated from surface waters was developed.*

**Key words:** Specialized Anti-Epidemic Formation (SAEF), exercise, GIS-technologies, cholera

Одним из важных направлений в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации, в том числе при возникновении чрезвычайных ситуаций биологического характера, является использование специализированных противочумных бригад (СПЭБ) научно-исследовательских противочумных институтов Роспотребнадзора РФ, модернизированных в соответствии с решением саммита «Группы восьми» (2006 г.), во исполнение распоряжения Правительства Российской Федерации от 21 мая 2007 г. № 642-р и приказа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 225 от 20.07.2007 г. [4, 5]. При решении практических задач, стоящих перед СПЭБ, актуально применение геоинформационных систем (ГИС).

Анализ многолетнего опыта работы СПЭБ показывает, что наиболее часто эти формирования используются при ликвидации эпидемических очагов особо опасных инфекционных болезней, причем в 77,7 % случаев их полный или ограниченный состав привлекается для борьбы с эпидемическими проявлениями холеры [9].

Эпидемиологическая ситуация в последнее десятилетие седьмой пандемии холеры в мире характеризуется ухудшением: с 2000 по 2010 гг. произошло увеличение зарегистрированных случаев

этой инфекции на 130 %, в основном за счет продолжающейся эпидемии на ранее свободном от холеры острове Гаити (с октября 2010 г. по январь 2012 г. зафиксировано 520000 случаев заболевания с 7000 летальных исходов) [1, 10]. Учитывая интенсивность международных торгово-экономических и туристических связей, вероятность завоза холеры на территорию Сибири и Дальнего Востока следует считать высокой. Поэтому необходимо обеспечить постоянную готовность мобильных противочумных формирований Роспотребнадзора к работе в условиях очага холеры завозного характера.

Иркутским научно-исследовательским противочумным институтом Сибири и Дальнего Востока в июле 2011 г. проведено объектовое учение СПЭБ с развёртыванием специализированных лабораторий на базе автошасси «КамАЗ» и жилой инфраструктуры в пневмокаркасных модулях.

План учения разработан с учётом возможности завоза на административную территорию возбудителя холеры и заключался в проведении мониторинговых исследований поверхностных водоемов Н-ской области на холеру в условиях действующего заносного очага данного заболевания. С целью внешнего контроля качества работы специализированных лабораторий введены две зашифрованные пробы воды, содержащие эпидемиологически неопасные штаммы *Vibrio cholerae* eltor.

Сценарий учения включал в себя разработку алгоритма противоэпидемических мероприятий и их своевременного проведения в случае выделения *V. cholerae* из поверхностных водоемов. Были учтены климатические условия Сибири.

Основные задачи эпидемиологической разведки в ходе развёртывания и работы СПЭБ определены следующим образом: санитарно-топографическое обследование поверхностных водоёмов населённого пункта с оценкой их санитарно-гигиенического состояния; проведение по эпидемиологическим показаниям исследований на обнаружение *V. cholerae* в пробах воды поверхностных водоёмов; оперативный анализ эпидемиологической ситуации; ежедневное предоставление донесений в штаб СПЭБ и директору института о результатах эпидемиологического расследования и рекомендованных мероприятиях.

Обследование поверхностных водоёмов на холеру при возникновении неблагоприятной ситуации по данному заболеванию базируется на существующей системе мониторинга и продиктовано вероятностью сохранения и накопления эпидемически значимых штаммов холерного вибриона в случае их заноса. Перечень точек отбора проб (по эпидемиологическим показаниям) составлен эпидемиологическим отделением СПЭБ на основе оперативной информации и списка стационарных точек отбора проб на холеру, утверждённого для каждого поверхностного водоёма и других объектов управлением Роспотребнадзора по субъекту

Российской Федерации и курирующим противочумным учреждением.

Географические координаты стационарных точек отбора проб фиксировались с помощью GPS-навигатора Garmin Oregon 300. Экспорт и интеграция пространственных данных осуществлялись с использованием программы Mapsource 6.16.03 на платформе Microsoft Windows XP Professional. Эпидгруппами СПЭБ использовалась сертифицированная укладка для отбора проб из объектов внешней среды. Информация документировалась в цифровом формате в специальном журнале с указанием регистрационного номера, объекта исследования, адреса места отбора и его географических координат, количества (объёма) образца, температуры воды, даты и времени с указанием Ф.И.О. эпидемиолога.

Картографический анализ информации о расположении стационарных точек с привязкой к существующим системам жизнеобеспечения (сети водоснабжения и канализации) проведён для выявления границ контаминации водных объектов, возможности их загрязнения сточными водами, оценки степени риска для населения, а также сопоставления результатов эпидемиологической разведки с природными факторами, такими, как погодные условия, температура воды и др.

В результате на электронную карту административной территории нанесены слои, отражающие координаты 16 точек отбора проб в проекции на поверхностные водоёмы, маршруты групп эпи-

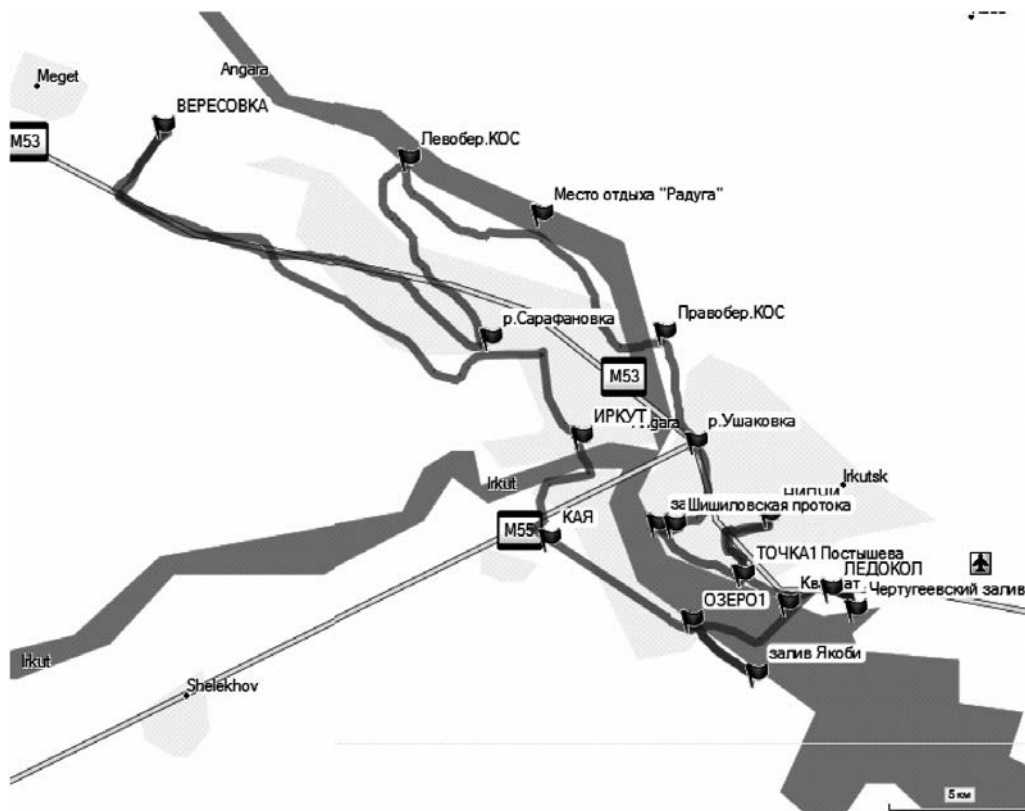


Рис. 1. Экспортированные из GPS-навигатора Garmin Oregon 300 пространственные данные маршрутов и точек отбора проб воды в программу Mapsource 6.16.03.





Рис. 2. Векторная карта г. N-ска со слоем «Точки отбора проб воды».

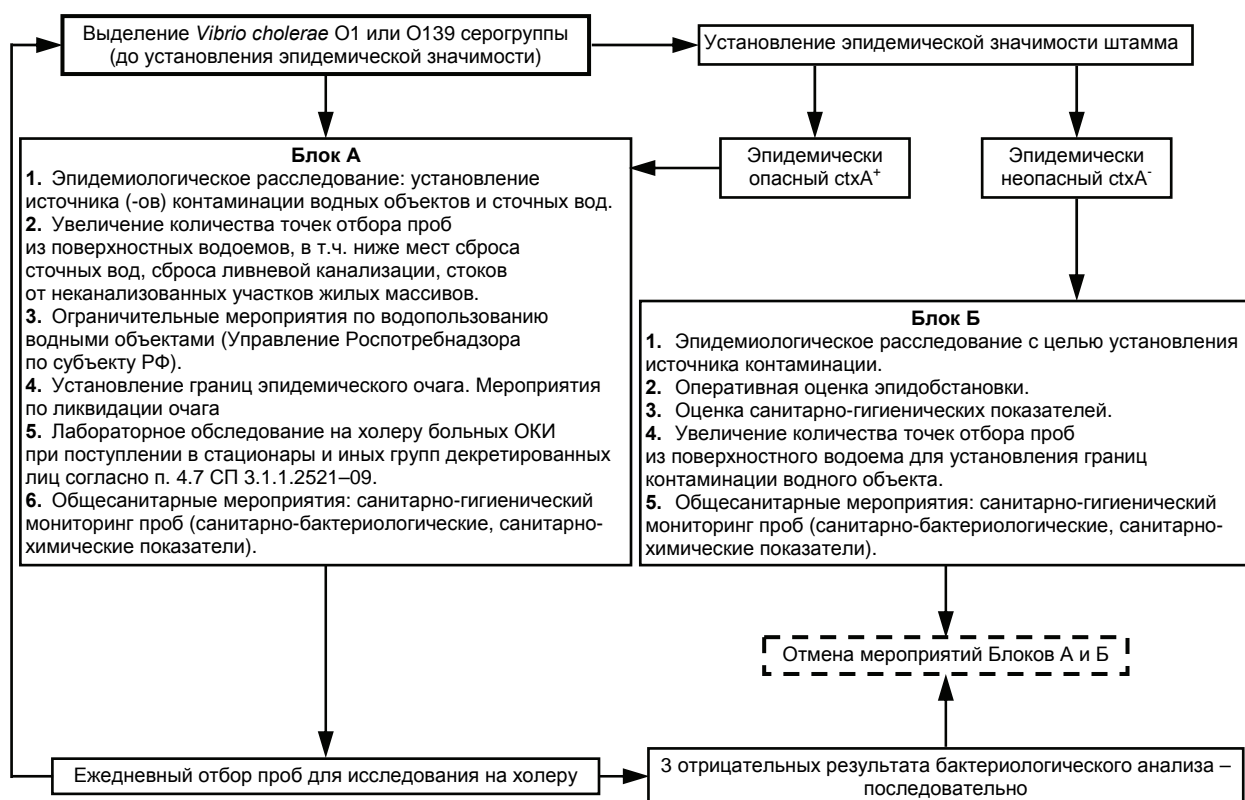


Рис. 3. Алгоритм мероприятий при выделении *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп из воды открытых водоёмов.

дразведки и места выделения четырёх штаммов *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп из водоёмов населённого пункта (по данным исследования лаборатории особо опасных инфекций СПЭБ) (рис. 1, 2). В зашифрованных пробах на этапе индикации было установлено наличие *V. cholerae* eltor O1. Культура выделена и идентифицирована экспресс- и классическими методами.

Разработан алгоритм противоэпидемических, ограничительных, организационных и иных мероприятий, исходя из эпидемической значимости выделенного из воды поверхностного водоёма вибриона (рис. 3). Нормативной основой алгоритма послужили санитарно-эпидемиологические правила СП 3.4.2318–08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», СП 3.1.1.2521–09 «Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации»; ст. 33 Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ; п. 2 ст. 23 Международных медико-санитарных правил (2005 г.), Регламент СПЭБ [2, 3, 6, 7, 8]. С учетом оперативной информации об отсутствии в пробах поверхностных водоемов *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп проведения противохолерных мероприятий из разработанного алгоритма не потребовалось.

В ходе учения СПЭБ отработаны навыки GPS-позиционирования точек отбора проб, синхронизировано программное обеспечение GPS-навигатора и персонального компьютера, на основании чего составлен отчет в форме электронной карты в векторном формате с визуализацией оперативной информации, разработан алгоритм мероприятий при выделении *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп из воды открытых водоёмов.

Таким образом, использование ГИС и системы глобального позиционирования позволяет оптимизировать работу СПЭБ в условиях ЧС в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Результаты проведенного учения свидетельствуют о готовности специализированных противоэпидемических бригад ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

к осуществлению противоэпидемических мероприятий в случае возникновения заносного очага холеры на курируемой территории.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Информация о карантинных заболеваниях за рубежом. — 2011. — № 11/12.
2. Международные медико-санитарные правила (2005). — ВОЗ, Женева, 2006.
3. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения. ФЗ № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.
4. О совершенствовании организации работы специализированных противоэпидемических бригад, сформированных на базе федерального государственного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 225 от 20.07.2007 г.
5. О финансировании расходов в связи с участием РФ в осуществлении инициативы по предотвращению и ликвидации последствий стихийных бедствий и техногенных катастроф. Распоряжение Правительства РФ № 642-р от 21.05.2007 г.
6. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.1.2521-09. — М., 2009.
7. Регламент (стандарт) функционирования специализированных противоэпидемических бригад при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. Утвержден приказом Роспотребнадзора № 330 от 03.12.2007 г.
8. Санитарная охрана территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2318-08. — М., 2008.
9. Старшинов В. А. Совершенствование работы специализированных противоэпидемических бригад (СПЭБ) в условиях изменения конъюнктуры чрезвычайных ситуаций: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2009. — 22 с.
10. Weekly epidemiological record - 2011. - Vol. 86, N 31. - P. 325—340. — Режим доступа: <http://www.who.int/wer>.

## Сведения об авторах

**Куликалова Елена Станиславовна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; e-mail: e.kulikalova@yandex.ru)

**Вишняков Владимир Александрович** — младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

**Татарников Станислав Александрович** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»

**Михайлов Леонид Михайлович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Родзиковский Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Балахонов Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора



Я.А. Лещенко

**ОСОБЕННОСТИ И ТЕНДЕНЦИИ ПОВОЗРАСТНОЙ РОЖДАЕМОСТИ  
В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ\*****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Изменения уровня рождаемости, происходившие в Сибирском федеральном округе в 1990–2000-е годы, свидетельствуют о резком сокращении воспроизводства населения. Главный фактор спада рождаемости – сложности адаптации значительной части семей к изменяющимся условиям жизнедеятельности. Наиболее выраженные изменения показателя рождаемости (в сторону уменьшения) произошли в группе женщин 15–19 лет, а также 20–24 лет, которая вносит наибольший вклад в общую рождаемость. Основными причинами негативных изменений возрастной модели рождаемости являются трансформация брачного поведения молодежи, более позднее вступление в брак, откладывание или отказ от регистрации брака, репродуктивные намерения. Сформулированы основные принципы и меры по повышению рождаемости и преодолению малолетности.

**Ключевые слова:** повозрастная рождаемость, факторы спада рождаемости

**PECULIARITIES AND TENDENCIES OF AGE-SPECIFIC BIRTH RATE  
IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT**

Ya.A. Leshchenko

**Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk**

Changes of birth rate level in Siberian federal district during 1990–2000s testify to the abrupt decrease in the reproduction of population. The main factor of birth rate declination is complexities of an adaptation of significant part of families to the changing conditions of vital activity. More evident changes of birth rate index (decrease) were found in the group of women of 15–19 years old as well as in the group of women of 20–24 years old that has important contribution to the total birth rate. Main reasons of negative changes of age-specific model are the transformation of marriage behavior among the young people, later marriage, delay or refuse to register the marriage, reproductive intentions. Basic principles and measures for increase of birth rate and negotiation of the intentions not to have many children were formulated.

**Key words:** age-specific birth rate, factors of birth rate declination

\* Статья подготовлена в рамках проекта № 11-06-00540а, выполняемого при поддержке Российского гуманитарного научного фонда.

Рождаемость является одним из двух основных компонентов естественного движения населения. Именно она в решающей степени определяет характер воспроизводства населения [5]. Стремительное снижение рождаемости (при сохраняющемся относительно высоком уровне смертности) привело с начала 1990-х гг. к возникновению процесса депопуляции.

Начиная с 1990 г., в России ежегодное общее число родившихся неуклонно сокращалось вплоть до 1999 г., когда оно составило 61,5 % от уровня 1990 г. (табл. 1). Исключениями были только 1994 и 1998 гг., когда число родившихся несколько увеличивалось по сравнению с предыдущими годами.

Похожая картина наблюдалась в Сибирском федеральном округе (СФО). В течение 1990-х гг. шло выраженное сокращение ежегодной численности родившихся. В 1990 г. численность родившихся в СФО составила 307952 человека, а в 1999 г. — уже 189490 человек, то есть число рождений сократилось на 118462 человека, или на 38,5 % (табл. 1). С 2000 по 2009 гг. включительно происходил постепенный рост ежегодной численности родившихся, которая к концу указанного периода составила 273469 человек, т.е. она превысила по-

казатель 1992 г., но оказалась ниже, чем в 1991 г. и предшествующие ему годы. В 2010 г. рост численности родившихся приостановился, и даже произошло некоторое её снижение.

Значительную роль в ускорении спада рождаемости в конце 1980-х — начале 1990-х гг. сыграл социально-экономический кризис. Такое быстрое, «сжатое» на коротком периоде времени падение уровня жизни населения, особенно семей с детьми, даже при неизменных моделях потребления привело к неполному удовлетворению имеющей потребности в детях. Домохозяйства с несколькими детьми стали жить заметно хуже домохозяйств без детей [6].

Следовательно, главными факторами, обусловившими сокращение рождаемости в 1990-е гг., были сложности адаптации значительной части семей к изменяющимся условиям жизнедеятельности [4]. При этом в одних случаях происходило откладывание сроков рождения детей, в других — вообще отказ от рождения детей (особенно вторых и последующих) и ускорившаяся трансформация ценностных ориентаций, дальнейшее ослабление потребности в детях, мотивации деторождения, опасение и нежелание попасть в ситуацию, когда происходит снижение жизненных стандартов. Следствием последней установки стало то, что рождение детей все чаще приносится в жертву



Таблица 1

**Динамика численностей родившихся (без мертворожденных)  
в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе (1990–2010 гг.)**

Годы	Все население		Городское население		Сельское население	
	РФ	СФО	РФ	СФО	РФ	СФО
1990	1988858	307952	1386247	206644	602611	101308
1991	1794626	280028	1230516	185143	564110	94885
1992	1587644	243876	1068304	157371	519340	86505
1993	1378983	213411	930530	136843	448453	76568
1994	1408159	216082	960413	141352	447746	74730
1995	1363806	209670	933460	138717	430346	70953
1996	1304638	202023	897898	133683	406740	68340
1997	1259943	194465	870213	128737	389730	65728
1998	1283292	199772	887669	131386	395623	68386
1999	1214689	189490	842640	125029	372049	64461
2000	1266800	198002	886908	131921	379892	66081
2001	1311604	205149	928642	138898	382962	66251
2002	1396967	219860	998056	150224	398911	69636
2003	1477301	229187	1050565	156893	426736	72294
2004	1502477	230510	1074247	158434	428230	72076
2005	1457376	224272	1036870	153753	420506	70519
2006	1479637	226961	1044540	154780	435097	72181
2007	1610122	248932	1120741	167317	489381	81615
2008	1713947	267619	1194820	179880	519127	87739
2009	1761687	273469	1237615	184874	524072	88595
2010	1788948	272171	1263893	184673	525255	87498

стремлению поддерживать и достигать более-менее приемлемого уровня жизни, реализовать себя в различных сферах жизнедеятельности, помимо родительства. Действие этого фактора будет носить, возможно, более долговременный характер, чем адаптация к условиям жизни.

Среди характеристик изучаемого демографического процесса важнейшее место принадлежит повозрастным коэффициентам рождаемости, которые показывают чистую интенсивность рождаемости в конкретной возрастной группе женщин. Динамика повозрастных коэффициентов рождаемости (число детей, родившихся у матерей определенной возрастной группы, на 1000 женщин данной группы) по Российской Федерации и Сибирскому федеральному округу в период с 1990 по 2009 гг. представлена в таблице 2.

По СФО в возрастной группе 15–19 лет коэффициент рождаемости снизился в период с 1990 по 2000 г. с 64,9 до 33,1 ‰ и оставался на этом низком уровне (33,2–33,7 ‰) в последующие пять лет (2001–2005 гг.). Затем показатель стал умеренно возрастать, и в 2009 г. его значение составило 38,8 ‰, которое, однако, было ниже уровня 1990 г. на 40,2 ‰.

В возрастной группе 20–24 лет (группе максимальной плодовитости) снижение уровня рождаемости происходило фактически в течение всего

периода наблюдения, однако наиболее интенсивно этот процесс шел с 1990 по 1999 гг., когда значение показателя уменьшилось в 1,7 раза (с 166,5 до 97,1 ‰). В следующие пять лет (2000–2004 гг.) рождаемость в этой группе стабилизировалась на уровне 100,0–103,5 ‰. В 2005–2006 гг. коэффициент рождаемости снизился до минимальных значений — 93,1–92,5 ‰, после чего незначительно возрос в течение 3 лет, составив в 2009 г. 99,4 ‰.

В возрастной группе 25–29 лет значение коэффициента рождаемости снижалось до 1999 г., когда оно составило 64,8 ‰. В дальнейшем показатель стал возрастать, и к 2009 г. достиг 96,0 ‰, несколько превысив значение 1990 года (93,6 ‰).

В возрастной группе 30–34 лет картина динамических изменений показателя заметно отличалась от таковой в вышеперечисленных возрастных контингентах. В период с 1990 по 1995 гг. значение показателя рождаемости уменьшилось с 50,5 до 28,3 ‰. В последующие десять лет рост показателя происходил в умеренном темпе, но при этом постоянно, и в 2003–2006 гг. стабилизировался на уровне 44,8–45,3 ‰. И, наконец, в следующие три года значение показателя вновь существенно возросло до уровней 54,8–64,6 ‰, то есть значение показателя базового 1990 г. было заметно превышено, особенно в 2008–2009 гг.

В контингенте 35–39 лет характер динамических изменений показателя рождаемости был сходен с изменениями в предыдущей возрастной группе. После двукратного снижения коэффициента рождаемости в период с 1990 по 1996 гг. (с 22,0 до 10,7 ‰) в 1997–2000 гг. он стабилизировался на уровне 11,0–11,7 ‰. В дальнейшем показатель последовательно возрастал, причем в 2007 г. его значение (22,9 ‰) несколько превысило уровень 1990 г., а в 2009 г., когда показатель рождаемости достиг уровня в 28,5 ‰, превышение стало значительным.

В возрастной группе 40–44 лет динамическое изменение уровня рождаемости имело вид симметричной U-образной кривой. То есть в начале периода наблюдения уровень рождаемости составил 5,2 ‰, затем последовало снижение значения показателя, которое стабилизировалось в период 1994–2003 гг. в пределах 2,3–2,6 ‰, в дальнейшем показатель стал увеличиваться и в 2009 г. вернулся к значению базового года, составив 5,1 ‰.

В группе женского населения 45–49 лет отмечался традиционно минимальный уровень рождаемости. В 1990–1994 гг. значение показателя составляло 0,2–0,3 ‰, в последующие годы регистрировался показатель 0,1 ‰ (лишь в 2009 г. показатель составил 0,2 ‰).

Из представленных выше материалов анализа следует, что наиболее выраженные изменения показателя рождаемости (в сторону уменьшения) произошли в группе 15–19 лет и, что особенно важно, в группе 20–24 лет, которая вносит наибольший вклад в общую рождаемость. В то же время в возрастных группах 30–34 и 35–39 лет показатели рождаемости возросли до более высоких уровней, чем те, что наблюдались в начале периода наблюдения. Данный факт, по-видимому, связан с наблюдаемой в последние десятилетия тенденцией к более позднему заключению браков и, соответственно, более позднему рождению детей. Однако вклад указанных возрастных групп в формирование общего показателя рождаемости по-прежнему значительно меньше группы 20–24 лет, следовательно, восполнить дефицит рождений они не могут.

Отдельного разговора заслуживают тенденции в изменении соотношения уровней рождаемости в группах женщин 20–24 и 25–29 лет. Со временем тенденция повышения возраста рождения детей может привести к изменению (перераспределению) ранговых мест указанных групп по интенсивности рождаемости, поскольку разрыв между показателями рождаемости в них постепенно сокращается, и в 2009 г. он составил всего 3,4 ‰. То есть на первое место может выйти возрастная группа 25–29 лет, и это уже произошло в Новосибирской и Омской областях. В Новосибирской области в 2009 г. показатель рождаемости в возрастной группе 25–29 лет составил 95,8 ‰, а в возрастной группе 20–24 года — 87,9 ‰. В Омской области еще в 2007 г. показатель рождаемости в возрастной группе 25–29 лет составил 86,3 ‰, в группе 20–24 лет — 85,9 ‰, причем возникший разрыв между показателями указанных групп с каждым

годом продолжал увеличиваться: в 2009 г. показатель рождаемости в возрастной группе 20–24 года составил 86,9 ‰, в группе 25–29 лет — 93 ‰.

Вышеописанные изменения повозрастной рождаемости могут отчасти свидетельствовать о ставшем более осознанным подходе к рождению детей, стремлению сначала «встать на ноги». Однако, скорее всего, это будет негативно отражаться на уровне рождаемости. Во-первых, сокращается репродуктивный период и уменьшается вероятность рождения последующих детей. Во-вторых, при нынешнем состоянии регулирования деторождения в России, когда среди методов регулирования большое место занимают аборт, велика вероятность того, что откладывание рождения детей приведет к невозможности иметь их. К тому же с возрастом вообще нередко происходит ухудшение состояния здоровья, в т.ч. репродуктивного, что отнюдь не способствует реализации репродуктивных намерений. В-третьих, с возрастом у людей формируется представление об определенном жизненном стандарте, образе жизни, и рождении детей, которое в более молодом возрасте вписывается в этот жизненный стандарт (или люди вообще об этом не задумываются), а в более старшем возрасте может восприниматься как угроза ему или как препятствие к его достижению [2].

На протяжении 20 лет (1990–2009 гг.) суммарный коэффициент рождаемости (СКР) определял суженный характер воспроизводства населения как в СФО, так и по России в целом. Особенно низкие значения суммарного коэффициента рождаемости в СФО отмечались в 1996–2006 гг. (1,22–1,40). После 2006 г. наметилась тенденция к росту рождаемости, обусловленная, по мнению многих авторов, главным образом, демографической волной — вступлением репродуктивный возраст сравнительно многочисленных когорт, родившихся во второй половине 1980-х гг., когда отмечался кратковременный подъем уровня рождаемости. Причем на эту тенденцию, казалось, существенно не повлиял даже разразившийся в конце 2008 г. мировой финансовый кризис. В 2008–2009 гг. суммарный коэффициент рождаемости вырос до значений 1,60–1,64, т.е. фактически вернулся к показателю 1992 г. Но, несмотря на такое повышение СКР, этот уровень все равно недостаточен даже для простого воспроизводства населения (когда значение суммарного коэффициента рождаемости составляет не менее 2,1).

Можно обозначить два основных параметра, которые формируют уровень рождаемости и являются составляющими суммарного коэффициента рождаемости: это величина потребности в детях и полнота ее реализации. Говоря о факторах рождаемости, обычно упоминают какие-либо аспекты жизни общества (уровень доходов, жилищные условия, стабильность, наличие льгот и пособий, социальное обеспечение матерей и т.п.), но всегда следует отдавать себе отчет в том, что все внешние факторы так или иначе влияют именно на две выделенные составляющие.

Таким образом, основными причинами изменения рождаемости как важнейшего компонента естественного движения и воспроизводства населения, в т.ч. изменения возрастной модели рождаемости, являются трансформация брачного поведения молодежи, более позднее вступление в брак, откладывание или отказ от регистрации брака, а также репродуктивные намерения (установки). Более позднее вступление в брак определяет и более позднее появление на свет первого ребенка. А если создают семьи, то ограничение числа детей в семье одним, максимум — двумя детьми зачастую объясняют неудовлетворительными условиями жизни семей (качество жизни). Отказ от рождения детей как из-за объективных жизненных трудностей, так и в связи с повышением уровня притязаний, все чаще объясняется снижением ценности детей по сравнению с другими жизненными целями и ценностями (обучение, работа, т.е. построение карьеры, стремление к самореализации).

Заведующий кафедрой социологии семьи и демографии МГУ А.И. Антонов подчёркивал, что в предстоящие десятилетия (если не произойдет небывалое и не начнется специальная политика по подъему уровня потребности семьи в детях) следует ожидать сохранение наблюдающихся темпов ослабления потребности в детях и репродуктивных установок [1]. Поэтому больше половины населения к 2025 г. будет испытывать потребность в *однодетной* модели семьи. К концу третьей декады XXI века произойдет, таким образом, отмирание потребности в двух детях как нормы поведения, и сформируется массовая потребность в однодетности.

Мы считаем (как и многие социологи, демографы), что в России основными принципами семейной демографической политики должны стать:

- стимулирование рождаемости;
- обеспечение гарантий доходов;
- преодоление бедности;
- регулирование рынка труда в интересах семей;
- политика в отношении женщин («гендерный консенсус» и т.д.);
- укрепление семьи.

#### Сведения об авторах

**Лещенко Ярослав Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией системных исследований общественного здоровья Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-75-67; e-mail: lsioz@mail.ru)

Наиболее радикальный и национально ориентированный путь противостояния депопуляции (но и самый трудный) — *преодоление кризиса семьи и малолетности*, увеличение числа семей с тремя — четырьмя детьми. При этом важнейшей задачей в культурно-просветительской области является перестройка и резкое усиление деятельности СМИ (особенно телевидения, кинематографии), учреждений культуры, образовательно-воспитательных учреждений по пропаганде семейной жизни с несколькими детьми как приоритетной жизненной ценности. Семья и дети должны стать престижными атрибутами жизненного успеха.

То есть, если ставить целью выход из демографического кризиса за счет повышения рождаемости, следует учитывать, что необходима разработка такого комплекса мер, которые не только повышали бы полноту реализации существующей потребности в детях, но и воспитывали бы новые поколения, ориентированные на рождение 2—3 и более детей, «прививали» им нормы среднедетности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов А.И. Демографическое будущее России: депопуляция навсегда? // СОЦИС. — 1999. — № 3. — С. 80—87.
2. Архангельский В.Н. Факторы рождаемости — М.: ТЕИС, 2006. — 399 с.
3. Вишневский А. Сбережение народа или депопуляция России? — М., 2010. — 86 с.
4. Демографическая политика в России: от размышлений к действию / Архангельский В.Н., Иванова А.Е. [и др.]; рук. В.В. Елизаров. — М., 2008. — 41 с.
5. Демографический фактор в социально-экономическом развитии региона (на примере Пермской области) / Под ред. д.э.н., проф. В.А. Ионцева. — М.: ТЕИС, 2004. — 256 с.
6. Рыбаковский Л.А. Программа действий по улучшению демографической ситуации: Реализация Концепции демографического развития Российской Федерации на период до 2015 года. — М.: МАКС Пресс, 2006. — 168 с.

О.В. Мельникова, Е.А. Вершинин, В.М. Корзун, Е.А. Сидорова, Е.И. Андаев

**ОСОБЕННОСТИ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ г. ИРКУТСКА****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)**

*Жители г. Иркутска заражаются клещевым энцефалитом (КЭ) преимущественно на территории Прибайкалья (Иркутская область и Республика Бурятия). Природные очаги КЭ на этой обширной территории достаточно разнообразны. В данной работе рассматриваются различия по некоторым параметрам структуры заболеваемости при заражении на разных участках этой территории.*

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит (КЭ), случаи заболевания КЭ, тяжелые формы

**PECULIARITIES OF TERRITORIAL DISTRIBUTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS  
MORBIDITY WITHIN IRKUTSK RESIDENTS**

O.V. Melnikova, E.A. Vershinin, V.M. Korzun, E.A. Sidorova, E.I. Andaev

*Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk*

*Irkutsk residents are infected with tick-borne encephalitis (TBE) mainly in Pribaykalie (Irkutsk region and Buryat Republic). TBE foci are rather various on this territory. Differences in some parameters of morbidity structure at the infection in different areas of this territory are reviewed in this article.*

**Key words:** tick-borne encephalitis (TBE), TBE-morbidity, grave forms

С конца прошлого века в Восточной Сибири стала отмечаться высокая доля городского населения в региональной структуре заболеваемости инфекциями, передаваемыми клещами. При этом болеют люди всех возрастов, как правило, профессионально не связанные с природными очагами этих болезней. За некоторыми исключениями (Беларусь [8], Забайкальский край [4]) подобная ситуация наблюдается по всему ареалу вируса КЭ. В Иркутской области уже с 1974 по 1992 гг. основная масса (80 %) больных КЭ приходилась на жителей областного центра (48 %) и городских жителей Зиминского, Черемховского, Усольского и Ангарского р-нов [11]. В то же время география контактов горожан с переносчиком вируса КЭ достаточно разнообразна. Неодинаковость структуры заболеваемости в разных ландшафтно-географических и административных районах области констатировалась на всем протяжении изучения этой проблемы в регионе [2, 7, 9]. В настоящей работе мы проанализировали зависимость структуры заболеваемости КЭ жителей г. Иркутска от места их заражения.

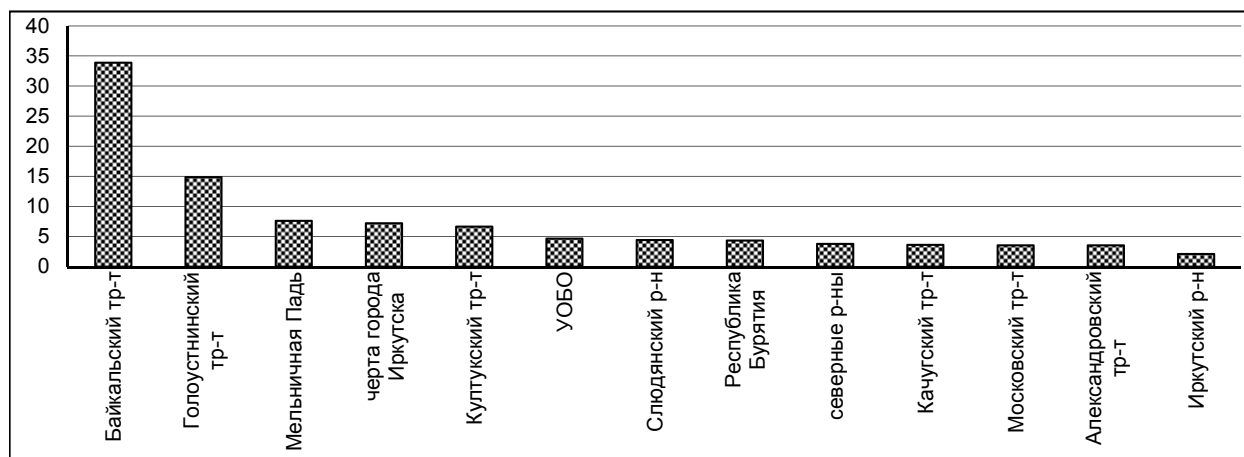
**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

В работе использованы материалы Управления Роспотребнадзора по Иркутской области о случаях заболеваний КЭ в г. Иркутске за последние 16 лет (1995 – 2010 гг., всего 1336 случаев). При анализе данных мы предполагали, что случай заболевания КЭ, зафиксированный в карте данного больного, связан с указанным им в анамнезе местом нападения клеща. Статистическую обработку данных проводили стандартными методами [10] с применением программного приложения Microsoft Excel.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

За исключением нескольких случаев, иркутяне заражались вирусом КЭ в Прибайкалье, на территории, географически ограниченной с севера на юг 56°51' и 51°18' с.ш., а с запада на восток — 97°40' и 110°18' в.д. На этой территории мы выделили следующие условные районы и направления: Александровский, Байкальский, Голоустненский, Качутский, Култукский, Московский тракты и дорога в Мельничную Падь, г. Иркутск, Иркутский р-н (некоторые населенные пункты, не укладывающиеся в вышеуказанные направления: Плишкино, Бургаз, Никольск, Большие Коты), Слюдянский район Иркутской области, Усть-Ордынский Бурятский округ (УОБО), северные районы области (Бодайбинский, Братский, Жигаловский, Заларинский, Зиминский, Куйтунский, Нижнеудинский, Тайшетский, Тулунский, Усть-Удинский) и Республика Бурятия. Относительное количество иркутян, заразившихся КЭ на этих территориях неодинаково, что отчетливо видно на гистограмме (рис. 1).

Треть (33,9 ± 1,34 %) всех заболевших КЭ жителей г. Иркутска связывают свое инфицирование с Байкальским трактом — 70-километровой трассой, проходящей на юго-восток от Иркутска до п. Листвянка на о. Байкал, вдоль которой расположено большое количество рекреационных зон. Такой высокий процент заражений на этом участке отмечается уже не первое десятилетие [3, 11], причем, по нашим данным, более двух третей из них (69,9 ± 0,12 %) происходит на расстоянии не далее 35 км от областного центра. Значительная доля (14,9 ± 1,01 %) приходится на расположенное чуть восточнее Голоустненское направление (в основном — от п. Пивовариха до п. Горячий



**Рис. 1.** Распределение мест заражения клещевым энцефалитом жителей г. Иркутска в 1995–2010 гг.: по оси абсцисс – территории предполагаемого заражения; по оси ординат – процент заразившихся на данной территории от общего числа заболевших по г. Иркутску.

**Таблица 1**  
**Структура заболеваемости клещевым энцефалитом в г. Иркутске в зависимости от места заражения**

Места заражения	Всего заболевших		Средний возраст (лет)	Мужчин (%)	Незнатое население (%)	Тяжелые формы (%)	Длительность инкубационного периода (дни)	Пик нападения клещей	Пик случаев заболеваний
	абс.	%							
Александровский тр-т	44	3,5 ± 0,52	31,1 ± 3,07	72,7 ± 6,71	36,4 ± 7,25	31,8 ± 7,36	9,3 ± 0,94	22–23,05	2,06
Байкальский тр-т	424	33,9 ± 1,34	35,2 ± 0,97	67,5 ± 2,28	31,1 ± 2,25	39,4 ± 2,37	11,1 ± 0,43	24,05	7,06
Голоустненский тр-т	186	14,9 ± 1,00	38,1 ± 1,45	62,9 ± 3,54	39,2 ± 3,58	38,2 ± 3,56	10,3 ± 0,70	22–23,05	4–5,06
Черта г. Иркутска	90	7,2 ± 0,73	26,5 ± 2,22	72,2 ± 4,72	23,3 ± 4,46	28,9 ± 4,78	9,2 ± 0,96	16–17,05	28,05
Иркутский р-н	26	2,1 ± 0,40	37,0 ± 4,15	76,9 ± 8,26	42,3 ± 9,69	42,3 ± 9,69	12,4 ± 1,8	2,06	15,06
Качугский тр-т	45	3,6 ± 0,53	38,0 ± 2,46	66,7 ± 7,03	31,1 ± 6,90	35,6 ± 7,14	10,1 ± 1,13	2,06	14,06
Култукский тр-т	83	6,6 ± 0,70	34,4 ± 2,02	75,9 ± 4,70	30,1 ± 5,04	22,9 ± 4,61	10,3 ± 0,81	28–29,05	13–14,06
Мельничная Падь	95	7,6 ± 0,75	36,6 ± 1,93	54,7 ± 5,11	33,7 ± 4,85	24,2 ± 4,39	12,0 ± 1,20	14–15,05	1,06
Московский тр-т	44	3,5 ± 0,52	29,1 ± 2,86	59,1 ± 7,41	13,6 ± 5,17	22,2 ± 6,20	13,2 ± 1,27	24–25,05	16–17,06
Слюдянский р-н	55	4,4 ± 0,58	33,0 ± 2,15	67,3 ± 6,33	12,7 ± 4,49	34,6 ± 6,41	11,1 ± 1,01	9,06	23,06
Северные р-ны	47	3,8 ± 0,54	31,7 ± 2,37	83,0 ± 5,48	27,7 ± 6,52	46,8 ± 7,28	11,1 ± 1,83	26–27,05	10,06
УОБО	58	4,6 ± 0,59	24,5 ± 2,19	70,7 ± 5,98	22,4 ± 5,48	27,3 ± 5,85	8,0 ± 0,76	3,06	13,06
Республика Бурятия	54	4,3 ± 0,57	31,6 ± 2,37	72,2 ± 6,10	18,5 ± 5,29	46,3 ± 6,79	14,4 ± 1,31	29,05	19,06
<b>В целом</b>	<b>1251</b>	<b>100</b>	<b>34,0 ± 0,55</b>	<b>67,7 ± 1,32</b>	<b>29,8 ± 1,29</b>	<b>35,8 ± 1,33</b>	<b>10,9 ± 0,26</b>	<b>27,05</b>	<b>11,06</b>

Ключ). Мельничную Падь (к югу от Иркутска) и черту самого областного центра (парки, скверы и кладбища) указывают в качестве места нападения клещей более чем по 7 % заболевших. В лесных массивах, окружающих деревни и дачные поселки, расположенные вдоль Култукского тракта и железнодорожной линии Иркутск – Слюдянка (на юго-восток до ст. Глубокая), отметили присасывание клещей за анализируемый период 6,6 ± 0,70 % больных КЭ. С другими вышеперечисленными территориями связывают свое заболевание 2,1 до 4,6 % пострадавших (табл. 1).

Основной путь заражения – трансмиссивный. Но если В.А. Борисов с соавт. [6], рассмотрев 4214 случаев КЭ, зарегистрированных в Иркутской об-

ласти с 1974 по 2001 гг., констатировали отсутствие алиментарного пути передачи, то в проанализированном нами материале имеется информация о пяти случаях вероятного инфицирования через сырое козье молоко: на Байкальском (2) и Московском (1) трактах, в Зиминском р-не (1) и в г. Иркутске (1). Кроме того, факт присасывания клеща отрицают 4,56 ± 0,59 % заболевших, часть из которых, вместе с тем, отрицают и посещение леса. И если заболевание людей, побывавших в очаге КЭ, но не заметивших факта присасывания, можно объяснить нападением самцов или нимф иксодовых клещей, то те, кто не посещал лес, вполне могли заразиться, употребляя в пищу сырое молоко. Между тем более чем у половины (54,3 ± 5,53 %) людей,



отрицающих присасывание клеща, наблюдается тяжелое течение болезни.

Преобладание среди больных КЭ лиц мужского пола отмечается в различных регионах РФ [5, 6, 13]. Исключение составляет Пермский край, где распределение заболеваемости среди мужчин и женщин в современных условиях не имеет достоверных различий [14]. В рассмотренной нами выборке доля лиц мужского пола в среднем составила  $67,7 \pm 1,32\%$ . При этом самое небольшое различие наблюдалось в районе Мельничной Пади ( $54,7 \pm 5,11\%$  мужчин), а по северным районам количество пострадавших мужчин составило  $82,98 \pm 5,48\%$  и статистически значимо превышало этот показатель по всем прочим местам заражения (табл. 1).

Средний возраст заболевших —  $34,0 \pm 0,55$  года. Самым маленьким пациентам не исполнилось и года, а возраст самого старшего — 83. Статистически достоверно моложе по сравнению со средним возрастом анализируемой популяции оказались лица, заразившиеся в пределах г. Иркутска и в УОБО ( $26,5 \pm 2,22$  и  $24,52 \pm 2,19$  лет соответственно) (табл. 1). Возрастная группа 50 лет и старше составила почти четверть всей выборки ( $24,2 \pm 1,17\%$ ) и на половине из территорий (Александровский, Байкальский, Голоустненский, Московский тракты, Мельничная Падь и Иркутский район) занимала первое место по количеству больных КЭ. На этих территориях расположена большая часть садоводств, где люди старше 50 проводят много времени. Группа детей от 0 до 6 лет в целом по выборке составила  $6,4 \pm 0,67\%$ , при этом существенно больше маленьких детей заражалось КЭ в черте г. Иркутска ( $15,6 \pm 3,82\%$ ) и в УОБО ( $19,3 \pm 5,23\%$ ) ( $p < 0,05$  в обоих случаях по сравнению с общей средней) (табл. 2). Такое явление можно объяснить

недостаточной настороженностью родителей в отношении опасности нападения клеща в городе и в лесостепных районах. Подростки от 15 до 19 лет дали  $7,6 \pm 0,72\%$  случаев заболеваний по г. Иркутску; доля пострадавших среди остальных возрастных групп приблизительно одинаковая: от  $14,7 \pm 0,97\%$  до  $16,5 \pm 1,02\%$ . Следует отметить, что в черте г. Иркутска относительное количество больных КЭ детей от 7 до 14 лет выше, чем в целом по выборке:  $25,6 \pm 4,60\%$  против  $14,7 \pm 0,97\%$  ( $p < 0,05$ ). Молодые люди 20–29 лет чаще заражались в УОБО:  $35,1 \pm 6,32\%$  против  $16,5 \pm 1,02\%$  ( $p < 0,01$ ). По частоте встречаемости переболевших тяжелыми формами разницы между возрастными группами не наблюдается, за исключением детей до 6 лет, которые, по счастью, переносят болезнь, в основном, легче ( $p < 0,05$ ).

Многолетняя динамика случаев заболеваний по разным участкам за 16 лет в основном совпадала с общей, отличаясь по пикам на 1–2 года в ту или другую сторону. Например, максимальное количество людей, заразившихся на Александровском тракте и в районе Мельничной Пади, было в 1998 г., на Байкальском, Голоустненском, Култукском и Московском трактах — в 1999 г., в г. Иркутске и УОБО — в 2000 г. График случаев заболеваний КЭ по УОБО отличается от общего по Иркутской области подъемом с 2007 по 2010 гг. (рис. 2). Пик заболеваемости оказался растянутым на 2–3 года в северных районах (1999–2000 гг.), в местностях, прилегающих к Качутскому тракту (1999–2001 гг.) и Слюдянском р-не (2000–2002 гг.). Иная картина наблюдалась по заразившимся на территории Бурятии (рис. 2), зато она совпадала с общей кривой заболеваемости КЭ по Республике Бурятия, согласно официальным статистическим данным.

**Таблица 2**  
**Распределение больных клещевым энцефалитом по возрастным группам в зависимости от места заражения**

Территории	Возрастные группы						
	0–6 лет	7–14 лет	15–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50 лет и старше
Александровский тр-т	$13,6 \pm 5,17$	$15,9 \pm 5,51$	$9,1 \pm 4,33$	$9,1 \pm 4,33$	$13,6 \pm 5,17$	$13,6 \pm 5,17$	$25,0 \pm 6,53$
Байкальский тр-т	$5,7 \pm 1,12$	$14,4 \pm 1,70$	$8,5 \pm 1,35$	$14,2 \pm 1,69$	$14,2 \pm 1,69$	$13,7 \pm 1,67$	$29,5 \pm 2,21$
Голоустненский тр-т	$3,2 \pm 1,30$	$10,3 \pm 2,23$	$4,9 \pm 1,58$	$14,6 \pm 2,59$	$16,2 \pm 2,71$	$23,2 \pm 3,11$	$27,6 \pm 3,29$
г. Иркутск	$15,6 \pm 3,82$	$25,6 \pm 4,60$	$12,2 \pm 3,45$	$11,1 \pm 3,31$	$7,8 \pm 2,82$	$6,7 \pm 2,63$	$21,1 \pm 4,30$
Иркутский р-н	$3,8 \pm 3,77$	$7,7 \pm 5,23$	$19,2 \pm 7,23$	$11,5 \pm 6,27$	$11,5 \pm 6,27$	$11,5 \pm 6,2$	$34,6 \pm 9,33$
Качугский тр-т	$4,4 \pm 3,07$	$11,1 \pm 4,68$	$2,2 \pm 2,20$	$6,7 \pm 3,72$	$28,9 \pm 6,76$	$24,4 \pm 6,41$	$22,2 \pm 6,20$
Култукский тр-т	$4,8 \pm 2,35$	$14,5 \pm 3,86$	$8,4 \pm 3,05$	$16,9 \pm 4,11$	$12,0 \pm 3,57$	$24,1 \pm 4,69$	$19,3 \pm 4,33$
Мельничная Падь	$5,3 \pm 2,29$	$12,6 \pm 3,41$	$3,2 \pm 1,79$	$15,8 \pm 3,74$	$16,8 \pm 3,84$	$16,8 \pm 3,84$	$29,5 \pm 4,68$
Московский тр-т	$11,4 \pm 4,78$	$15,9 \pm 5,51$	$11,4 \pm 4,78$	$13,6 \pm 5,17$	$20,5 \pm 6,08$	$4,5 \pm 3,14$	$22,7 \pm 6,32$
Слюдянский р-н	$1,8 \pm 1,80$	$9,1 \pm 3,88$	$10,9 \pm 4,20$	$25,5 \pm 5,87$	$23,6 \pm 5,73$	$10,9 \pm 4,20$	$18,2 \pm 5,20$
Северные р-ны	$2,1 \pm 2,10$	$14,9 \pm 5,19$	$8,5 \pm 4,07$	$23,4 \pm 6,18$	$21,3 \pm 5,97$	$14,9 \pm 5,19$	$14,9 \pm 5,19$
УОБО	$19,3 \pm 5,23$	$12,3 \pm 4,35$	$3,5 \pm 2,44$	$35,1 \pm 6,32$	$10,5 \pm 4,06$	$10,5 \pm 4,06$	$8,8 \pm 3,75$
Республика Бурятия	$3,7 \pm 2,57$	$14,8 \pm 4,83$	$7,4 \pm 3,56$	$25,9 \pm 5,96$	$14,8 \pm 4,83$	$18,5 \pm 5,27$	$14,8 \pm 4,83$
<b>По всем территориям</b>	<b><math>6,4 \pm 0,67</math></b>	<b><math>14,7 \pm 0,97</math></b>	<b><math>7,6 \pm 0,72</math></b>	<b><math>16,5 \pm 1,02</math></b>	<b><math>15,1 \pm 0,98</math></b>	<b><math>15,5 \pm 0,99</math></b>	<b><math>24,2 \pm 1,17</math></b>



**Рис. 2.** Динамика частоты заболеваний КЭ, регистрируемых в г. Иркутске, по территории Иркутской области в целом, УОБО и Республики Бурятия: по оси абсцисс — годы; по оси ординат — процент заболевших в данный год от общего числа больных.

Продолжительность инкубационного периода колебалась от 0 до 65 суток. В среднем по всем территориям он составил  $10,9 \pm 0,26$  суток, но у заразившихся в УОБО статистически достоверно оказался почти на трое суток короче (табл. 1).

Замечено, что на территории Прибайкалья основная доля клинических проявлений приходится на легкие и средне-тяжелые формы, тогда как процент тяжелых форм относительно невелик [7]. В анализируемой нами совокупности лихорадочная форма болезни составила  $64,4 \pm 1,33\%$ , менингеальная —  $30,5 \pm 1,28\%$ , очаговые —  $5,3 \pm 0,62\%$ . Двухволновое течение наблюдалось в  $1,7 \pm 0,36\%$  случаев. Соотношение клинических форм различается в зависимости от места инфицирования, и по доле тяжелых форм (менингеальная + очаговые) выделяются три группы территорий: с низким (менее 30 % больных тяжелыми формами от общего числа заболевших), средним (от 30 до 40 %) и высоким (более 40 %) их относительным количеством. В первую группу входят Московский и Култукский тракты, Мельничная падь, УОБО и г. Иркутск; во вторую — Александровский, Байкальский, Голоустненский и Качутский тракты, а также Слюдянский район. Наибольший процент тяжелых форм среди исследуемых случаев наблюдается после присасывания клеща на территории Бурятии, в северных районах Иркутской области и некоторых населенных пунктах Иркутского района, расположенных вне выделенных направлений (табл. 1). Полученные нами результаты по Московскому, Качутскому и Байкальскому трактам достаточно сильно отличаются от представленных В.А. Борисовым с соавт. [7] с 1974 по 2001 гг. в сторону снижения доли тяжелых форм, что укладывается в отмеченную в Иркутской области тенденцию [3, 12].

Первые случаи нападения клещей происходят обычно в конце апреля, экстремально ранний за анализируемый период зафиксирован 28 марта 1997 г. на территории Республики Бурятия. В июле — августе случаи нападения клещей и заболеваний немногочисленны. Самая поздняя дата

присасывания клеща, вызвавшего заболевание КЭ, — 10 сентября 2010 г. на Байкальском тракте. Пик «покусов» в среднем приходится на 3-ю декаду мая, пик случаев заболеваний — на 2-ю декаду июня. Наибольшее относительное количество тяжелых форм ( $40,8 \pm 3,02\%$ ) приходится также на 2-ю декаду июня ( $P < 0,05$ ). Случаи присасывания клещей и заболеваний начинаются в районе Мельничной пади и в г. Иркутске, а заканчивается в Слюдянском районе, где все фенологические явления, по сравнению с Иркутском, запаздывают на 2–3 недели (табл. 1).

Проблема клещевого энцефалита (КЭ) должна рассматриваться как комплексная, характеризующаяся сложным взаимодействием между биологией клеща и социоэкономическими условиями. Влияние социальных факторов в качестве одной из причин роста заболеваемости КЭ отмечают исследователи как на территории России [13], так и в Европе [15, 16]. Е.И. Болотин [1] обратил внимание на то, что в конце 1990-х гг. в южных регионах Приморского края причиной роста заболеваемости явились резко ухудшившиеся социальные условия, приведшие к увеличению контактов городского населения с клещами. В северной части края, где доминирует сельское население, и уклад жизни остался прежним, многолетняя динамика заболеваемости определяется, в основном, естественными колебаниями численности переносчиков и их зараженности возбудителем КЭ.

Всплеск заболеваемости КЭ в 90-е годы XX века в Иркутске совпал с тяжелой экономической ситуацией в стране. Более пятой части ( $21,6 \pm 1,42\%$ ) приводимых в историях болезней обстоятельств, при которых происходило заражение в эти годы — сбор дикоросов. Эта цифра явно занижена, поскольку подобного рода сведения имеются отнюдь не по каждому случаю заражения. С 2001 г., когда заболеваемость КЭ резко пошла на спад, при сходных обстоятельствах подвергалось нападениям клещей лишь  $6,5 \pm 1,11\%$  заболевших. Дополнительным социальным фактором, вносящим свой вклад в за-

болеваемость КЭ, является низкий уровень жизни пенсионеров и безработица. В нашем исследовании почти треть ( $29,8 \pm 1,29\%$ ) от числа заболевших — это незанятое население. Среди заразившихся на достаточно отдаленных от Иркутска территориях (Республика Бурятия и граничащий с ней Слюдянский район Иркутской области) процент незанятого населения достоверно ниже, чем в среднем по выборке ( $18,5 \pm 5,29$  и  $12,7 \pm 4,49$  соответственно). Средний возраст неработающих по анализируемой выборке — 35,2 года, пенсионеров и инвалидов — 63,1. По половому составу среди неработающих преобладают мужчины ( $71,6 \pm 2,92\%$ ), в подгруппе пенсионеров, составляющих  $12,6 \pm 0,91\%$  от всех заболевших КЭ за исследуемый период, мужчин и женщин почти поровну ( $50,6 \pm 3,86$  и  $49,4 \pm 3,86\%$  соответственно). Доля тяжелых форм среди незанятого населения достоверно выше, чем у всех остальных заболевших ( $39,1 \pm 2,42$  против  $33,2 \pm 1,54\%$ ;  $p < 0,05$ ).

### ВЫВОДЫ

1. Вклад отдельных территорий, на которых происходит заражение жителей Иркутска вирусом КЭ, в общий уровень заболеваемости по городу неодинаков. Почти половина заболевших встречается с инфицированными клещами в местностях, прилегающих к Байкальскому и Голоустненскому трактам.

2. Соотношение клинических форм КЭ в зависимости от места нападения клещей на людей различается. Наибольшее относительное количество тяжелых форм наблюдается при заражении в Республике Бурятия, северных районах Иркутской области и некоторых населенных пунктах Иркутского района.

3. Большое количество детей до 14 лет подвергается нападению зараженных клещей непосредственно в черте областного центра.

4. Более чем у половины больных КЭ, отрицающих присасывание клеща, наблюдается тяжелое течение болезни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Болотин Е.И. Медико-географическая оценка территории Приморского края относительно клещевого энцефалита с некоторыми замечаниями о структурной организации очагов данной инфекции // Паразитология. — 2000. — Т. 34, Вып. 6. — С. 371—379.
2. Данчинова Г.А., Наумов Р.Л., Лопин В.В. Многолетние изменения заболеваемости населения клещевым энцефалитом в Иркутской области // Мед. паразитология и паразит. болезни. — 1989. — № 1. — С. 62—65.
3. Изменения в структуре заболеваемости клещевым энцефалитом населения Иркутской области в 1993—2003 гг. / И.Г. Чумаченко, А.А. Логиновская, О.Л. Богомазова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — № 1, Т. 3. — С. 170—173.
4. Клещевой энцефалит в Забайкальском крае и молекулярно-биологическая характеристика

возбудителя / Е.И. Андаев, Е.А. Сидорова, Т.И. Борисова [и др.] // Современные аспекты природной очаговости болезней: Матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1—2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. — С. 60—61.

5. Клещевой энцефалит в Ярославской области: эпидемиологические аспекты, профилактика / Т.А. Дружинина, В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова [и др.] // Эпид. и инф. болезни. — 2002. — № 5. — С. 13—16.

6. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Иркутской области / В.А. Борисов, К.А. Аитов, И.В. Малов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002а. — Т. 2, № 4. — С. 39—41.

7. Клинические формы клещевого энцефалита в зависимости от инфицированности в различных регионах Иркутской области / В.А. Борисов, К.А. Аитов, И.В. Малов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 92—95.

8. Корзан А.И., Протас И.И. Отдельные вопросы эпидемиологии, клиники центрально-европейского (западного) клещевого энцефалита в Брестской области Республики Беларусь // Мед. паразитология и паразит. болезни. — 2004. — № 2. — С. 14—19.

9. Мейерова Р.А. К вопросу о клинической структуре заболеваемости клещевым энцефалитом в некоторых районах Иркутской области // Труды ИркНИИЭМ. — Вып. 7. — Иркутск, 1962. — С. 58—67.

10. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика; изд. 3-е, испр. — Минск: Вышэйш. школа, 1973. — 320 с.

11. Современные особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в Иркутской области / О.З. Горин, Т.К. Малых, А.Ф. Ковшаров, Ю.П. Осодоев // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. — Иркутск, 1992. — С. 33—43.

12. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в разных регионах Восточной Сибири / В.А. Борисов, В.И. Злобин, К.А. Аитов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2002б. — Т. 2, № 4. — С. 42—43.

13. Утенкова Е.О., Любезнова О.Н. Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита на севере Волго-Вятского региона // Современные аспекты природной очаговости болезней: Матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1—2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. — 228 с.

14. Эпидемиологическая эффективность акарицидных обработок при клещевом энцефалите / И.В. Фельдблюм, М.Ю. Девятков, Е.В. Касьяненко, И.А. Окунева // Современные аспекты природ-

ной очаговости болезней: Матер. Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 90-летию ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природноочаговых инфекций» Роспотребнадзора (1–2 ноября 2011 г., Омск) / Отв. ред. Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2011. — 228 с.

15. Godfrey E.R., Randolph S.E. Economic downturn results in tick-borne disease upsurge // *Parasit. Vectors*. — 2011. — N 4. — P. 35.

16. Süss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond — the epidemiological situation as of 2007 // *Eurosurveillance*. — 2008. — Vol.13, Iss. 26.

*Авторы искренне благодарны сотрудникам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» А.М. Антоновой, В.М. Кривошеину и И.Г. Чумаченко за любезное предоставление разработок по заболеваемости КЭ в г. Иркутске.*

#### Сведения об авторах

**Мельникова Ольга Витальевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории природноочаговых инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-40; факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Вершинин Евгений Александрович** – кандидат биологических наук, научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Корзун Владимир Михайлович** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник зоолого-паразитологического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Сидорова Елена Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории природноочаговых инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Андаев Евгений Иванович** – доктор медицинских наук, заместитель директора общим вопросам и организационно-методической работе, зав. лабораторией природноочаговых вирусных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

Н.М. Мещакова, В.С. Рукавишников

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ФАКТОР РИСКА У РАБОТНИКОВ ПРОИЗВОДСТВА СУЛЬФАТНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ***Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)*

*Изучено функциональное состояние респираторной системы у работников производства сульфатной целлюлозы, испытывающих воздействие вредных химических веществ – метилсернистых соединений (МСС), хлора и хлора диоксида, пыли извести и аэрозоля щёлочи. Установлено, что у практически здоровых работников, испытывающих воздействие химического фактора, наблюдается значительная частота нарушений функции внешнего дыхания, возрастающая по мере увеличения профессионального стажа и проявляющаяся в умеренном снижении основных показателей лёгочной вентиляции. Существенное влияние на функциональное состояние респираторной системы оказывает фактор курения, усугубляющий влияние химического фактора.*

**Ключевые слова:** работники производства сульфатной целлюлозы, респираторная функция, фактор курения

**DISORDER OF FUNCTIONAL STATE OF RESPIRATORY SYSTEM AS A RISK FACTOR IN EMPLOYEES OF SULFATE CELLULOSE PRODUCTION**

N.M. Meshchakova, V.S. Rukavishnikov

*Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk*

*The functional state of respiratory system was studied in the employees of sulfate cellulose production exposed to the harmful chemical substances – methylsulfuric compounds (MSC), chlorine and chlorodioxide, the lime dust and the alkaline aerosol. It was found that the significant disorder prevalence of the external breathing function increasing as the occupational work length increases and manifesting as the moderate decrease in the main indices of the pulmonary ventilation was observed to be in the practically healthy employees exposed to a chemical factor. The significant influence on the functional state of respiratory system may exert the smoking effect factor exaggerating the influence of a chemical factor.*

**Key words:** employees of sulfate cellulose production, respiratory function, smoking factor

Восточная Сибирь является крупнейшим производителем целлюлозы, получение которой основано на использовании приоритетного в мировой практике сульфатного способа. Однако несмотря на технико-экономические преимущества, данный способ получения целлюлозы, связанный с образованием комплекса токсичных соединений, создает предпосылки к формированию неблагоприятных условий труда, способных оказывать негативное влияние на здоровье.

В литературе достаточно полно освещены вопросы гигиены труда в производстве сульфатной целлюлозы [1, 3, 4, 7]. При этом установлено, что ведущим неблагоприятным фактором в данном производстве является загрязнение воздуха рабочей зоны токсическими веществами раздражающего действия – комплексом метилсернистых соединений (МСС) и аэрозолем щелочи – в процессе варки целлюлозы, хлором и хлора диоксидом – при отбелке целлюлозы, пылью извести и аэрозолем щелочи – в процессе регенерации щелока. Указанные вещества относятся к 1 – 4-м классам опасности, средние концентрации их в воздухе рабочей зоны составляют от 2 до 5 ПДК. Сопутствующими неблагоприятными факторами являются нагревающий микроклимат и шум. Степень превышения гигиенических нормативов вредных производственных факторов с учетом их сочетанного действия соответствует категории вредных и опасных условий труда. Уровень риска по степени превышения гигиенических нормативов

оценивается как высокий для всех профессиональных групп, занятых процессами варки, отбелки и сушки целлюлозы, регенерации щелока. Вместе с тем в литературе весьма ограничены сведения, касающиеся влияния этих вредностей на состояние респираторной системы работающих [6, 8, 9].

Исходя из вышеизложенного и учитывая наши данные о высоком уровне заболеваний у работающих со стороны дыхательной системы [5], **целью работы** явилось изучение функционального состояния респираторной системы у работников производства сульфатной целлюлозы, испытывающих воздействие химического фактора.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Объектом исследований являлись работники производств сульфатной целлюлозы Братского и Усть-Илимского ЛПК.

Изучение функционального состояния дыхательной системы проведено у 336 практически здоровых работников основных профессий, подвергающихся преимущественному воздействию химических веществ: метилсернистых соединений (МСС) – в варочно-промыльных цехах (1-я группа), хлора и хлора диоксида – в отбельных цехах (2-я группа), пыли извести и аэрозоля щёлочи – в цехах регенерации щелока (3-я группа). В качестве сопоставимой группы обследованы 103 практически здоровых работника сушильных цехов, не имеющих контакта с химическим фактором (4-я группа).



Оценку функционального состояния дыхательной системы у работающих оценивалось путём проведения спирографии и пневмотахометрии с определением показателей функции внешнего дыхания (ФВД): частоты дыхания в минуту, жизненной ёмкости лёгких (ЖЕЛ), максимальной вентиляции лёгких (МВЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (индекс Тифно-ИТ), максимальной скорости вдоха и выдоха. Полученные данные рассчитывали в % к должным величинам. Для оценки частоты и степени выраженности отклонений показателей ФВД использовали градации отклонений показателей внешнего дыхания от нормы, предложенные Н.Н. Канаевым [2].

Обследованные были преимущественно в возрасте 30 — 49 лет (70,0 — 86,7 %). Большой удельный вес составляли лица со стажем 10 и более лет (32,0 — 6,2 %).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, функциональные сдвиги в системе лёгочной вентиляции проявлялись в снижении должных значений основных показателей ЖЕЛ, МВЛ, ИТ и были выявлены у 31,9 ± 2,4 % обследованных работников, занятых в цехах с химическим фактором и у 22,3 ± 4,1 % лиц сопоставимой группы ( $P < 0,05$ ). У работников всех профессиональных групп степень выраженности отклонений показателей ФВД в основном была умеренной.

Наиболее частыми были изменения со стороны показателя ЖЕЛ, который в целом был снижен у 29,2 % обследованных работников. Характерно, что в цехах с химическим фактором таких лиц было достоверно больше, чем в сопоставимой группе (соответственно, 31,9 ± 2,4 и 22,3 ± 4,1 %;  $p < 0,05$ ), при этом у 11 рабочих этих цехов (5,8 %) степень отклонения показателей ЖЕЛ была значительной (ниже 70 % от должной). Характерно, что у работников сопоставимой группы значительных отклонений показателей ЖЕЛ не наблюдалось.

Значительно реже у обследованных работников наблюдались отклонения со стороны показателей МВЛ и ИТ, характеризующих нарушение бронхиальной проходимости. В целом процент лиц с отклонениями показателя МВЛ в цехах с химическим фактором был достоверно выше, чем в сопоставимой группе (соответственно, 12,9 и 6,7 %;  $P < 0,05$ ). Наибольшая частота этих отклонений наблюдалась у работников варочных и отбельных цехов.

Отклонения со стороны показателя ИТ чаще всего выявлялись у рабочих отбельных цехов (15,0 ± 4,9 %), у рабочих сопоставимой группы отклонений со стороны этого показателя не наблюдалось.

Анализ показателей ФВД в зависимости от профессионального стажа (таблица 2) показал, что у работников варочных и отбельных цехов (1-я и 2-я группы) снижение показателей лёгочной вентиляции наблюдается при стаже работы 10 и более лет, в основном за счёт снижения ЖЕЛ и МВЛ. У работников цехов регенерации щёлока (3-я группа), испытывающих влияние пыли извести и аэрозоля щёлочи, прослеживается лишь тенденция к снижению этих показателей с увеличением стажа работы. У рабочих сушильных цехов не выявлено зависимости показателей функции внешнего дыхания от стажа работы, за исключением показателя МВЛ, который был достоверно выше у высокостажированных работников.

При оценке степени нарушения дыхательной функции (таблица 3) установлено, что у большинства работников были нормальные показатели лёгочной вентиляции. Тем не менее, процент таких лиц в цехах с химическим фактором был существенно меньше, чем в сопоставимой группе (соответственно, 63,8 ± 2,9 и 84,4 ± 3,5 %;  $p < 0,001$ ).

Различные типы нарушений лёгочной вентиляции выявлены у 36,1 ± 2,9 % рабочих, занятых в цехах с химическим фактором, и у 15,5 ± 3,5 % лиц сопоставимой группы ( $p < 0,001$ ). Наиболее часто нарушения дыхательной функции отмечались у рабочих варочно-промывных цехов.

Таблица 1  
Частота и степень выраженности отклонений показателей ФВД у обследованных работников (%)

Группы	ЖЕЛ				МВЛ				ИТ			
	условная норма (90–85)	отклонения			условная норма (85–75)	отклонения			условная норма (70–65)	отклонения		
		умеренные (84–70)	значительные (69–50)	Всего		умеренные (74–55)	значительные (54–35)	Всего		умеренные (64–55)	значительные (54–40)	Всего
1 (n = 93)	68,9	25,7	5,8	31,6 ± 3,9	84,5	12,5	2,94	15,4 ± 3,0*	91,9	5,14	2,94	8,08 ± 2,3
2 (n = 39)	73,5	20,7	5,6	26,1 ± 4,7	86,7	13,2	–	13,2 ± 4,6	84,9	13,2	1,8	15,0 ± 4,9
3 (n = 47)	63,5	33,7	2,7	36,4 ± 5,5*	91,8	8,1	–	8,1 ± 3,1	95,9	4,0	–	–
Всего в цехах с химическим фактором (n = 179)	68,0	27,0	4,9	31,9 ± 2,4*	87,0	11,4	1,5	12,9 ± 2,0*	91,6	6,5	1,9	8,4 ± 1,7
4 (n = 80)	77,6	22,3	–	22,3 ± 4,1	93,2	5,8	0,97	6,77 ± 2,4	100,0	–	–	–

Примечание: \* – достоверность различий с показателями работников сушильных цехов.

**Таблица 2**  
**Показатели ФВД у обследованных работников в зависимости от профессионального стажа**  
**(средние величины в % к должным)**

Группы	Показатели ФВД	Стаж работы (лет)			Всего
		1–4	5–9	10 и >	
1–2	ЖЕЛ	101,2 ± 2,3	95,1 ± 3,5	91,0 ± 1,7*	95,1 ± 1,3
	МВЛ	110,9 ± 3,6	110,0 ± 4,0	100,4 ± 2,5*,**	106,3 ± 2,1
	ИТ	82,6 ± 0,95	81,1 ± 1,2	80,4 ± 1,0	81,3 ± 0,7
	<i>n</i>	59	62	68	189
3	ЖЕЛ	92,7 ± 2,5	90,8 ± 3,3	84,0 ± 4,5	89,6 ± 1,3
	МВЛ	103,8 ± 4,2	104,9 ± 4,1	100,9 ± 4,9	103,2 ± 2,4
	ИТ	83,0 ± 1,1	80,8 ± 2,7	83,0 ± 3,3	82,5 ± 0,8
	<i>n</i>	44	16	14	74
Итого	ЖЕЛ	97,0 ± 1,4	95,0 ± 2,1	89,1 ± 1,5*,**	93,2 ± 1,2
	МВЛ	108,4 ± 3,4	106,3 ± 3,8	100,0 ± 2,2*	105,0 ± 1,8
	ИТ	83,1 ± 0,7	81,06 ± 1,0	80,9 ± 1,12*	81,7 ± 0,5
	<i>n</i>	103	78	82	263
4	ЖЕЛ	91,3 ± 1,7	95,8 ± 2,6	94,6 ± 1,9	93,8 ± 1,4
	МВЛ	97,3 ± 3,0	111,9 ± 4,8*	113,8 ± 4,4*	107,5 ± 3,1
	ИТ	84,3 ± 2,1	85,2 ± 1,7	84,6 ± 1,3	84,1 ± 0,6
	<i>n</i>	32	35	36	103

**Примечание:** \* – достоверность различий со стажевой группой 1–4 года; \*\* – достоверность различий со стажевой группой 5–9 лет.

**Таблица 3**  
**Частота различных типов нарушения лёгочной вентиляции у обследованных работников**  
**(% от числа обследованных)**

Группы	Нормальные показатели ФВД	Типы нарушения лёгочной вентиляции			
		рестриктивный	обструктивный	смешанный	всего нарушений
1	61,1 ± 4,1*	19,8 ± 3,4*	8,8 ± 2,4*	10,2 ± 2,5*	38,9 ± 4,1*,**
2	69,8 ± 6,3*	13,2 ± 4,6	9,4 ± 4,0	7,5 ± 3,6	30,1 ± 5,5*
3	64,8 ± 5,5*	24,3 ± 4,9*	4,0 ± 2,2	6,7 ± 2,9	35,1 ± 5,5*
<i>p</i>	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Итого в цехах с химическим фактором	63,8 ± 2,9*	19,7 ± 2,4*	7,6 ± 1,6*	8,7 ± 1,7*	36,1 ± 2,9*
Работники сушильных цехов (4)	84,4 ± 3,5	10,6 ± 3,0	2,9 ± 1,6	1,9 ± 1,3	15,5 ± 3,5

**Примечание:** \* – достоверность различий показателей с работниками сушильных цехов; \*\* – достоверность различий показателей с другими группами.

У работников всех профессиональных групп преобладал рестриктивный тип нарушения лёгочной вентиляции, при котором на фоне нормальных скоростных показателей в основном наблюдалось снижение ЖЕЛ. В целом рестриктивный тип нарушения дыхательной функции был выявлен у 19,7 % рабочих, занятых в цехах с химическим фактором, и у 10,6 % лиц сопоставимой группы ( $p < 0,05$ ).

Изменения лёгочной вентиляции по обструктивному и смешанному типам наблюдались, соответственно, у 7,6 и 8,7 % работников, занятых в цехах с химическим фактором, и у 2,9 и 1,9 % лиц сопоставимой группы ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно).

Учитывая данные литературы о негативном влиянии длительного табакокурения на состояние лёгочной вентиляции, проведен сравнительный

анализ показателей ФВД у длительно курящих и некурящих мужчин в двух группах, идентичных по возрасту и стажу. Группу А составили работники, испытывающие влияние токсического и пылевого факторов, группу Б – работники сушильных цехов.

Анализ полученных данных (табл. 4) показал, что у длительно курящих мужчин, занятых в цехах с химическим фактором, показатели лёгочной вентиляции (ЖЕЛ и МВЛ) были снижены по отношению как к некурящим лицам этой группы ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно), так и к курящим работникам сушильных цехов (соответственно,  $p < 0,05$  и  $p > 0,05$ ). Показатель ИТ у курящих лиц группы А в сравнении с некурящими этой группы также имел заметную тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

Таблица 4

Показатели ФВД (в % к должным) у курящих и некурящих рабочих-мужчин

Группы	Число обследованных	Средний возраст	Средний стаж	Показатели ФВД		
				ЖЕЛ	МВЛ	ИТ
А						
Курящие	63	35,8 ± 0,7	7,8 ± 0,5	91,6 ± 1,6	102,6 ± 3,0	82,5 ± 1,0
Некурящие	53	35,2 ± 0,9	8,2 ± 0,6	97,5 ± 2,4	118,1 ± 2,8	85,4 ± 1,0
<i>p</i>	–	–	–	< 0,05	< 0,001	> 0,05
Б						
Курящие	23	34,1 ± 1,5	8,3 ± 1,0	97,1 ± 2,1	113,5 ± 5,7	84,5 ± 1,9
Некурящие	20	37,3 ± 1,5	10,9 ± 1,3	100,5 ± 2,5	117,0 ± 4,8	83,4 ± 1,2
<i>p</i>	–	–	–	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: А – работники, испытывающие влияние химического фактора и пыли извести; Б – работники сушильных цехов.

У курящих работников сушильных цехов по отношению к некурящим показатели МВЛ и ЖЕЛ также имели заметную тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). В то же время показатель ИТ у курящих и некурящих работников этой группы практически не отличался. Следовательно, фактор курения оказывает негативное влияние на состояние дыхательной функции у работников сульфатцеллюлозного производства, особенно у лиц, испытывающих влияние химического фактора.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение функционального состояния респираторной системы работников производства сульфатной целлюлозы показало, что у лиц, занятых в цехах с химическим фактором, наблюдается значительная частота нарушений функции внешнего дыхания, возрастающая по мере увеличения профессионального стажа. Степень выраженности нарушений легочной вентиляции у работников – умеренная с преобладанием рестриктивного типа, при котором в основном наблюдается снижение ЖЕЛ. Существенное влияние на состояние легочной вентиляции оказывает фактор курения, усугубляющий воздействие химического фактора. Таким образом, нарушение функционального состояния респираторной системы у работников производства сульфатной целлюлозы следует рассматривать как фактор риска нарушения их здоровья в условиях воздействия химических веществ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гигиена труда в целлюлозно-бумажной промышленности / Г.В. Селюжицкий, А.М. Гарбуз, Н.П. Кандыбор [и др.]. – М.: Лесная промышленность, 1989. – 216 с.
2. Канаев Н.Н. Критерии оценки показателей дыхания // Функциональные исследования

дыхания в пульмонологической практике. – Л., 1976. – С. 9–15.

3. Маняшин Ю.А., Мещакова Н.М. Вопросы гигиены труда в целлюлозно-бумажной промышленности // Гиг. труда и профессиональные заболевания. – 1981. – № 10. – С. 13–16.

4. Мещакова Н.М. Профессиональные факторы риска и состояние репродуктивного здоровья у женщин-работниц в производстве сульфатной целлюлозы // Мед. труда и пром. экология. – 2005. – № 12. – С. 5–10.

5. Мещакова Н.М., Рукавишников В.С. Профессиональный риск ущерба здоровью у работников современного производства сульфатной целлюлозы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3, Ч. 2. – С. 123–128.

6. Мещаков Ю.В., Седов С.К. Состояние здоровья рабочих основных цехов целлюлозного завода по результатам углубленных периодических осмотров // Вопросы гигиены, профпатологии и промышленной токсикологии в Восточной Сибири: Сб. трудов Ангарского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. – М., 1977. – С. 56–60.

7. Санитарно-гигиеническая оценка условий труда при производстве целлюлозы / Г.В. Селюжицкий [и др.] // Гигиенические аспекты охраны окружающей среды и условий труда при производстве целлюлозы: Научные труды АСГМИ. – Т. 140. – Л., 1981. – С. 42–48.

8. Survey of construction workers repeatedly exposed to chlorine over a three to six month period in a pulpmill / L. Bherer, R. Cushman, J. Courteau [et al.] // Occup. Environ. Med. – 1994. – Vol. 57. – N 4. – P. 225–228.

9. Lung health consequences of reported accidental chlorine gas exposures among pulpmill workers / S. Kennedy, D. Enarson, R. Janssen, M. Chan-Yeung // Amer. Rev. Respir. Disease. – 1991. – Vol. 143. – N 1. – P. 74–79.

#### Сведения об авторах

**Мещакова Нина Михайловна** – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; e-mail: imt@irmail.ru)  
**Рукавишников Виктор Степанович** – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, директор Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3555) 55-75-46)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616.012:612.017+576.2

С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА МАКРООРГАНИЗМА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ И ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩЕГО НАНОБИОКОМПОЗИТА

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)

*Проведены исследования по изучению влияния кобальтсодержащего нанобиокомпозиата на основе арабиногалактана на морфологические изменения в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных при пероральном и парентеральном введении с помощью компьютерной программы «Морфометрия». Дана сравнительная оценка морфологических и гистологических изменений в селезенке и регионарных лимфатических узлах беспородных белых мышей.*

**Ключевые слова:** нанобиокомполит, морфометрия, иммунокомпетентные органы

### COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF THE MACROORGANISM IMMUNE RESPONSE AFTER PERORAL AND PARENTERAL INTRODUCTION OF METALLIC NANOCOMPOSITE

S.A. Vityazeva, T.P. Starovoitova, V.I. Dubrovina

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

*Influence of a cobalt-containing nanobiocomposite on basis of arabinogalactane on morphological changes in immunocompetent organs of the experimental animals at peroral and parenteral introduction was studied by a computer program «Morphometry». Comparative estimation of morphological and histological changes in spleen and regional lymph nodes of the outbred white mice was performed.*

**Key words:** nanobiocomposite, morphometry, immunocompetent organ

В настоящее время приоритетными являются исследования, направленные на поиск препаратов, выполняющих роль индукторов и модуляторов иммунного ответа, способных воздействовать на Т- и В-звено иммунной системы, повышать защитные реакции организма [1, 5, 7]. Из множества выпускаемых стимуляторов иммунной системы немногие могут быть рекомендованы для применения по ряду причин, в том числе связанных с тем, что синтетические препараты вызывают привыкание к искусственной стимуляции, после чего организм не может самостоятельно противостоять инфекционным агентам.

Одним из актуальных направлений для создания новых наноматериалов (содержащих биогенные металлы и микроэлементы) с заданными биологическими свойствами является использование в качестве биоактивной полисахаридной оболочки макромолекулы арабиногалактана.

Известно, что арабиногалактан является природным полисахаридом, источником пищевых волокон, пробиотиком, оказывает положительное влияние на микрофлору кишечника, обладает иммуномодулирующими и гастропротекторными свойствами. Показано, что при подкожном при-

менении экспериментальным животным арабиногалактан не токсичен и проявляет иммуностимулирующее действие [2, 3, 6].

В связи с этим изучение действия металло-содержащих нанобиокомпозиатов растительного происхождения на макроорганизм представляет интерес.

**Цель работы** — сравнительная оценка формирования иммунного ответа у белых мышей при пероральном и парентеральном введении кобальтсодержащего нанобиокомпозиата на основе арабиногалактана.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали кобальтсодержащий нанобиокомполит на основе арабиногалактана (КоАГ).

Экспериментальной моделью в опытах служили 72 беспородные, но стандартные по условиям содержания и массе (18–19 г) белые мыши обоих полов. Животные были разделены на две опытные (по 24 особи в каждой) и две контрольные группы (по 12 особей в каждой). Белым мышам I опытной группы в течение 10 дней вводили *per os* (свободное пропаивание) КоАГ в объеме 60 мкл (доза 2 мг/кг)

[7], контрольной группе — *per os* забуференный физиологический раствор (ЗФР) в том же объеме. II группе препарат вводили однократно подкожно в правую заднюю лапу в объеме 0,5 мл (доза 2 мг/кг), контрольной группе — ЗФР.

Материал для исследования (дренажные лимфатические узлы — правый паховый, брыжеечный и селезенка) забирали на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения препарата. Работу с экспериментальными животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» 2003 г., Приложением к приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.

Животных усыпляли хлороформом и немедленно проводили вскрытие, что обеспечивало близкое к прижизненному состоянию забираемых на гистологическое исследование органов.

Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 7 — 10 суток при температуре 18 — 25 °С, после чего подвергали дальнейшей гистологической обработке: обезживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Тканевые срезы толщиной 4 — 6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, метиловым зеленым-пиронином [4]. В работе использовали методы обзорной микроскопии. Количественную оценку объемных долей белой и красной пульпы селезенки, площади лимфатического фолликула и реактивного центра DLN проводили с использованием компьютерной программы «Motic Images Plus» (версия 2) и выражали в микрометрах (мкм). Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Moticam 2000», разрешение 1392 × 1040 пикселей, об. 10.

Все полученные материалы обработаны с применением стандартного пакета программ «Statistica», версия 6 (Copyright©Stat Soft, Inc 19842001, ИПЧИ 31415926535897) и пакета программ Microsoft Office Excel (2003). Для каждой выборки вычисляли  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — ошибка

среднего. Для сравнения средних из выборок использовали *t*-критерий Стьюдента. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При вскрытии животных I и II опытных групп на 3-и сутки в паренхиматозных органах видимые изменения отсутствовали. Регионарные лимфатические узлы у белых мышей, принимавших *per os* КоАГ, увеличены в 1,6 раза, у животных II опытной группы — в 2,5 раза по сравнению с контролем.

При микроскопическом исследовании органов опытных животных выявленные изменения однотипны. В селезенке — умеренная гиперплазия фолликулов с увеличением реактивных центров (табл. 1), отчетливо выражена Т-зависимая периартериальная зона. Кровеносные сосуды расширены и полнокровны. В венозных синусах — полиморфноядерные лейкоциты, инфильтрация красной пульпы миелоидными клетками и мегакариоцитами, небольшое количество эозинофилов. В реактивном центре имеет место увеличение содержания бластных и ретикулярных клеток. В мантийной и краевой зонах фолликула, в красной пульпе выявлены плазматические клетки.

В брыжеечном лимфатическом узле животных I опытной группы выражены фолликулы с развитыми реактивными центрами. В паракортикальной зоне — увеличение интердигтирующих ретикулярных клеток, гранулоцитов и лимфоцитов. Подобные изменения выявлены и у белых мышей II опытной группы в правом паховом лимфатическом узле.

Морфометрический анализ полученных данных показал, что к 3-м суткам наблюдения в селезенке экспериментальных животных I опытной группы доля белой пульпы от общей площади органа увеличена в 1,5 раза ( $t = 8,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контролем. В реактивном центре фолликулов селезенки происходит усиленный процесс бласттрансформации, который приво-

Таблица 1  
Площадь белой и красной пульпы и реактивного центра селезенки экспериментальных животных ( $M \pm m$ , мкм)

Препарат	Зоны	Сроки наблюдения, сутки			
		3-и	7-е	14-е	21-е
Контроль	Белая пульпа	28,20 ± 1,21	28,70 ± 0,90	28,90 ± 1,27	29,10 ± 1,14
	Красная пульпа	71,80 ± 3,45**	71,30 ± 2,64	71,10 ± 1,35	70,90 ± 1,60
	Реактивный центр	5,90 ± 0,44	5,80 ± 0,61	5,30 ± 0,21	5,00 ± 0,42
КоАГ (I группа)	Белая пульпа	41,20 ± 0,90***	39,90 ± 1,18**	34,10 ± 0,71	30,60 ± 0,90
	Красная пульпа	58,80 ± 1,26	60,10 ± 2,13	65,90 ± 1,40	69,40 ± 1,53
	Реактивный центр	12,20 ± 0,54***	9,90 ± 0,75***	6,90 ± 0,81	5,10 ± 0,42
КоАГ (II группа)	Белая пульпа	36,40 ± 0,81	48,60 ± 0,68***	40,80 ± 0,35***	31,30 ± 0,48
	Красная пульпа	63,60 ± 0,90	51,40 ± 0,75*	59,20 ± 0,27	68,70 ± 0,63
	Реактивный центр	10,40 ± 0,74**	12,70 ± 0,71***	9,60 ± 0,52***	7,80 ± 0,53**

Примечание: I группа — животным вводили КоАГ перорально; II группа — животным вводили КоАГ парентерально; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистическая значимость различий по отношению к контролю.



дит к увеличению площади реактивного центра I опытной группы в 2,1 раза ( $t = 9,0$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) и в 1,7 раза ( $t = 5,36$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,01$ ) II опытной группы (табл. 1).

У белых мышей, получавших препарат *per os*, площадь фолликулов брыжеечного лимфатического узла увеличена в 3,7 раза ( $t = 5,4$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ), реактивного центра – в 8,0 раз ( $t = 14,0$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ), в паховом лимфатическом узле животных II опытной группы – в 2,7 ( $t = 16,1$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) и в 10,7 раза ( $t = 14,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно по сравнению с контрольными животными (табл. 2, 3).

На 7-е сутки исследования регионарный лимфатический узел у животных опытных групп обычного вида и размера. Селезенка незначительно увеличена с тонкими неровными краями, зернистого вида.

При морфометрии селезенки экспериментальных животных I опытной группы относительно

показателей 3-х суток имеет место снижение площади реактивного центра и белой пульпы, но тем не менее эти показатели выше, чем в контроле, в 1,7 ( $t = 4,5$ ;  $df = 7$ ;  $P < 0,01$ ) и 1,4 раза ( $t = 7,5$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно. У белых мышей II опытной группы установлено увеличение площади белой пульпы в 1,7 раза ( $t = 15,3$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) и реактивного центра – в 2,2 раза ( $t = 7,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

В селезенке животных опытных групп в мантийной зоне регистрируется пролиферация лимфоцитов, в краевой зоне и тяжах красной пульпы – наличие плазматических клеток.

В брыжеечном лимфатическом узле белых мышей I опытной группы, начиная с 7-х суток исследования, отмечено уменьшение площади фолликулов и реактивного центра, однако эти показатели выше, чем в контроле, в 2,4 ( $t = 3,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,01$ ) и 5,0 раз ( $t = 4,8$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,01$ ) соответственно

Таблица 2

Площадь структурных компонентов кортикальной зоны брыжеечных лимфатических узлов экспериментальных животных ( $M \pm m$ , мкм)

Препарат	Зоны	Сроки наблюдения, сутки			
		3-и	7-е	14-е	21-е
Контроль	Мантийная	1,50 $\pm$ 0,30	1,59 $\pm$ 0,18	1,60 $\pm$ 0,20	1,70 $\pm$ 0,10
	Реактивный центр	0,10 $\pm$ 0,01	0,12 $\pm$ 0,02	0,10 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,04
	Площадь фолликула	1,60 $\pm$ 0,45	1,71 $\pm$ 0,56	1,70 $\pm$ 0,41	1,80 $\pm$ 0,71
КоАГ (I группа)	Мантийная	4,10 $\pm$ 0,38**	3,10 $\pm$ 0,20**	3,20 $\pm$ 0,30**	2,03 $\pm$ 0,15
	Реактивный центр	0,80 $\pm$ 0,05***	0,60 $\pm$ 0,10**	0,40 $\pm$ 0,02**	0,11 $\pm$ 0,03
	Площадь фолликула	5,90 $\pm$ 0,70***	4,20 $\pm$ 0,42**	3,60 $\pm$ 0,11**	2,14 $\pm$ 0,23
КоАГ (II группа)	Мантийная	1,52 $\pm$ 0,21	1,70 $\pm$ 0,11	1,63 $\pm$ 0,22	1,72 $\pm$ 0,10
	Реактивный центр	0,11 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,03*	0,10 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,05
	Площадь фолликула	1,63 $\pm$ 0,46	1,86 $\pm$ 0,48	1,73 $\pm$ 0,40	1,82 $\pm$ 0,73

Примечание: I группа – животным вводили КоАГ перорально; II группа – животным вводили КоАГ парентерально; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий по отношению к контролю.

Таблица 3

Площадь структурных компонентов кортикальной зоны паховых лимфатических узлов экспериментальных животных ( $M \pm m$ , мкм)

Препарат	Зоны	Сроки наблюдения, сутки			
		3-и	7-е	14-е	21-е
Контроль	Мантийная	1,48 $\pm$ 0,12	1,45 $\pm$ 0,12	1,42 $\pm$ 0,10	1,44 $\pm$ 0,14
	Реактивный центр	0,09 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,01	0,09 $\pm$ 0,03
	Площадь фолликула	1,58 $\pm$ 0,13	1,55 $\pm$ 0,10	1,50 $\pm$ 0,15	1,53 $\pm$ 0,16
КоАГ (I группа)	Мантийная	1,50 $\pm$ 0,18	1,49 $\pm$ 0,14	1,49 $\pm$ 0,14	1,47 $\pm$ 0,12
	Реактивный центр	0,12 $\pm$ 0,04	0,11 $\pm$ 0,05	0,10 $\pm$ 0,01	0,08 $\pm$ 0,03
	Площадь фолликула	1,62 $\pm$ 0,17	1,60 $\pm$ 0,17	1,59 $\pm$ 0,10	1,55 $\pm$ 0,10
КоАГ (II группа)	Мантийная	4,08 $\pm$ 0,31*	3,06 $\pm$ 0,21***	2,03 $\pm$ 0,21*	2,51 $\pm$ 0,09
	Реактивный центр	0,97 $\pm$ 0,24***	2,87 $\pm$ 0,17***	2,04 $\pm$ 0,18***	0,11 $\pm$ 0,12
	Площадь фолликула	4,32 $\pm$ 0,11***	5,93 $\pm$ 0,12***	5,07 $\pm$ 0,31***	2,62 $\pm$ 0,32*

Примечание: I группа – животным вводили КоАГ перорально; II группа – животным вводили КоАГ парентерально; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий по отношению к контролю.

(табл. 2). У животных, получавших КоАГ парентерально, в регионарных лимфатических узлах имеет место максимальное увеличение площади фолликулов и реактивных центров (табл. 3) по отношению к показателям интактных животных в 3,8 ( $t = 29,2$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) и 28,7 раза ( $t = 13,8$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ).

На 14–21-е сутки у животных I и II опытных групп при вскрытии видимых изменений не выявлено.

При морфометрическом исследовании иммунокомпетентных органов установлено, что на 14-е сутки площадь белой пульпы селезенки белых мышей II опытной группы в 1,4 раза ( $t = 9,2$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ), а площадь реактивного центра – в 1,8 раза ( $t = 8,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) больше, чем в контроле (табл. 1).

Площадь фолликулов регионарных лимфатических узлов у животных I опытной группы выше контрольных значений в 2,0 раза ( $t = 4,7$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,01$ ), II опытной группы – в 3,4 раза ( $t = 12,0$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ). Наиболее высокие показатели площади реактивного центра выявлены у животных, получавших КоАГ парентерально, которые в 25,5 раза ( $t = 9,8$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,001$ ) превосходят значения у интактных животных (табл. 2, 3). Данные изменения связаны с перестройкой иммунокомпетентных органов при введении кобальтсодержащего нанобиокомпозиата на основе арабиногалактана и свидетельствуют об избирательном влиянии данного препарата на структурные зоны, принимающие участие в регуляции функционирования органа.

К 21-м суткам показатели снижаются, так, площадь фолликула и реактивного центра селезенки у животных I опытной группы соответствует размерам фолликулов контрольных белых мышей. Однако у животных II опытной группы площадь реактивного центра остается в 1,6 раза выше ( $t = 4,6$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,01$ ), чем в контроле (табл. 1). В регионарных лимфатических узлах значения площади фолликула и реактивного центра у белых мышей, принимавших КоАГ *per os*, снижаются к 21-м суткам до показателей в контроле. У животных II опытной группы имеет место значительное снижение площади фолликула и реактивного центра, но при этом показатели площади фолликула оставались выше, чем у контрольных животных, в 1,7 раза ( $t = 2,75$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 2, 3).

В отдаленных лимфатических узлах морфологические и гистологические изменения во все сроки наблюдения отсутствуют.

#### Сведения об авторах

**Витязева Светлана Александровна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Старовойтова Татьяна Пантелеевна** – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40)

**Дубровина Валентина Ивановна** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40)

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном анализе полученных результатов установлено, что иммунологическая перестройка в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных при введении кобальтсодержащего нанобиокомпозиата на основе арабиногалактана *per os* регистрируется на ранних сроках наблюдения (3–7-е сутки) в отличие от парентерального применения, где отмечена более выраженная ответная реакция организма на 7–14-е сутки, с последующим снижением показателей к 21-м суткам.

Изменения микроанатомической организации (увеличение площади фолликула и реактивного центра), а также появление пиронинофильных и бластных форм клеток в селезенке и регионарных лимфатических узлах экспериментальных животных также свидетельствуют о влиянии КоАГ на иммунную перестройку организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Витязева С.А. Закономерности формирования иммунного ответа макроорганизма на введение *Yersinia pestis* EV с иммуномодуляторами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Иркутск, 2009. – 22 с.
2. Влияние арабиногалактана и его производных на функциональную активность макрофагов / В.И. Дубровина [и др.] // Ж. инфекционной патологии. – 2003. – Т. 10, № 4. – С. 42–43.
3. Медведева С.А., Александрова Г.П., Сайботалов М.Ю. Арабиногалактан лиственницы сибирской – природный иммуномодулятор // 5-й междунар. съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб., 2001. – С. 104–105.
4. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
5. Нанобиокомпозиаты медицинского назначения на основе арабиногалактана / Г.П. Александрова [и др.] // Фундаментальная наука в интересах развития химической и химико-фармацевтической промышленности: Матер. II конф. – Пермь, 2004. – С. 94–95.
6. Полиальдегид арабиногалактана, повышающий иммунный статус организма / Г.П. Александрова [и др.] // новые лекарственные средства: успехи и перспективы. – Уфа: Гилем, 2005. – С. 178–181.
7. Структура и иммуномодулирующее действие арабиногалактана лиственницы сибирской и его металлопроизводных / В.И. Дубровина [и др.]. – Иркутск: Аспринт, 2007. – 145 с.

О.М. Журба<sup>1</sup>, С.Ф. Шаяхметов<sup>1, 2</sup>, А.Н. Алексеенко<sup>1</sup>

## ХИМИКО-АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХЛОРУГЛЕВОДОРОДОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В БИОСРЕДАХ

<sup>1</sup> Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Рассмотрено совершенствование методических подходов к газохроматографическим методикам определения хлоруглеводородов – винилхлорида, 1,2-дихлорэтана – и их метаболитов – хлорэтанола, монохлоруксусной кислоты и тиодигликолевой кислоты – в биологических средах (кровь и моча). Определены метрологические характеристики методов. Проведены исследования содержания данных химических соединений и их метаболитов в биосредах у работающих лиц в контакте с хлорированными углеводородами.

**Ключевые слова:** винилхлорид, 1,2-дихлорэтан, метаболиты в биосредах, газохроматографический метод, жидкостно-жидкостная микроэкстракция, монохлоруксусная кислота

## CHEMICAL ANALYTICAL APPROACHES OF DETERMINATION OF CONTENT OF CHLOROHYDROCARBONS AND THEIR METABOLITES IN BIOLOGICAL MATRIXES

O.M. Zhurba<sup>1</sup>, S.F. Shayakhmetov<sup>1, 2</sup>, A.N. Alexeyenko<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Improving of methodical approaches to gas chromatography methodologies of determination of chlorohydrocarbons – vinyl chloride, 1,2-dichloroethane – and their metabolites – chloroethanol, monochloroacetic acid and thiodiglycolic acid – in biological matrixes (blood and urine) is reviewed. Metrological characteristics were determined. Content of these chemical compounds and their metabolites in biological matrixes of workers contacting with chlorohydrocarbons was studied.

**Key words:** vinyl chloride, 1,2-dichloroethane, metabolites in biological matrixes, gas chromatographic method, liquid-liquid micro extraction, monochloroacetic acid

На современном этапе развития науки и техники неизбежно использование на производстве широкого круга опасных для человека химикатов, среди которых большую долю занимают хлоруглеводороды. Изучение новых токсических эффектов хлорированных углеводородов, проводимое в настоящее время с использованием современных диагностических методов, обуславливает необходимость определения реальной химической нагрузки, идентификации химических соединений в биосредах и установления доказательной базы степени их неблагоприятного воздействия на здоровье человека [9].

Промышленное производство винилхлорида (ВХ) входит в первую десятку производства крупнейших многотоннажных продуктов основного органического синтеза; при этом почти весь производимый объем используется для дальнейшего синтеза поливинилхлорида (ПВХ), мономером которого и является винилхлорид. По мнению издания The 100 Most Important Chemical Compounds, винилхлорид входит в сотню самых важных химических соединений и по объему органических полупродуктов мирового химического производства, уступая лишь этилену, пропилену, метанолу. В настоящее время 98 – 99 % всего производимого в мире винилхлорида используется для дальнейшего производства ПВХ [13].

Как показали исследования, основными химическими соединениями, загрязняющими воздух

рабочей зоны в производстве ПВХ, являются ВХ, 1,2-дихлорэтан (ДХЭ), хлороводород и ПВХ [2]. ВХ поступает в организм через органы дыхания и неповрежденную кожу. Является нейротропным ядом, вызывает поражение глубинных структур мозга и, в первую очередь, ретикулярной формации, оказывает наркотического действия [3]. Максимальная разовая ПДК ВХ – 5 мг/мл<sup>3</sup>, среднесменная – 10 мг/мл<sup>3</sup>. Следует учитывать, что длительный контакт с ВХ может приводить к профессиональной интоксикации, одним из проявлений которой служит нарушение нервно-психического статуса. 1,2-ДХЭ является политропным ядом, оказывает раздражающее, гонадотропное действие, проникает через неповрежденную кожу; максимальная разовая ПДК – 30 мг/мл<sup>3</sup>, среднесменная – 10 мг/мл<sup>3</sup> [2].

Известно, что определение химических соединений в воздухе рабочей зоны показывает их концентрации только в конкретное время и на конкретном месте. Более точная информация получается при постоянной регистрации концентраций в воздухе или при использовании индивидуальной дозиметрии. Однако эти методы не дают исчерпывающего представления о количестве токсического вещества, абсорбированного в организм экспонированных лиц, особенно в тех случаях, когда существует возможность поступления вещества другими путями (кожный, оральный). Содержа-

ние химического соединения или его метаболитов в биологическом материале обследуемых лиц (кровь, моча) даёт представление о целостной экспозиции, в первом приближении независимо от путей поступления вещества в организм [7, 8, 12, 13]. Метаболиты винилхлорида и 1,2-дихлорэтана, обнаруживаемые в моче, — это монохлоруксусная и тиодигликолевая кислота, а метаболит, который возможно определить в крови, — хлорэтанол [15].

Современными методами определения органических соединений в биологических средах являются хроматографические методы (газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, ионная хроматография и т.д.) [5]. Однако в литературе крайне малочисленны сведения о методиках количественного определения ВХ, 1,2-ДХЭ и их метаболитов в биосредах.

Анализ литературы показывает, что газовая хроматография является самым распространённым методом определения 1,2-дихлорэтана и его метаболитов (хлорэтанола (ХЭ), МХУК). Литературных данных по определению винилхлорида в биологических средах не найдено. Однако описана методика газохроматографического определения низких концентраций хлороформа и 1,2-дихлорэтана в моче [6]. Методика основана на жидкостной экстракции веществ гептаном и последующем газохроматографическом анализе экстракта на хроматографе с детектором электронного захвата. Методика длительна в исполнении, и использование растворителя ведёт к появлению добавочных пиков и нечёткого их разделения на хроматограмме. В литературе описана методика, основной принцип которой заключается в жидкостной экстракции хлорэтанола диэтиловым эфиром с дальнейшей многократной очисткой экстракта. Анализ одной пробы длится более 1,5 часов. Предел обнаружения в данной методике составляет 0,1 мкг/см<sup>3</sup>. Данная методика носит описательный характер и не аттестована в Российской Федерации. Пробоподготовка очень длительная и трудоёмкая, разделение компонентов смеси — неудовлетворительное [4].

В настоящее время РФ нет аттестованных методов по определению МХУК и ТДГК в моче, и исследовательские работы по определению МХУК и ТДГК в биологических средах отсутствуют. В других странах данные соединения в моче определяют методом реакционной газовой хроматографии [14]. Пробоподготовка заключается в жидкостно-жидкостной экстракции монохлоруксусной кислоты из пробы мочи с последующей этерификацией её в метиловый эфир (метилхлорацетат) диазометаном или метанолом в кислой среде. Газохроматографические методики определения МХУК в моче носят описательный характер, кроме того, они длительны, трудоёмки в исполнении, требуют применения токсичных реагентов (диазометан) и метрологически не аттестованы. Пределы обнаружения составляют 10 мкг/см<sup>3</sup> при объёме анализируемой биопробы 1 см<sup>3</sup>. Поэтому на настоящий момент требуются надёжные, чувствительные, селективные, с простой пробоподготовкой и малым расходом растворите-

лей методики. После тщательного изучения многие биомаркеры экспозиции используют для биологического контроля профессионального воздействия вредных веществ как биологические ПДК.

**Цель работы:** усовершенствование методических подходов определения ВХ и 1,2-ДХЭ в крови с использованием паровфазного концентрирования, ХЭ в крови с использованием жидкостно-жидкостной микроэкстракции, метаболитов ВХ монохлоруксусной кислоты (МХУК) и ТДГК в моче с использованием этерификации метанолом и жидкостно-жидкостной микроэкстракции. Проведение метрологических исследований и определение содержания ВХ и 1,2-ДХЭ в крови, МХУК и ТДГК в моче экспонированных рабочих основных цехов производства ПВХ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали газовые хроматографы с пламенно-ионизационным и электронно-захватным детекторами. Для приготовления модельных растворов и проведения операций пробоподготовки применяли следующие реактивы и материалы: винилхлорид в метаноле (217,6 мкг/см<sup>3</sup>, SUPELCO); 1,2-дихлорэтан (99,8 %, НПО «Экрос»); хлорэтанол (98 %, Fluka); монохлоруксусная кислота (99 %, Aldrich); метиловый эфир монохлоруксусной кислоты (99 %, Merck); диэтиловый эфир; этилацетат; метанол; серная кислота; сульфат натрия; хлорид натрия; дистиллированная вода; образцы мочи и крови, не содержащие определяемые компоненты.

Определение ВХ и 1,2-ДХЭ проводили газохроматографическим методом с паровфазным концентрированием (газохроматографический паровфазный анализ). В стандартный пенициллиновый флакон ёмкостью 14 см<sup>3</sup> помещали 1 см<sup>3</sup> пробы. Флакон закрывали резиновой пробкой, поверхность которой защищали фторопластовой плёнкой и герметизировали металлическим зажимом. Сорбционные эффекты практически полностью устраняются, если поверхность контакта резинового уплотнения в газовой фазе защищена тонкой фторопластовой плёнкой. Флакон термостатировали в нагретой водяной бане до 60 °С в течение 3 мин, отбирали 2 см<sup>3</sup> паровой фазы, вводили в испаритель хроматографа.

Определение ХЭ в крови осуществляли поставленным газохроматографическим методом с микроэкстракционным концентрированием [1]. В ходе исследований определение МХУК и ТДГК в моче осуществляли методом реакционной газовой хроматографии. Пробоподготовка основана на этерификации в образце мочи метанолом в метиловый эфир в присутствии серной кислоты с последующей микроэкстракцией этилацетатом и дальнейшим центрифугированием. Запись хроматограмм осуществлялась в соответствии с выбранными оптимальными условиями (табл. 1).

Идентификацию определяемых компонентов на хроматограммах проводили по абсолютным временам удерживания, которые в свою очередь необходимо контролировать сравнением получен-



Таблица 1

## Оптимальные условия хроматографического определения

Условия	Методики		
	Винилхлорид и дихлорэтан	Хлорэтанол	Монохлоруксусная кислота (метиловый эфир)
Хроматограф	GC-380 с ПИД (Япония)	Agilent 7890 с ЭЗД (США)	
Колонка	2 м × 4 мм, Ariszone L (15 %) на хроматоне N-AW-DMCS 0,20–0,25 мм	HP-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,5 мкм	
Газ-носитель	Азот, объёмная скорость потока через колонку 30 см <sup>3</sup> /мин	Азот, объёмная скорость потока через колонку 2 см <sup>3</sup> /мин	
Температурный режим термостата колонки	Изотермический, 90 °С	90 °С с выдержкой 1 мин, подъём со скоростью 5 °С/мин до 130 °С с выдержкой 1 мин	45 °С с выдержкой 2 мин, подъём со скоростью 10 °С/мин до 135 °С с выдержкой 1 мин
Режим переноса пробы в колонку	Температура 170 °С, «on column»	160 °С, импульсный ввод 40 p.s.i. 0,75 мин; split 1 : 5	150 °С, splitless 0,3 мин 40 см <sup>3</sup> /мин
Режим детектора	Температура 250 °С, скорость потока водорода 30 см <sup>3</sup> /мин, скорость потока воздуха 300 см <sup>3</sup> /мин	350 °С, скорость поддува азота 60 см <sup>3</sup> /мин	

Таблица 2

## Данные градуировочных характеристик

Параметры градуировки	Определяемые компоненты		
	Винилхлорид и дихлорэтан	Хлорэтанол	Монохлоруксусная кислота
Матрица модельного раствора для градуировки	кровь	кровь	моча / вода
Число образцов для градуировки	5	5	5
Диапазон концентраций, мкг/см <sup>3</sup>	0,07–5 0,05–2	0,05–10	0,01–10
Уравнение градуировочной характеристики	y = 0,126x y = 0,157x	y = 90,98x	y = 979,06x / y = 948,6x

ных данных с хроматограммами модельных смесей. Получение градуировочных характеристик проводилось по модельным растворам в крови и моче (табл. 2). Стандартные растворы готовили методом последовательного разбавления исходных реактивов кровью, не содержащей определяемых компонентов.

Получение градуировочных характеристик осуществлялось с выбранными условиями хроматографирования и пробоподготовки. В качестве градуировочных образцов использовались стандартные растворы МХУК и ТДГК в моче.

Методики апробированы на биологических матрицах у лиц мужского пола (аппаратчики, слесари-ремонтники, слесари по обслуживанию контрольно-измерительного оборудования), работающих в условиях воздействия хлорированных углеводородов. Исследование содержания винилхлорида осуществлялось в цельной крови. Забор крови производился в утренние часы, из локтевой вены через 12 часов после последнего приёма пищи, в процессе проведения медицинского осмотра работающих. Проведение исследований на содержание ТДКГ и МХУК проводилось в пробах суточной мочи у рабочих, проходивших углублённый медицинский осмотр в условиях стационара клиники.

Результаты исследований представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q25 – Q75), нормальность распределения признаков определяли с помощью теста Шапиро – Уилка

с использованием пакета прикладных программ «Statistica 5.5».

Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых лиц и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации, требованиям приказа МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выбора оптимальных условий парового концентрирования при определении ВХ и 1,2-ДХЭ был проведён анализ модельного раствора ВХ и 1,2-ДХЭ в крови при разных температурах водяной бани, а затем при разной продолжительности термостатирования уже при выбранной температуре водяной бани. Установлено, что увеличение температуры термостатирования в процессе определения ВХ при установлении равновесия жидкой и паровой фазы снижает коэффициенты распределения и повышает чувствительность определения ВХ и 1,2-ДХЭ. Требование к стабильности температуры на стадии парового концентрирования обусловлено характером температурной зависимости коэффициентов распределения между жидкой и газовой фазами.

С целью осуществления микроэкстракционного концентрирования при определении ХЭ выбран ёмкость – стандартная хроматографическая виала на 1,5 см<sup>3</sup>, снабжённая крышкой с септой. С учётом объёма виалы эмпирически выбраны объёмы жидкой фазы (пробы) и органической фазы



(экстрагента), которые составили 1 и 0,5 мл соответственно. В качестве экстрагента использовался диэтиловый эфир, который хорошо извлекает неполярные и полярные соединения. Для выбора оптимальных условий жидкостно-жидкостной микроэкстракции ХЭ был проведён анализ стандартного раствора ХЭ при разных количествах хлорида натрия, который способствует уменьшению растворимости ХЭ в водной фазе, при различной продолжительности экстракции. В ходе исследования определения МХУК установлены оптимальные условия хроматографирования; оптимизированы условия пробоподготовки путём использования химической дериватизации метанолом с последующей жидкостно-жидкостной микроэкстракцией. Кроме того, опробовали различные температурные режимы: изотермический режим и режим с программированием температуры и режимы ввода пробы: с делением потока «split» и без деления потока «splitless», что позволило выбрать оптимальный режим, при котором получают максимальную площадь пика и минимальную полуширину пика. Предложенная пробоподготовка для МХУК состоит из стадий дериватизации (этерификации) и микроэкстракции. Для стадии этерификации необходимо учитывать различные факторы: соотношение объёмов пробы, метанола, серной кислоты; температура и продолжительность реакции. Для стадии микроэкстракции важно учитывать соотношение объёмов водной и органической фазы, природу экстрагента, количество высаливающего агента, продолжительность экстракции. В качестве экстрагента выбран этилацетат, который очень хорошо экстрагирует эфиры. Для изучения зависимости степени экстракции от её продолжительности экстракцию проводили при разной продолжительности 1–9 мин. В результате получена зависимость степени экстракции от времени экстракции (рис. 1). Как видно из зависимости,

максимальная степень экстракции достигается при продолжительности 5 мин.

РИСУНОК 1

Для выбора оптимальных условий реакции этерификации исследована зависимость степени этерификации от температуры и продолжительности реакции при оптимальном соотношении объёмов пробы, метанола и серной кислоты. Установлено, что оптимальным соотношением объёмов пробы, метанола и серной кислоты является 0,1 см<sup>3</sup> пробы, 0,1 см<sup>3</sup> метанола, 0,02 см<sup>3</sup> серной кислоты. Для экспериментальной оценки степени этерификации проведён анализ модельного раствора МХУК в моче с концентрацией 2 мкг/см<sup>3</sup>. Дериватизацию (этерификацию) проводили при разных температурах (60 °С и 80 °С) и разной продолжительности (5–60 мин). По результатам расчётов построены зависимости степени этерификации от продолжительности при двух температурах (рис. 2). Как показывает зависимость, с повышением  $t$  и времени нагревания степень дериватизации возрастает. Поэтому оптимальным условием дериватизации является проведение реакции этерификации МХУК в метаноле в присутствии серной кислоты при  $t = 80$  °С в течение 15 мин.

РИСУНОК 2

Для оценки качества разработанных методик оценены метрологические характеристики: повторяемость, внутрилабораторная прецизионность, правильность и точность, которые приведены в таблице 3. Как видно из таблицы, значение относительной расширенной неопределённости не превышает 30 %.

Усовершенствованные химико-аналитические подходы определения содержания хлорорганических соединений апробированы на биологических

Таблица 3

Метрологические характеристики методик определения

Метрологические характеристики	Значения для определяемых компонентов			
	Винилхлорид	Дихлорэтан	Хлорэтанол	МХУК
Диапазон определяемых концентраций, мкг/см <sup>3</sup>	0,07–5	0,05–2	0,05–10	0,01–10
Повторяемость (относительное стандартное отклонение $\sigma_t$ ), %	10	13–4	6	10–0,5
Внутрилабораторная прецизионность (относительное стандартное отклонение $\sigma_{Rn}$ ), %	8	14–5	11	8,4
Точность (расширенная неопределённость $U$ , $P = 0,95$ ), %	21	30–11	23	19

Таблица 4

Показатели содержания винилхлорида (ВХ), дихлорэтана (ДХЭ) в крови, монохлоруксусной (МХУК) и тиодигликолевой кислоты (ТДГК) в моче у работников производства ПВХ при обследовании в клинике, Ме (Q25–Q75)

Показатели			
ВХ, мкг/см <sup>3</sup> ( $n = 41$ )	ДХЭ мкг/см <sup>3</sup> ( $n = 41$ )	ТДГК, мг/г креат. ( $n = 42$ )	МХУК, мг/г креат. ( $n = 42$ )
0,07 (0,07–0,14)	0,05 (0,05–0,09)	0,43 (0,29–0,83)	0,09 (0,007–0,013)

пробах, взятых у рабочих во время медицинского осмотра и обследования в клинике (табл. 4.).

Результаты проведенного биомониторинга непосредственно в рамках медосмотра на предприятии показали наличие ВХ в 101 пробе, ДХЭ — в 86 пробах. Наибольшие концентрации ВХ и ДХЭ обнаружены в крови у операторов, работающих в цехах получения ВХ (№ 30) (0,07 — 4,5 мкг/м<sup>3</sup>) и получения ПВХ (№ 40) (0,09 — 3,31 мкг/м<sup>3</sup>); затем у слесарей по обслуживанию контрольно-измерительного оборудования (0,07 — 1,89 мкг/м<sup>3</sup>), и меньшие концентрации были обнаружены у электриков (0,07 — 0,21 мкг/м<sup>3</sup>), что в целом согласуется с уровнями загрязнения воздуха рабочей зоны рабочих данных профессий [10].

Результаты исследований, проведенные у работников производства ПВХ при обследовании в клинике, позволяют констатировать менее выраженное содержание ВХ и 1,2-ДХЭ в пробах крови, чем в пробах, отобранных непосредственно на производстве в процессе трудовой деятельности, что указывает на быстрое полувыведение летучих органических соединений и их превращение в метаболиты (табл. 4). Это доказывает, что ВХ относится к веществам с коротким периодом полувыведения (4 — 8 часов). В связи с этим представляется важным изучение кинетики выведения метаболитов ВХ и ДХЭ у экспонированных рабочих.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, методики газохроматографического определения хлорорганических соединений (ВХ, ДХЭ и их метаболитов) усовершенствованы за счёт оптимизации условий хроматографирования и пробоподготовки, а также упрощения стадии пробоподготовки. Методика определения МХУК в моче характеризуется проведением всех стадий пробоподготовки (внесение реактивов, дериватизация, микроэкстракция, центрифугирование) в хроматографической вiale; удовлетворительными пределом обнаружения 0,01 мкг/см<sup>3</sup> и точностью при использовании малого объёма анализируемой пробы (0,1 см<sup>3</sup>); малыми расходами особо чистых растворителей (этилацетат, метанол). Следует также отметить, что использование метанола с серной кислотой как дериватизирующего реагента, вместо токсичного и взрывоопасного диазометана, позволило проводить сначала дериватизацию МХУК в её метиловый эфир, а затем жидкостно-жидкостную микроэкстракцию метилового эфира МХУК этилацетатом. Методики прошли регистрацию в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений (ВХ и 1,2-ДХЭ № ФР.1.31.2012.11608; ХЭ № ФР.1.31.2012.11609).

В практических целях для осуществления контроля за рабочими, которые подвергаются воздействиям хлорорганическими соединениями, через биологический мониторинг необходимо проведение исследований по выявлению взаимосвязи между экспозиционной химической нагрузкой ВХ, концентрациями его метаболитов в крови (моче) и изменениями функциональной активности систе-

мы биотрансформации ксенобиотиков и состояния здоровья работников

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеенко А.Н., Журба О.М., Королёва Г.Н. Разработка методики определения хлорэтанола в крови с использованием жидкостно-жидкостной хроматографии // Аналитика и контроль. — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 217 — 222.
2. Гигиенические аспекты условий труда в современном производстве винилхлорида и поливинилхлорида / Н.М. Мещакова, С.Ф. Шаяхметов, Н.А. Тараненко [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 5. — С. 58 — 61.
3. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 62. 1,2-Дихлорэтан. — Женева: Международная программа по химической безопасности, 1990. — 80 с.
4. Какаровцева М.Г., Кисилёва Н.И. Хлорэтанол (этиленхлоргидрин) — один из токсических метаболитов 1,2-дихлорэтана // Фармакол. и токсикол. — 1978. — № 1. — С. 118 — 120.
5. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1016 с.
6. Определение низких концентраций хлороформа и 1,2-дихлорэтана в моче / Н.В. Зайцева, Е.Н. Беляев, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова // Гиг. и сан. — 2000. — № 5. — С. 74 — 76.
7. Применение биомониторинга для оценки характера и тяжести воздействия химического фактора / О.И. Орлова, Е.И. Савельева, А.С. Радилов [и др.] // Мед. труда и пром. экология. — 2010. — № 12. — С. 28 — 33.
8. Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека // Гиг. и сан. — 2004. — № 6. — С. 26 — 31.
9. Санитарно-гигиенический мониторинг и биомониторинг винилхлорида и 1,2-дихлорэтана в воздухе рабочей зоны и в крови работающих в производстве винилхлорида и поливинилхлорида / Н.А. Тараненко, В.Б. Дорогова, А.Н. Алексеенко, О.М. Журба // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 4 (74). — С. 54 — 58.
10. Токсические энцефалопатии в отдалённом постконтактном периоде профессиональных нейротоксикаций (клинико-экспериментальные исследования) / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, Л.М. Соседова [и др.] // Мед. труда и пром. экология. — 2010. — № 10. — С. 22 — 26.
11. Analytical procedures used in examining human urine samples / K. Kozowska, Z. Polkowska, A. Przyjazny, J. Namienik // Polish J. Environ. Stud. — 2003. — Vol. 12, N 5. — P. 503 — 521.
12. Grunder F.J. Blood as a matrix for biological monitoring // Am. Indust. Hyg. Assoc. J. — 1982. — Vol. 43, N 4. — P. 271 — 274.
13. Kun S. Kinetics and mechanism of vinyl chloride polymerization: effects of additives on polymerization rate, molecular weight, and defect concentration in the polymer. — Cleveland: Case Western Reserve University, 2007. — 381 p.

14. Nomiya H., Nomiya K., Uchiki H. Gas-liquid chromatographic determination of trichloroethylene metabolites in urine // Am. Indust. Hyg. Assoc. J. — 1978. — Vol. 39, N 6. — P. 506–510.

15. Sabeva Yu., Yalamova M. Quantification of 2-chlorethanol in blood, using gas-liquid-chromatographic method // Khigiena i Zdraveopazvane. — 1996. — Vol. 39, N 2. — P. 42–44.

#### Сведения об авторах

**Журба Ольга Михайловна** – кандидат биологических наук, исполняющая обязанности заведующей лабораторией физико-химических методов исследования Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-40-88; e-mail: labchem99@gmail.com)

**Шаяхметов Салим Файзиевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-62-15; e-mail: imt@irmail.ru)

**Алексеевко Антон Николаевич** – младший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов исследования Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-40-88; e-mail: alexeeenko85@mail.ru)

А.О. Занданов <sup>1</sup>, Т.А. Ажунова <sup>2</sup>, С.М. Николаев <sup>2</sup>, С.В. Лемза <sup>2</sup>, О.Д. Цыренжапова <sup>2</sup>

# ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ДИГДА-ШИ-ТАН» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

<sup>1</sup> Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

<sup>2</sup> Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

Установлено гепатопротекторное действие растительного средства при экспериментальном гепатите. Растительное средство *digda-shi-tan* снижает содержание ТБК-активных продуктов в тканях и крови, повышает активность дезинтоксикационной функции печени, стимулирует регенераторные процессы в печени.

**Ключевые слова:** дигда-ши-тан, экспериментальный гепатит, перекисное окисление липидов

## PHARMACOTHERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF COMPLEX HERBAL REMEDY “DIGDA-SHI-TAN” AT THE EXPERIMENTAL HEPATITIS

A.O. Zandanov <sup>1</sup>, T.A. Azhunova <sup>2</sup>, S.M. Nikolaev <sup>2</sup>, S.V. Lemza <sup>2</sup>, O.D. Tsyrenzhapova <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Buryat State University, Ulan-Ude

<sup>2</sup> Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Hepatoprotective activity of herbal remedy at the experimental hepatitis was established. The herbal remedy *digda-shi-tan* decreases the content of TBA-active products in blood and tissues, increases activity of disin-toxication function of liver and stimulates reparative processes in liver.

**Key words:** *digda-shi-tan*, experimental hepatitis, lipid peroxidation

В развитии заболеваний печени имеют значение различные факторы, в том числе вирусы, токсические вещества, гормональные и метаболические нарушения, неправильное питание и др. [12]. В настоящее время только вирусным гепатитом С поражено не менее 1 % населения мира, примерно у 75 % пациентов развивается хронический гепатит [13].

В этой связи профилактика и лечение заболеваний печени являются одним из актуальных направлений современной медицины. В комплексной терапии поражений печени важную роль играют гепатопротекторы, среди которых группа лекарственных средств растительного происхождения является самой многочисленной. Популярность растительных гепатопротекторов обусловлена их широким спектром действия, обладающими такими важными преимуществами, как высокая эффективность, малая токсичность, доступность, взаимозаменяемость и возможность длительного применения без побочных проявлений. При применении фитопрепаратов действует целый комплекс биологически активных веществ, в котором биологически активные вещества находятся в оптимальных сочетаниях, что обеспечивает благотворное влияние на все системы и функции организма [14]. Преимущественная фармакотерапевтическая и профилактическая эффективность растительных средств обусловлена не только их воздействием на патологический процесс, но и их регулирующим влиянием на соответствующие функциональные системы с повышением резистентности организма в целом [7].

**Целью исследования** явилось определение фармакотерапевтической эффективности ком-

плексного растительного средства при повреждении печени и выявление возможных механизмов его действия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В трактате тибетской медицины отдельная глава посвящена описанию признаков и лечения болезней печени. В зависимости от наличия признаков назначается определенная диета и многокомпонентные препараты из растений, среди которых чаще всего используются софора желтоватая, эмблика лекарственная (ее заменитель в Сибири — яблоня ягодная), сверция, шлемник байкальский, зубчатка поздняя, шафран посевной, разные виды горечавок, молочаев и др. [11].

На основании данных о применении препаратов лекарственных растений в научной и традиционной медицине была выбрана композиция, представляющая интерес для изучения в качестве гепатопротекторного средства и включающая: надземную часть горечавника бородатого (*Gentianopsis barbata* (Froel) Ma.), траву зубчатки обыкновенной (*Odontites vulgaris* Moench.), плоды яблони ягодной (*Malus baccata* (L.) Borkh.) и корни софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland.), названной дигда-ши-тан, взятых в соотношении 4 : 3 : 2 : 1 масс. частей. В состав растительного средства дигда-ши-тан входят ксантоны, алкалоид гецианин, гликозид гентиопикрин, дубильные вещества, флавоноиды, кумарины, иридоиды, сапонины, каротиноиды, витамин С, фенолкарбоновые кислоты, микроэлементы [2].

Эксперименты выполнены на 50 белых крысах линии Wistar обоего пола массой 160 – 180 г.

Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (ИОЭБ СО РАН) на обычном для указанного вида животных рационе при свободном доступе к воде и пище. При проведении экспериментов руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986). Тетрациклиновый гепатит вызывали у крыс путем внутрижелудочного введения тетрациклина гидрохлорида в виде суспензии с Tween-80 (1 : 10) в дозе 1 г/кг массы 1 раз в сутки ежедневно в течение 7 дней [8].

Введение животным комплексного растительного средства осуществляли в соответствии с условиями эксперимента интрагастрально в экспериментально-терапевтической дозе в форме отвара, приготовленного по требованиям ГФ Х1 издания [4], в объеме 10 мл/кг 1 раз в сутки. В качестве контроля служили крысы, которым вводили воду, очищенную в аналогичных условиях, в соответствующих объемах. Исследования проводили через 7 суток от начала эксперимента.

Для оценки фармакотерапевтической эффективности лекарственного растительного средства были использованы наиболее информативные и широко апробированные методы [8]. Так, антиоксидантные свойства указанных средств оценивали по их влиянию на интенсивность образования продуктов свободнорадикального окисления биомакромолекул (СРО) и эндогенную антиоксидантную систему организма (АОС) Концентрацию ТБК-активных продуктов определяли спектрофо-

тометрически в сыворотке крови [10] и гомогенате печени, определяли активность каталазы [5]. Продолжительность гексеналового сна оценивали при однократном внутрибрюшинном введении крысам гексенала в дозе 70 мг/кг [3]. Экскреторно-поглощательную функцию печени оценивали по скорости выведения бромсульфалеина с желчью [9].

Морфофункциональную состоятельность печени животных определяли с использованием ряда гистологических и гистознзимологических методов [6]. При патоморфологических исследованиях срезы печени фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и фиксаторе Буэна. Депарафинированные срезы ткани печени окрашивали гематоксилин-эозином.

Полученные в ходе экспериментов данные статистически обработаны с применением пакета прикладных программ «Excel 2003». Различия значимыми принимались с помощью критерия t Стьюдента при вероятности 95 % ( $P \leq 0,05$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При повреждении печени крыс тетрациклином курсовое введение растительного средства дигда-ши-тан в экспериментально-терапевтической дозе указанное средство подавляло образование ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и в гомогенате печени на 46 и 44 % соответственно и повышало активность каталазы в эритроцитах на 21 % по сравнению с контрольными показателями (табл. 1); отмечали стимулирующее влияние указанного средства на дезинтоксикационную функцию печени: при повреждении печени животных этанолом и тетрациклином продолжительность гексеналового сна у крыс, получавших отвар ука-

**Таблица 1**  
**Влияние комплексного средства дигда-ши-тан на состояние антиоксидантной системы у крыс при тетрациклиновом гепатите**

Показатели	Группы животных		
	Интактная	Контрольная (тетрациклин)	Опытная (тетрациклин + дигда-ши-тан)
МДА в сыворотке крови, мкМ/мл мин	2,48 ± 0,11	4,68 ± 0,14	2,56 ± 0,25*
МДА в гомогенате печени, нМ/г ткани	1,30 ± 0,10	3,20 ± 0,16	1,80 ± 0,10*
Активность каталазы в сыворотке крови, мкат/л	3,86 ± 0,12	2,47 ± 0,18	2,98 ± 0,24

**Примечание:** \* – (здесь и далее) различия при сравнении данных опытной и контрольной групп животных значимы ( $p \leq 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Влияние растительного средства дигда-ши-тан на продолжительность гексеналового сна у крыс при повреждении печени тетрациклином**

Группы животных	Продолжительность гексеналового сна, мин	
	7-е сутки	14-е сутки
Интактная	14,0 ± 0,4	16,20 ± 1,2
Контрольная (этанол)	23,3 ± 3,5	21,3 ± 2,0
Опытная 1 (этанол + дигда-ши-тан)	17,5 ± 0,3*	15,3 ± 0,4*
Контрольная (тетрациклин)	25,2 ± 1,5	23,0 ± 2,1
Опытная 2 (тетрациклин + дигда-ши-тан)	16,6 ± 1,3*	14,2 ± 1,0*



**Таблица 3**

**Влияние комплексного растительного средства дигда-ши-тан на коэффициент элиминации БСФ у крыс при тетрациклиновом гепатите**

Группы животных	Время максимальной элиминации БСФ, мин	Максимальный коэффициент ретенции БСФ (пик)	Коэффициент ретенции БСФ за 60 мин	Коэффициент ретенции БСФ за 180 мин
Интактная	70,0 ± 1,0	269	229	20
Контрольная	90,1 ± 1,2	183	151	54
Опытная (тетрацилин + дигда-ши-тан)	40,0 ± 1,0*	148	116	20

занного фитосбора, укорачивалась на 25 и 35 % (7-е сутки) по сравнению с контролем (табл. 2).

В таблице 3 показано, что отвар дигда-ши-тан оказывает стимулирующее влияние на экскреторно-поглотительную функцию печени: коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) снижается на 63 % (180 мин) по сравнению с контролем.

Патоморфологическими исследованиями подтверждена эффективность отвара испытуемого средства при тетрациклиновом повреждении печени у крыс. В частности, при введении указанного растительного средства наблюдали увеличение клеток Купфера, значительное количество фигур митозов в гепатоцитах и двуждерных клеток. При гистохимическом исследовании выявлялось повышение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по сравнению с контролем, а гранулы диформаза имели овальную форму. Ближе к центру долек находили скопление темно-окрашенных гепатоцитов с гиперхромными ядрами, балочное строение долек печени представлялось более упорядоченным, что свидетельствовало о защите структуры и стимуляции регенераторных процессов в печени под влиянием данного растительного средства.

Таким образом, курсовое введение крысам растительного средства дигда-ши-тан при тетрациклиновом повреждении печени сопровождается ингибированием процессов свободнорадикального окисления (СРО), снижением активности мембраносвязанных ферментов, нормализацией и повышением активности дезинтоксикационных возможностей поврежденного органа. В таблице 3 показано, что отвар дигда-ши-тан оказывает стимулирующее влияние на экскреторно-поглотительную функцию печени: коэффициент ретенции бромсульфалеина (БСФ) снижается на 63 % (180 мин) по сравнению с контролем, ускоряются процессы репаративной регенерации печени.

По результатам наших исследований при повреждении печени тетрациклином установлено закономерное участие активации свободнорадикального окисления биомакромолекул в патогенезе развития повреждения печени. При поражении печени резко снижается функциональная состоятельность ферментной антиоксидантной защитной системы (каталаза). Ведущим молекулярно-клеточным механизмом в действии указанного растительного средства является его способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления биомакромолекул с одновременным повышением

активности ферментов антиоксидантной защиты организма при повреждении печени.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В токсическом действии высоких доз тетрациклина большое значение имеют механизмы активации свободнорадикального окисления биомакромолекул. Установленный молекулярно-биологический механизм активации свободнорадикальных процессов с дестабилизацией биомембран можно рассматривать с позиций общей патологии как один из универсальных при повреждениях печени.

Влияние многокомпонентного растительного средства при повреждении печени обусловлено наличием в них комплекса биологически активных веществ и, прежде всего, соединений фенольной природы. Благодаря их доминирующему содержанию обеспечивается ингибирующее действие на свободнорадикальное окисление биомакромолекул, стабилизация биологических мембран с последующим повышением функциональной активности органа. При его курсовом введении в экспериментально-терапевтических дозах животным с повреждениями печени предотвращается дисфункция, грубая деструкция и ускоряется инволюция нарушений в печени. Полученные результаты исследований аргументируют целесообразность широкого применения растительного средства в комплексном лечении и профилактике заболеваний печени.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Апросина З.Г. Хронические вирусные заболевания печени // Тер. архив. — 1995. — № 5. — С. 77 — 80.
2. Биологически активные вещества растительного происхождения. — М., 2001 — 2002. — Т. 1. — 350 с. — Т. 2. — 764 с. — Т. 3. — 216 с.
3. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. — М., 1974. — 144 с.
4. Государственная фармакопея СССР XI изд. // Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — М., 1990. — Вып. 2. — С. 238.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С. 16 — 19.
6. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов. — М., 1996. — 544 с.

7. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. — Новосибирск, 1992. — 155 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 832 с.
9. Соловьев В.И., Егоренко Г.Г., Фирсов А.А. Использование математической модели фармакокинетики при изучении функции печени у белых крыс методом бромсульфалеиновой пробы // Лаб. дело. — 1976. — № 9. — С. 538—542.
10. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 209—211.
11. Чжуд-ши. Т.З. Тантра наставлений; пер. с тибетского Д.Б. Дашиева. — Улан-Удэ, 1991. — 286 с.
12. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 40—46.
13. Keeffe E.B. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon // Medscape Gastroenterol. — 2001. — Vol. 193, N 2. — P. 265—275.
14. Pradhan S.C., Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silimarin from experimental pharmacology to clinical medicine // Ind. J. Med. Res. — 2006. — Vol. 124. — P. 491—504.

#### Сведения об авторах

**Занданов Александр Октябриевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1 медицинского факультета Бурятского государственного университета

**Ажунова Татьяна Александровна** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-34-63; e-mail: t.azhunova@mail.ru)

**Николаев Сергей Матвеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

**Цыренжапова Октярина Дашиевна** — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

**Лемза Сергей Васильевич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

Ю.В. Макушкина, В.Б. Хобракова

## ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА «АРКОСИТЕЛ» НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУННОГО ОТВЕТА

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

В опытах на мышах линий СВА и  $F_1$  (СВА×С57В1/6) установлена иммуномодулирующая активность сухого экстракта «Аркосител». Показано, что испытуемое средство в экспериментально-терапевтической дозе 200 мг/кг способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез и клеточноопосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что выражается в повышении иммунологических показателей.

**Ключевые слова:** сухой экстракт аркосител, иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антителообразование, гиперчувствительность замедленного типа

## THE INFLUENCE OF DRY EXTRACT «ARKOSITEL» ON THE STATE OF CELLULAR AND HUMORAL CHAINS OF IMMUNE RESPONSE

Yu.V. Makushkina, V.B. Khobrakova

Institute of General and Experimental Biology of SB RAS, Ulan-Ude

The immunomodulating activity of dry extract «Arkositel» was established in experiments on the CBA and  $F_1$  (CBA×C57B1/6) mice. The extract in experimental-therapeutic dose of 200 mg/kg is capable to decrease suppressive action of cytostatic azathioprin on antibody genesis, cellular-indirect immune reaction of hypersensitivity of slow type, that is expressed by increasing of immune indices.

**Key words:** dry extract «Arkositel», immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azathioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type

В связи с широким распространением иммунодефицитных состояний в настоящее время актуальной проблемой является поиск и разработка новых эффективных иммунокорректирующих лекарственных средств. Перспективным направлением является поиск средств растительного происхождения, обладающих наряду с широким спектром активности малой токсичностью и безопасностью. Объектом настоящего исследования явилось многокомпонентное растительное средство — сухой экстракт «Аркосител», в состав которого входят корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.), шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* G.) и сабельника болотного (*Comarum palustre* L.), трава ортосифона тычиночного (*Orthosiphon stamineus* B.), арники горной (*Arnica montana* L.).

**Целью** настоящего исследования явилось определение влияния сухого экстракта «Аркосител» на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной азатиоприном.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на мышах самцах линии СВА массой 18–20 г. Действие исследуемого средства было изучено на животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [4].

Сухой экстракт «Аркосител» вводили опытной группе на фоне азатиоприна в экспериментально-терапевтической дозе 200 мг/кг перорально 1 раз

в сутки в течение 14 дней. Интактная группа животных получала воду, очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J. Cunningham (1965). Мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе  $2 \times 10^8$  клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на  $10^6$  клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации [14].

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ (Руководство..., 2005). Мышей сенсibilizировали внутрибрюшинным введением 0,1% взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена — 50 мкл 50% взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной (Ро) и контрольной (Рк) лапок [9].

Полученные результаты обработаны статистическим методом с помощью t-критерия Стьюдента [5].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании влияния экстракта «Аркосител» на процессы антителообразования установлено, что данное средство восстанавливает показатели гуморального иммунного ответа в условиях

Таблица 1

## Влияние экстракта «Аркосител» на антителообразование

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 <sup>6</sup> спленоцитов
Интактная (n = 10)	52331 ± 3416	316 ± 17
Контрольная (азатиоприн) (n = 10)	28982 ± 2329	198 ± 14
Опытная (азатиоприн + «Аркосител») (n = 10)	46331 ± 3051*	312 ± 26*

**Примечание:** здесь и далее n – количество животных в группе; \* – разница достоверна ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с контролем.

азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению как абсолютного числа АОК, так и числа АОК на 10<sup>6</sup> спленоцитов на 45 % и 37 %, соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе (табл. 1).

При введении исследуемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали достоверное увеличение количества АОК как в абсолютных значениях, так и при расчете на 10<sup>6</sup> спленоцитов в 1,6 раза по сравнению с контролем.

При исследовании влияния экстракта «Аркосител» на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытуемое средство восстанавливает индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 44 % по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 2).

Таблица 2

## Влияние экстракта «Аркосител» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Группы животных	ИР ГЗТ, %
Интактная (n = 10)	34,21 ± 1,01
Контрольная (азатиоприн) (n = 10)	19,22 ± 1,76
Опытная (азатиоприн + «Аркосител») (n = 10)	37,08 ± 3,29*

При введении испытуемого средства на фоне иммунодепрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,9 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, экстракт «Аркосител» способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

За иммуномодулирующее действие экстракта «Аркосител», по-видимому, ответственны полисахариды, фенолпропаноиды, содержащиеся в корнях лопуха большого; флавоноиды, полисахариды, тритерпеновые сапонины, содержащиеся в траве арники горной; флавоноиды байкалеин и байкалин, содержащиеся в корнях шлемника байкальского; флавоноиды кверцетин и кемпферол, содержащиеся в корнях сабельника болотного [3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 16, 17]. Кроме того, из данных литературы известно, что полисахариды, выделенные из листьев арники горной, стимулируют фагоцитоз *in vivo* [7]. В работе В.Б. Хобраковой с соавт. (2008) показано, что сухой экстракт сабельника болотного повышает показатели клеточного и гуморального звеньев

иммунного ответа при иммуносупрессии, а также стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов [2]. В исследованиях Е.С. Смольянинова с соавт. (1997) экстракт корней шлемника байкальского увеличивает число иммуноглобулинов А у больных раком легких в условиях химиотерапии [1].

Полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт «Аркосител» является эффективным иммунокорректирующим средством, что аргументирует целесообразность его дальнейшего изучения с целью создания новых эффективных иммуномодуляторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние экстракта шлемника байкальского на иммунологический статус больных раком легкого в условиях противоопухолевой терапии / Е.С. Смольянинов, В.Е. Гольдберг, М.Г. Матяш [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т. 60, № 6. – С. 49–51.
2. Иммуномодулирующие свойства сухого экстракта сабельника болотного / В.Б. Хобракова, С.М. Николаев, Р.Н. Аляутдин [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2008. – № 5. – С. 31–33.
3. Иммуномодуляторы растительного происхождения / А.Д. Бакуридзе, М.Ш. Курцикидзе, В.М. Писарев [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 1993. – № 8. – С. 43–47.
4. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. – М., 1985. – 256 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М., 1990. – 352 с.
6. Растения, стимулирующие иммунитет / Д.Н. Лазарева, В.В. Плечев, Т.В. Моругова, Л.И. Самигуллина. – Уфа, 2005. – 96 с.
7. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: Часть I – Семейство *Lycopodiaceae* – *Erpophedraceae*; Часть II – Дополнения к 1–7 томам. – СПб.: Мир и семья-95, 1996. – С. 311.
8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; семейство *Asteraceae* (*Compositae*). – СПб.: Наука, 1993. – Т. 7. – С. 25.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. – М., 2005. – С. 80.
10. Сравнительная характеристика влияния полифенольных и полисахаридных соединений, выделенных из растений Сибири и Дальнего Востока, на систему иммунитета / О.С. Борсук, Н.В. Массная, Е.Ю. Щерстобоев [и др.] // Рос. аллергологический журнал. – 2011. – № 4, Вып. 1 – С. 60–61.

11. Токешова Л.Е. Лекарственные растения и их препараты, используемые в качестве иммуномодуляторов // Materials of the II International Conference "Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives". — Алматы, 2007. — С. 161.

12. Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы — активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. — 1999. — № 14. — С. 9.

13. Учасова Е.Г. Регуляция активности макрофагов полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной, аира болотного, календулы лекарственной, девясила высокого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2009. — 22 с.

14. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol. 207, N 5001. — P. 1106—1107.

15. Flavonoids from *Scutellaria baicalensis* and their bioactivities / X.Q. Zhou, H. Liang, X.H. Lu [и др.] // Beijing Da Xue Xue Bao. — 2009. — Vol. 41, N 5. — P. 578—584.

16. Immunomodulatory and antitumoral effects of triterpenoid saponins / B. Plohmman, G. Bader, K. Hiller [et al.] // Pharmazie. — 1997. — Vol. 52, N 12. — P. 953—957.

17. Kraus J., Franz G. Immunomodulating effects of polysaccharides from medicinal plants // Chem. Pharm. Bull. — 1992. — Vol. 40, N 2. — P. 314—317.

#### Сведения об авторах

**Макушкина Юлия Владимировна** — аспирант Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-47-43, факс: 8 (3012) 43-30-34)

**Хобракова Валентина Бимбаевна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-47-43, факс: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: val0808@mail.ru)



Л.М. Михайлов, А.И. Калиновский, Н.Л. Баранникова, М.Ю. Шестопалов, Н.М. Андреевская,  
В.А. Михайлова, В.И. Кузнецов, А.Г. Атлас, С.В. Балахонов

## ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БРУЦЕЛЛЕЗА, ВЫЗВАННОГО S- И L-ФОРМАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ИНФЕКЦИИ

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)

В работе приведены результаты сравнительной оценки бактериологического, серологического и ПЦР-методов диагностики при экспериментальном бруцеллезе у морских свинок, зараженных S- и L-формами возбудителя в разные сроки инфекционного процесса. Показано, что бактериологическим методом бруцеллы в S-форме выделялись до шести месяцев, в L-форме — до одного месяца. В ПЦР положительные результаты регистрировались до шести месяцев после заражения животных S- и L-формами возбудителя.

Положительные результаты слайд-агглютинации сывороток крови морских свинок с S- и L-бруцеллезными корпускулярными диагностикумами наблюдали до 12 месяцев. Комплексное использование бактериологического, ПЦР и серологического методов для лабораторной диагностики атипичного бруцеллеза, обусловленного возбудителем в L-форме, позволяет получать более достоверную информацию об эпизоотолого-эпидемиологической ситуации в неманифестных очагах инфекции.

**Ключевые слова:** бруцеллез, лабораторная диагностика, S-, L-формы бруцелл

## PECULIARITIES OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF EXPERIMENTAL BRUCELLOSIS CAUSED BY S- AND L-FORMS OF CAUSATIVE AGENT

L.M. Mikhailov, A.I. Kalinovskiy, N.L. Barannikova, M.Yu. Shestopalov, N.M. Andreevskaya,  
V.A. Mikhailova, V.I. Kuznetsov, A.G. Atlas, S.V. Balakhonov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

Comparative evaluation of bacteriological, serological and PCR diagnostic methods was resulted at experimental brucellosis in guinea pigs infected with S- and L-forms of the causative agent in different periods of the infection. It was shown that *Brucella* S-forms were isolated during six months, L-forms - about one month by a bacteriological method. Positive PCR results were observed about six months after S- and L-form infection in animals. Positive slide agglutination of guinea pig blood sera was revealed till 12 months by a corpuscular diagnosticum with S- and L-forms of *Brucella*. Complex use of bacteriological, PCR and serological methods for laboratory diagnostics of atypical brucellosis caused by *Brucella* L-form allows to obtain more reliable information about epizootological-epidemiological situation in non-manifested (non-clinical) infection foci.

**Key words:** brucellosis, laboratory diagnostics, *Brucella* S- and L-forms

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что интенсивность эпидемиологических проявлений в очагах бруцеллеза обусловлена, прежде всего, активностью эпизоотий среди сельскохозяйственных животных. Персистенция L-форм бруцелл в организме человека и животных с периодической реверсией в типичную S-форму может быть одной из причин непрогнозируемых эпизоотолого-эпидемиологических осложнений. При выявлении неманифестных очагов бруцеллеза и расшифровки атипичного течения заболевания у людей большое значение имеет информативность и результативность применяемых лабораторных методов диагностики. Несмотря на многолетнее изучение роли измененных форм возбудителя в эпизоотическом и эпидемическом процессах, проблема лабораторной диагностики бруцеллеза, обусловленного возбудителем в L-форме, далека от завершения. Бруцеллы в L-форме в сравнении с типичными формами обладают пониженной вирулентностью, но способны вызывать развитие инфекционного процесса у лабораторных и сельскохозяйственных животных — основного

источника инфекции [1, 4, 6, 7, 11]. Ранее показано, что индекс инфицирования (ИИ) при заражении морских свинок бруцеллами в L-форме колебался в значительных пределах (5,5 — 28 %). Для бруцелл в S-форме ИИ был значительно выше и составлял 73,7 — 79 % [1, 11]. Отмечено также, что наиболее интенсивное развитие бруцеллезной инфекции, обусловленной возбудителем в L-форме, авторы наблюдали через 15 суток после заражения (ИИ — 22,2 %, через 30 и 45 суток — 11,1 и 7,4 % соответственно) [6], результаты бактериологического исследования через 4, 6, 8 и 10 месяцев были отрицательными, при этом титры специфических антител в сыворотках крови сохранялись до 10 месяцев [3].

**Цель работы** — оценка результативности бактериологического, серологического методов и ПЦР при экспериментальном бруцеллезе, вызванном S- и L-формами возбудителя.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для заражения животных использовали штамм *Brucella abortus* И-206 в S- и L-форме (5-й и 12-й пас-

саж) [9]. Доза заражения составляла  $10^8$  микробных клеток (м.к.). Морских свинок для эксперимента (84 головы весом по 250 – 300 г) получали из лаборатории подопытных животных (ФКУЗ Иркутский НИПЧИ Роспотребнадзора). Материал для исследования животных (по 5 голов в группе) отбирали в ранние сроки после заражения (1-е, 2-е, 3-и и 7-е сутки) и отдаленные сроки (1, 2, 3, 6, 12 месяцев). Идентификацию культур бруцелл, выделенных из организма экспериментальных животных, проводили в реакции слайд-агглютинации и объемной РА с поливалентными бруцеллезными сыворотками против S- (ФКУЗ Ставропольский НИПЧИ) и L-форм бруцелл [10]. В ПЦР использовали коммерческую тест-систему для детекции *Brucella spp.* (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб») в соответствии с инструкцией изготовителя и действующими методическими указаниями [5]. Серологические исследования проводили с диагностиком бруцеллезным для РА (ФКУЗ Ставропольский НИПЧИ) и корпускулярным L-антигеном из *B. abortus* И-206 в L-форме (ФКУЗ Иркутский НИПЧИ Роспотребнадзора). Все манипуляции с патогенными микроорганизмами выполняли с соблюдением соответствующих мер безопасности [2].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Бактериологическим методом исследовали экспериментальных животных, зараженных S- и L-культурами *B. abortus* И-206 в дозе  $10^8$  м.к. В ранние сроки после заражения S-формой возбудителя положительные результаты составляли: через сутки – 66,6 %, через двое – 83 %, через трое – 75 %, через семь – 75 %. В среднем в ранние сроки S-формы бруцелл выделяли в 74,9 % случаев, в том числе из лимфатических узлов и паренхиматозных органов (генерализованная форма инфекции). После инфицирования L-формой (5-й и 12-й пассажи) бруцеллы выделяли через сутки в 8,3 % случаев, через двое – 4,15 %, через трое – 20,8 %, через семь – 12,5 %. На отдаленных сроках после инфицирования бактериологические находки

S-форм заражающего штамма регистрировались лишь в лимфатических узлах (регионарная форма инфекции) через 1 месяц в 66,6 % случаев и через 6 месяцев – в 8,3 %, через 2, 3, 12 месяцев результаты бактериологического исследования были отрицательными. L-формы выделены только через месяц после заражения в 8,3 % случаев (рис. 1).

При исследовании органов экспериментальных животных с помощью ПЦР положительные результаты при заражении S-формой бруцелл получены через сутки в 25 % случаев, через двое – 16,6 %, через трое – 16,6 %, через семь – 25 %. При исследовании проб органов от животных, зараженных L-субкультурами бруцелл, положительные результаты составили через сутки 25 %, через двое – 29,2 %, через трое – 20,8 %, через семь – 12,5 %, что сопоставимо с результатами при инфицировании S-формой возбудителя, вызывающего инфекционный процесс.

На отдаленных сроках после заражения результаты ПЦР у животных, зараженных S-формой бруцелл, через месяц были отрицательными, через два месяца – положительные в 33,3 % случаев, через три – в 77,7 %, через шесть – в 22,2 %, в том числе при исследовании паренхиматозных органов (генерализованная форма инфекции). Для L-форм эти показатели составили через месяц 11,1 %, через два – 11,1 %, через три – 22,2 %, через шесть – 22,6 % с положительными находками в паренхиматозных органах (рис. 2). Полученные данные позволяют рекомендовать ПЦР как сигнальный ускоренный метод лабораторной диагностики как типичного, так и атипичного бруцеллеза, дополняя результаты тестирования общепринятыми методами.

Положительные серологические реакции отмечали до 12 месяцев после заражения S- и L-формами бруцелл, при этом перекрестных реакций не отмечено. Через 7 суток после заражения положительные результаты серологического исследования сывороток крови животных, зараженных S-формой бруцелл, составили 100 % случаев, а L-форм – 83,3 %. В отдаленные после заражения

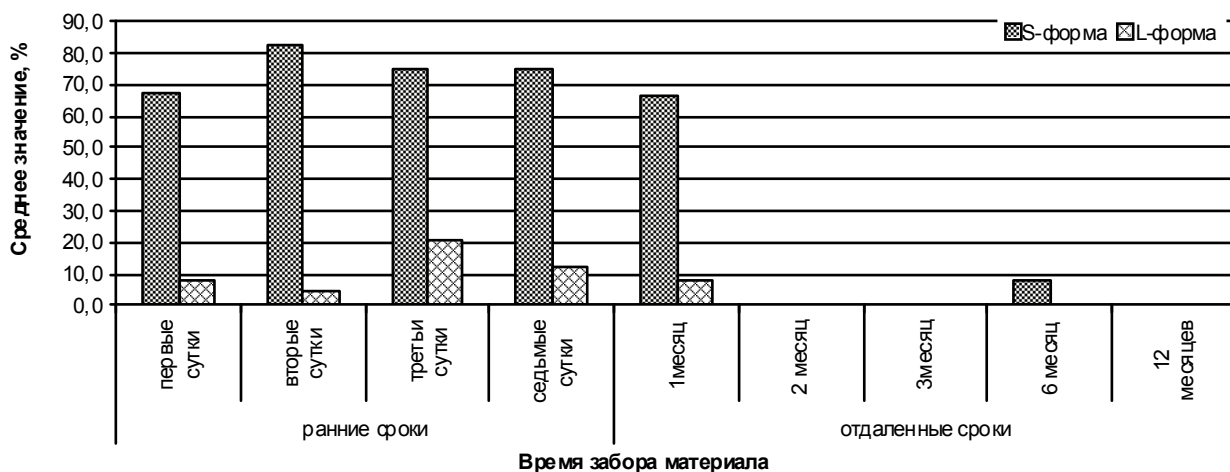


Рис. 1. Результаты бактериологического исследования при экспериментальном бруцеллезе обусловленном возбудителем в S- и L-формах.

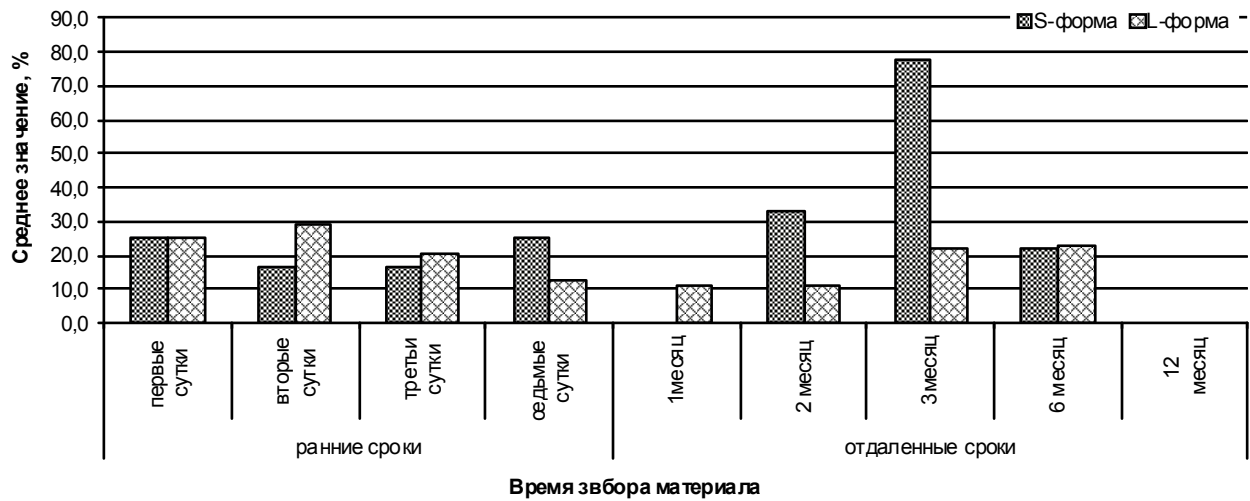


Рис. 2. Результаты ПЦР при экспериментальном бруцеллезе обусловленном возбудителем в S- и L-формах.

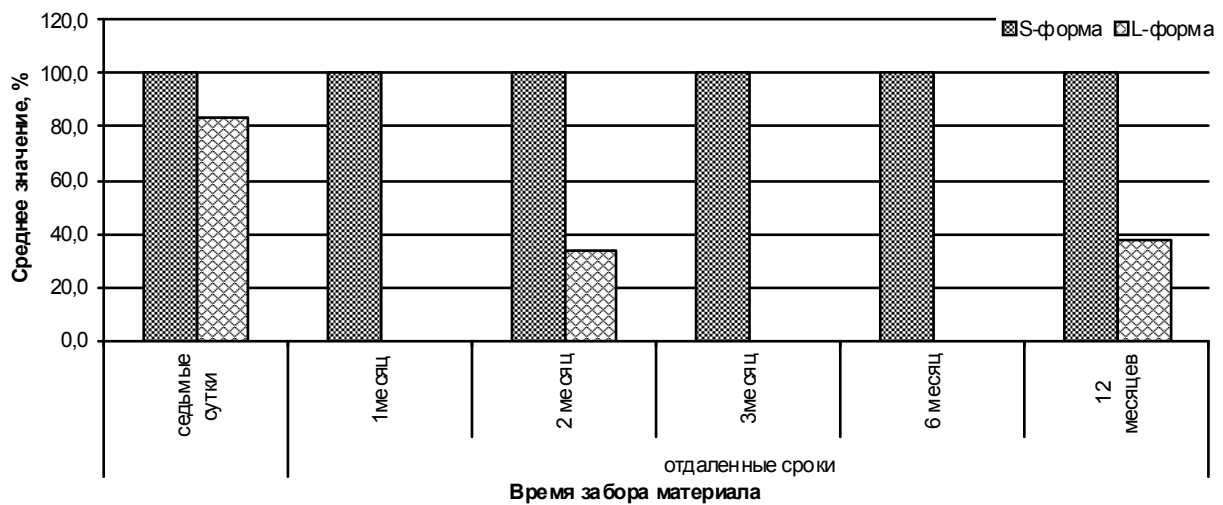


Рис. 3. Результаты слайд-агглютинации сывороток крови морских свинок при экспериментальном бруцеллезе обусловленном возбудителем в S- и L-формах.

сроки серопозитивные результаты получены через 1, 2, 3, 6 и 12 месяцев в 100 % случаев (S-форма). У животных, зараженных L-формами бруцелл, специфические антитела выявлены через 2 и 12 месяцев — 33,3 % и 37,5 % соответственно (рис. 3).

Показано, что бруцеллы в L-форме, хоть и в меньшей степени, чем бруцеллы в S-форме, способны вызывать инфекционный процесс у экспериментальных животных с длительной персистенцией, что подтверждается положительными результатами бактериологического исследования (через месяц после заражения) и согласуется с литературными данными [1, 2, 4, 6, 11]. Большинство культур бруцелл в L-форме выделялись в ранние сроки после заражения, что также отмечено другими авторами [6]. Через трое суток количество изолированных культур составляло 20,8 %, через семь — 12,5 %, что важно учитывать при изоляции атипичных культур от больных людей и животных. Результаты выделения бруцелл в S-форме в ранние сроки после заражения составили 75—83 %, в том числе через месяц — 66,6 %, что также согласуется с данными других

авторов [1, 11]. Количество бактериологических находок к 6 месяцам снизилось до 8,3 %.

Положительные в ПЦР результаты проб от зараженных возбудителем в L-форме экспериментальных животных, позволяют считать ПЦР перспективным ускоренным методом лабораторной диагностики атипичного бруцеллеза, дополняя результаты тестирования общепринятыми методами. Положительные результаты слайд-агглютинации сывороток крови морских свинок с S- и L-диагностикумами регистрировали до 12 месяцев после заражения (срок наблюдения), при этом не отмечено перекрестных реакций, что свидетельствует об их высокой специфичности и возможности использования в комплексе диагностических тестов при совершенствовании системы эпидемиологического надзора за бруцеллезом.

Полученные результаты, свидетельствуют о возможности дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора за бруцеллезом с использованием комплекса методов лабораторной диагностики, что позволит более

объективно оценивать эпизоотолого-эпидемиологическую ситуацию в очагах инфекции, в том числе обусловленную L-формами возбудителя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Базилов И.А. L-трансформация бруцелл // Эпидемиол., микробиол. и иммунол. бактериальных и вирусных инфекций: Тез докл. обл. науч. конф. молодых ученых. — Ростов-на-Дону, 1989. — С. 5—8.
2. Безопасность работы с микроорганизмами I-II групп патогенности (опасности): Санитарные правила. СП 1.3.1285 — 03. — М., 2003. — 85 с.
3. Вершилова П.А., Грекова Н.А., Толмачева Т.А. Персистенция бруцеллезных L-культур в организме экспериментального животного и длительность иммунитета // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 3. — С. 10—13.
4. Изучение роли L-форм бруцелл, их ревертантов и исходных культур / И.Ф. Таран, Б.П. Цыбин, А.А. Крылова [и др.] // Ж. микробиол. — 1986. — № 6. — С. 39—43.
5. Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала, инфицированного микроорганизмами I — II групп патогенности: Метод. указ., МУ 1.3.1794-03. — М., 2003. — 39 с.
6. Островская Н.Н., Толмачева Т.А. Вирулентность для морских свинок L-форм бруцелл вида *Abortus* // Ж. микробиол. — 1974. — № 6. — С. 146—147.
7. Ощепков В.Г., Гордиенко Л.Н. L-трансформация бруцелл — значение в эпизоотическом процессе и эволюции рода *Brucellae* // Вет. патология. — 2004. — № 4. — С. 36—46.
8. Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей. Профилактика инфекционных болезней. Инфекции общие для человека и животных: Метод. указ., МУ 3.1.7.1189-03. — М., 2003. — 38 с.
9. Способ получения L-субкультур штамма *Brucella abortus* И-206: пат. 2263142 Рос. Федерация / Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Андреевская Н.М. и др. — 2005. — Бюл. № 30.
10. Способ получения диагностической агглютинирующей сыворотки против бруцелл в L-форме: пат. 2242765 Рос. Федерация / Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Андреевская Н.М. и др. — 2004. — Бюл. № 35.
11. Толмачева Т.А. Судьба L-форм бруцелл в организме (экспериментальные данные) // Матер. Всесоюз. науч.-практ. конф. по бруцеллезу: Тез. докл. — М. — 1978. — С. 58—60.

#### Сведения об авторах

**Михайлов Леонид Михайлович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (6664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Калиновский Александр Иннокентьевич** — доктор медицинских наук, заведующий отделом зоонозных инфекций, старший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Баранникова Наталья Леонидовна** — врач-бактериолог отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Шестопапов Михаил Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Андреевская Нина Михайлова** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Михайлова Вера Александровна** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Кузнецов Владимир Ильич** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Атлас Александр Гилельевич** — заведующий научно-производственным отделом ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Балахонов Сергей Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

Л.М. Михайлов, А.И. Калиновский, Н.Л. Баранникова

**КУЛЬТУРАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БРУЦЕЛЛ НА ЭТАПАХ L-ТРАНСФОРМАЦИИ****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)**

Изучены культурально-морфологические свойства бруцелл в процессе L-трансформации на плотных питательных средах с нарастающей концентрацией антибиотика и представлена визуализация особенностей морфологии клеток различных пассажей при световой микроскопии с фазово-контрастным устройством. Показаны отличия культурально-морфологических свойств L- от S-форм бруцелл.

**Ключевые слова:** S- и L-формы бруцелл

**CULTURAL-MORPHOLOGICAL PROPERTIES OF BRUCELLA AT THE STAGES OF L-TRANSFORMATION**

L.M. Mikhailov, A.I. Kalinovskiy, N.L. Barannikova

*Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk*

Cultural-morphological properties of Brucella are studied during L-transformation on solid nutrient media with increasing antibiotic concentration and visualization of morphology features of cells with various passages is presented by light phase-contrast microscopy. Differences of cultural-morphological properties of Brucella L- and S-forms are shown.

**Key words:** Brucella S- and L-forms

**ВВЕДЕНИЕ**

Способность бактерий к существованию в условиях частичного или полного отсутствия клеточной стенки — широко распространенное явление [2]. В настоящее время процесс L-трансформации бактерий рассматривается как один из приспособительных механизмов, способствующих их сохранению [3]. Отличительной особенностью бруцелл в L-форме является выраженный полиморфизм клеток, индуцированных *in vitro* или *in vivo*, одни авторы выделяют 15 [4], другие — 7 фенотипов L-форм бруцелл [8]. До настоящего времени при идентификации бруцелл в L-форме большое значение придается их культурально-морфологическим свойствам [2, 6]. По данным литературы, наряду с описанием морфологических признаков бруцелл в L-форме недостаточно материала по визуализации этих признаков, поэтому получение новых данных актуально.

**Цель работы** — культурально-морфологическая характеристика бруцелл на этапах L-трансформации на искусственных питательных средах.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В работе использовали 18 штаммов бруцелл: *Brucella melitensis* 342 (S, R), 201, 203 (S, R); *B. abortus* И-206, 82 (вакцинный), 292 (S, R); *B. suis* И-103 (S, R), *Thomsen* (S, R); *B. rangiferi* 283 (S, R); *B. ovis* И-65; *B. canis* 6/66 (S, R). L-трансформацию проводили на четырех питательных средах для культивирования L-форм бруцелл, приготовленных на основах: эритроцит агар, печеночного настоя, переваров селезенки и сердечной мышцы крупного рогатого скота, с постепенным увеличением

концентрации бициллина-3 от 10 до 13000 ЕД/мл питательной среды. Мазки готовили из культур L-трансформантов бруцелл на различных стадиях L-трансформации и просматривали с использованием светового микроскопа с фазово-контрастным устройством «Liaka» при 400 кратном увеличении.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Особенностью процесса L-трансформации является замедление роста культур бруцелл на питательных средах (8–18 суток) по сравнению с исходными культурами (2–3 суток). Рост бруцелл, особенно на первых пассажах, скудный, в виде голубовато-сероватого впадающего и прозрачного янтарно-желтого цвета проходящего света налета, плохо снимающегося петлей. Отдельные колонии различаются по размеру от мелких (меньше 0,5 мм) до крупных (5 мм в диаметре), отмечаются колонии с более темным центром и светлыми краями (в виде яичницы). При получении L-трансформантов из 18 штаммов наиболее глубокий процесс перехода в L-форму зарегистрирован у бруцелл наиболее эпидемиологически значимых видов *Melitensis* и *Abortus*, где максимальное число пассажей достигало 14, тогда как у остальных оно не превышало восьми. При этом рост на питательной среде на основе перевара сердечной мышцы наблюдали также только у представителей бруцелл видов *Melitensis* — 5 штаммов и *Abortus* — 1 штамм.

Рост бруцелл других видов не наблюдался дальше пятого пассажа. L-субкультуры бруцелл образуют мелкие колонии, округлой формы с



ровным краем, вросшие в агар, в проходящем свете янтарно-желтые, голубоватые в падающем свете или в виде скудного, нежного голубовато-серого налета. При снятии петлей колонии трудно снимаются, имеют крошковатую консистенцию. Бруцеллы в L-форме грамотрицательны, спор и капсул не образуют.

Отличительной особенностью бруцелл в L-форме является выраженный полиморфизм клеток, при этом морфология клеток всех 18 штаммов бруцелл меняется в зависимости от концентрации трансформирующего агента в питательных средах. При фазово-контрастной микроскопии бруцеллы, выросшие на питательных средах с концентрацией бициллина-3, составляющей 10 ЕД/мл (1-й пассаж), имели обычный вид — мелкие кокко-бактерии, не отличающиеся от исходных форм (рис. 1). При концентрации антибиотика — 50 ЕД/мл (2-й пассаж) в мазках, наряду с обычными клетками, наблюдалось слипание клеток с формированием глыбок и появлением резко увеличенных, «раздутых» клеток неправильной формы (рис. 2). В мазках третьего пассажа (концентрация бициллина-3 — 500 ЕД/мл) наблюдали небольшое содержание клеток с обычной морфологией, при этом основное поле зрения занимали клетки неправильной формы в виде прямых и изогнутых палочек различной величины (рис. 3). При концентрации бициллина-3 1000 ЕД/мл (4-й пассаж) в питательной среде в дополнение к имеющимся формам появились клетки округлой формы в виде цепочек (рис. 4). Бруцеллы с пятого по восьмой пассаж представлены преобладающим наличием сферических и палочковидных клеток, в которых оптически более плотные участки выглядели в виде полуколец или колец с просветлением в центре (рис. 5, 6, 7). L-трансформанты 9 — 14-го пассажей характеризовались преобладанием клеток протопластического типа: овальные или кругло-овальные, оптически плотные или с просветлением в центре (рис. 8). В отдельных случаях в мазках наблюдались клетки нитевидной (рис. 9) и веретенообразной формы (рис. 10).

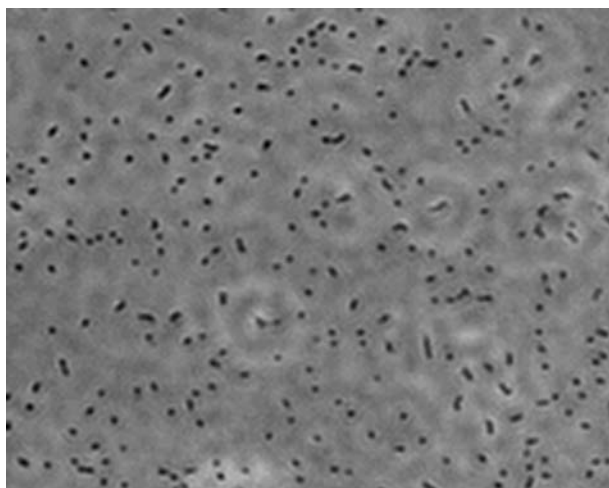


Рис. 1. Исходная форма бруцелл.

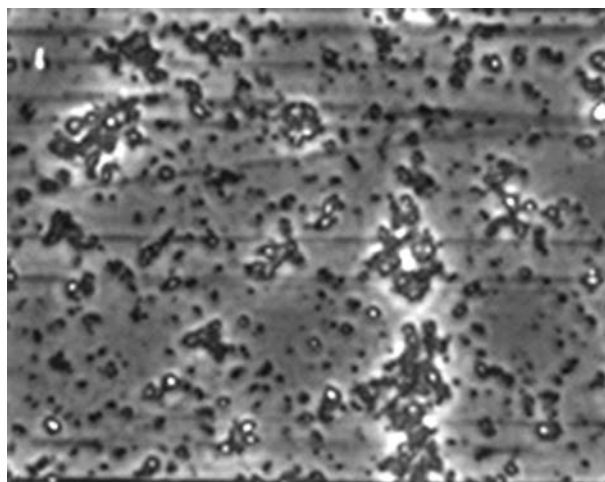


Рис. 2. Второй пассаж (бициллин-3, 50 ЕД/мл питательной среды).

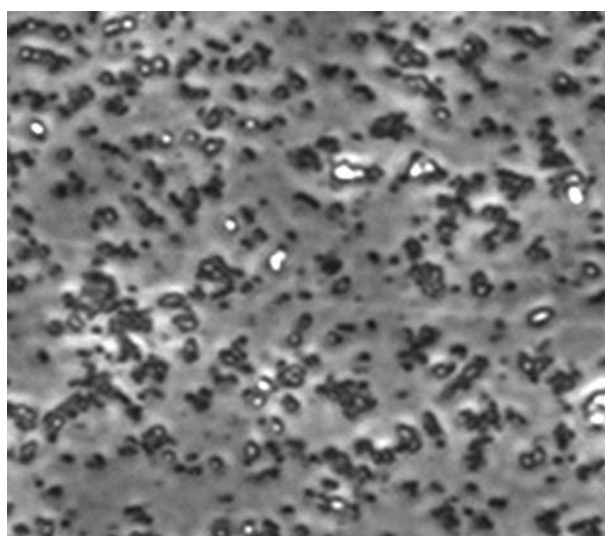


Рис. 3. Третий пассаж (бициллин-3, 500 ЕД/мл питательной среды).

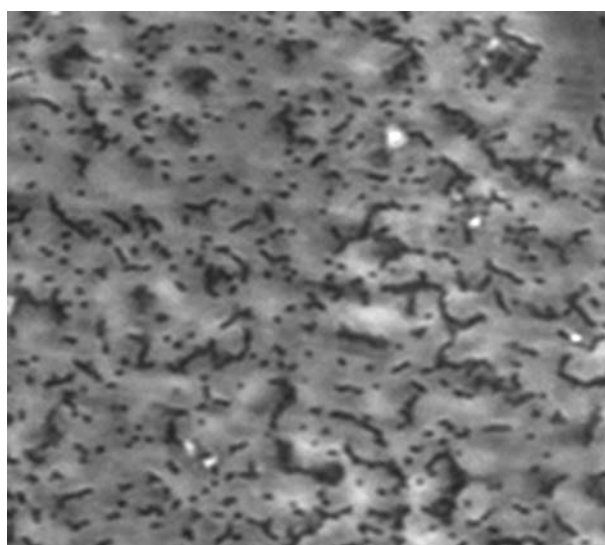
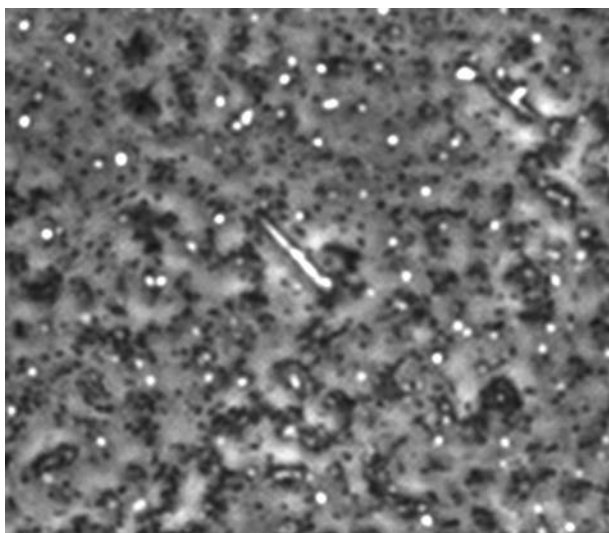
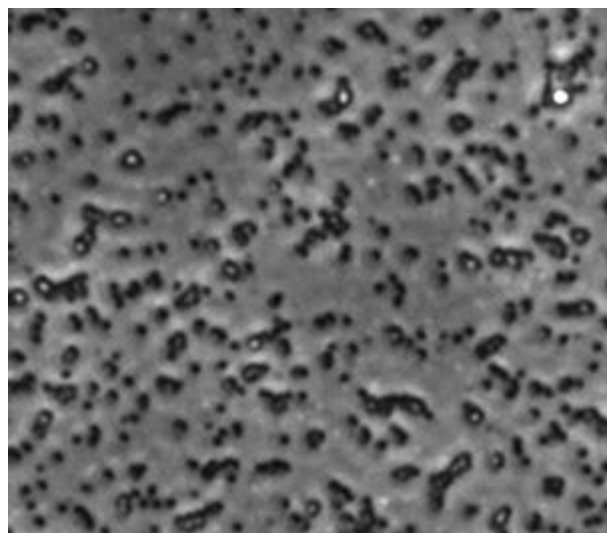


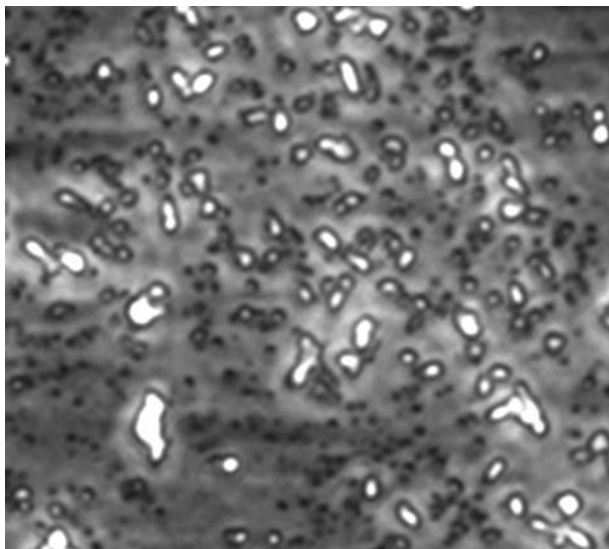
Рис. 4. *B. abortus* И-206 (бициллин-3, 1000 ЕД/мл питательной среды).



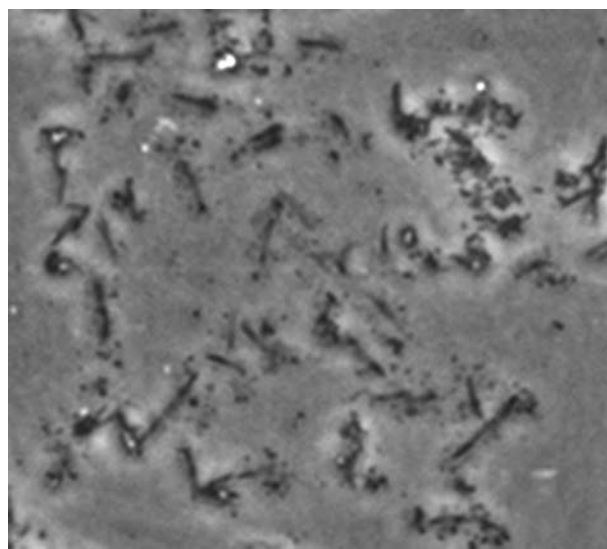
**Рис. 5.** *B. abortus* И-206 (бициллин-3, 2000 ЕД/мл питательной среды).



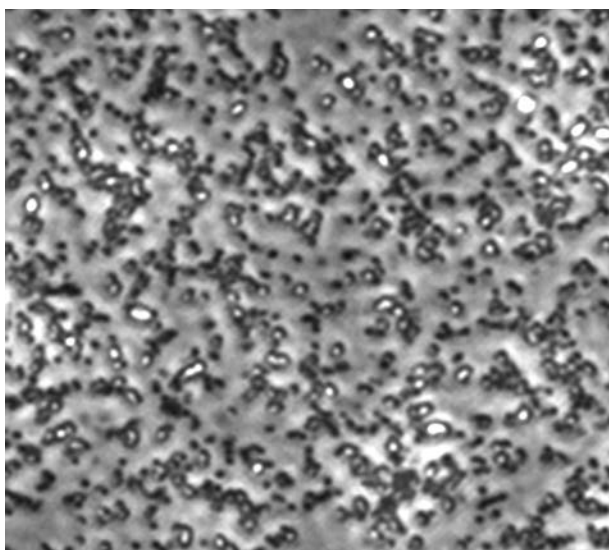
**Рис. 8.** *B. abortus* И-206 (бициллин-3, 8000–14000 ЕД/мл питательной среды, формирование протопластов).



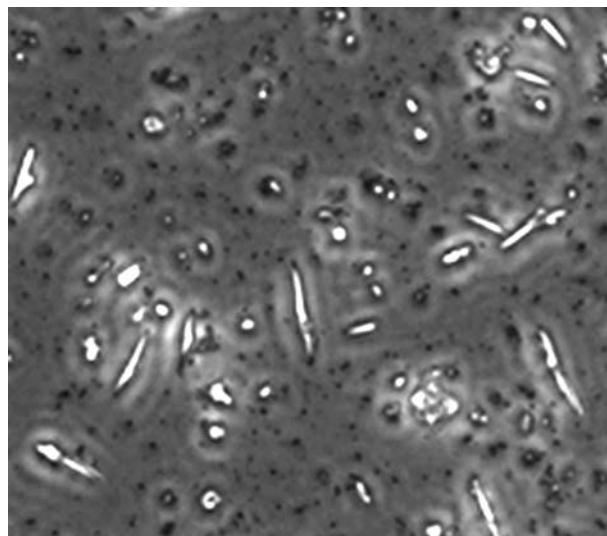
**Рис. 6.** *B. abortus* И-206 (бициллин-3, 3000 ЕД/мл питательной среды).



**Рис. 9.** Нитевидные формы L-трансформантов.



**Рис. 7.** *B. abortus* И-206 (бициллин-3, 5000–7000 ЕД/мл питательной среды).



**Рис. 10.** Веретенообразные формы L-трансформантов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что культурально-морфологические свойства L-трансформантов отличаются от S-форм бруцелл увеличением времени роста на плотных питательных средах и формированием более мелких колоний иногда с плотным центром, что согласуется с результатами других авторов [1, 8]. С использованием фазово-контрастного микрофотографирования представлены и визуализированы особенности морфологии бруцелл при L-трансформации с различными концентрациями антибиотика.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко Л.Н. Фенотипическая изменчивость бруцелл в процессе L-трансформации *in vitro* // Вест. Алтайского гос. аграрного университета. — 2011. — № 8. — С. 71–73.
2. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней / Практическое руководство; под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. — М.: Медицина, Шико. — 2009. — 470 с.

#### Сведения об авторах

**Михайлов Леонид Михайлович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (6664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

**Калиновский Александр Иннокентьевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделом зоонозных инфекций, старший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Баранникова Наталья Леонидовна** – врач-бактериолог отдела зоонозных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

3. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Н.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан — М.: Медицина, 2005. — 367 с.

4. Морфо- и сероварианты L-форм *B. abortus* начального этапа трансформации и их биологические свойства / В.Г. Ощепков, Л.Н. Гордиенко, А.Ю. Шварева, Д.В. Будыгин // Акт. пробл. бруцеллеза и туберкулеза животных: сб. науч. тр. СО ВНИИБТЖ РАСХН. — Омск, 2000. — С. 257–270.

5. Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я. L-формы бактерий. — М.: Медицина, 1981. — 239 с.

6. Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей. Профилактика инфекционных болезней. Инфекции общие для человека и животных: Методические указания МУ, 3.1.7.1189-03. — М., 2003. — 38 с.

7. Толмачева Т.А., Кац Л.Н., Грекова Н.А. Структура клетки и патогенность бруцелл на разных этапах L-трансформации // Ж. микробиол. — 1979. — № 8. — С. 63–67.

8. Триленко П.А. Бруцеллез сельскохозяйственных животных. — Л.: Колос, 1976. — 279 с.



**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

УДК 615.9:616.8-05-7-079.4+681.3:519.6

**А.Г. Иванов****ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА ИДЕНТИФИКАЦИИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОИНТОКСИКАЦИЙ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

*Представлены основные результаты подхода к разработке информационной системы, предназначенной для сопровождения клинико-диагностического процесса идентификации профессиональных нейроинтоксикаций. Рассмотрены ключевые свойства и возможности системы, показана оригинальная алгоритмическая основа ее экспертно-аналитических функций. Обозначены направления развития системы и пути ее перспективного научного применения.*

**Ключевые слова:** профессиональные нейроинтоксикации, информационная экспертная система

**INFORMATION SYSTEM FOR OCCUPATIONAL NEUROINTOXICATIONS IDENTIFICATION: CAPABILITIES AND PROSPECTS****A.G. Ivanov****Institute of Occupational Health & Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk**

*The article represents main results of the approach to development of information system for supporting of clinical diagnostic process of occupational neurointoxications identification. The key features and capabilities of the system are reviewed and the original algorithmic base of its expert-analytical functions is shown. The directions of further development of the system and the ways of its prospective scientific use are revealed.*

**Key words:** occupational neurointoxications, information expert system

Производственно-обусловленное воздействие нейротропных веществ на организм работника представляет медицинскую и социально-экономическую проблему, привлекающую интерес отечественной и зарубежной медицинской науки с начала прошлого века. Особенность нейротоксического эффекта состоит в постепенном формировании стойких патологических изменений в центральной нервной системе работника, которые создают для него угрозу утраты трудоспособности [3]. Отсутствие выраженных проявлений в клинической картине профессиональных нейроинтоксикаций (ПНИ) ограничивает возможности раннего обнаружения признаков заболевания и препятствует идентификации его этиологии. Высокая значимость этой проблемы для Иркутской области обуславливается наличием на ее территории крупных химических предприятий, в технологических процессах которых используются такие нейротоксиканты, как ртуть, свинец, марганец, винилхлорид. Риск нейротоксического поражения работников существует при производстве растворителей, при тушении пожаров и ликвидации аварий на химических предприятиях. Как правило, такой риск рассматривается в качестве фактора, устранимого только посредством изменения технологического процесса на производстве. Так, устранению причин возникновения хронической

ртутной интоксикации на ОАО «Саянскхимпласт» отчасти способствовала модернизация, предусматривавшая отказ от использования металлической ртути в технологическом цикле производства хлора и каустика. Тем не менее, существует контингент работников предприятия, пострадавших от воздействия ртути и нуждающихся в медицинском мониторинге и лечении. Все вышеуказанное определяет актуальность обеспечения единой системно-информационной поддержки процесса гигиенического мониторинга условий труда и клинικο-диагностического процесса (КДП) идентификации ПНИ путем создания интеллектуализированной информационной системы (ИС), реализующей технологию поддержки принятия решений. Это позволит сократить продолжительность диагностического цикла, повысить его информационную прозрачность, точность идентификации признаков и этиологии заболевания, приблизить возможность диагностики во времени к моменту начала заболевания. При этом будет повышена эффективность оказания лечебно-профилактической помощи на ранних этапах заболевания, что будет способствовать сохранению трудового потенциала.

**МЕТОДИКА**

В настоящее время для решения задач дифференциальной диагностики ПНИ в клинике Ангар-

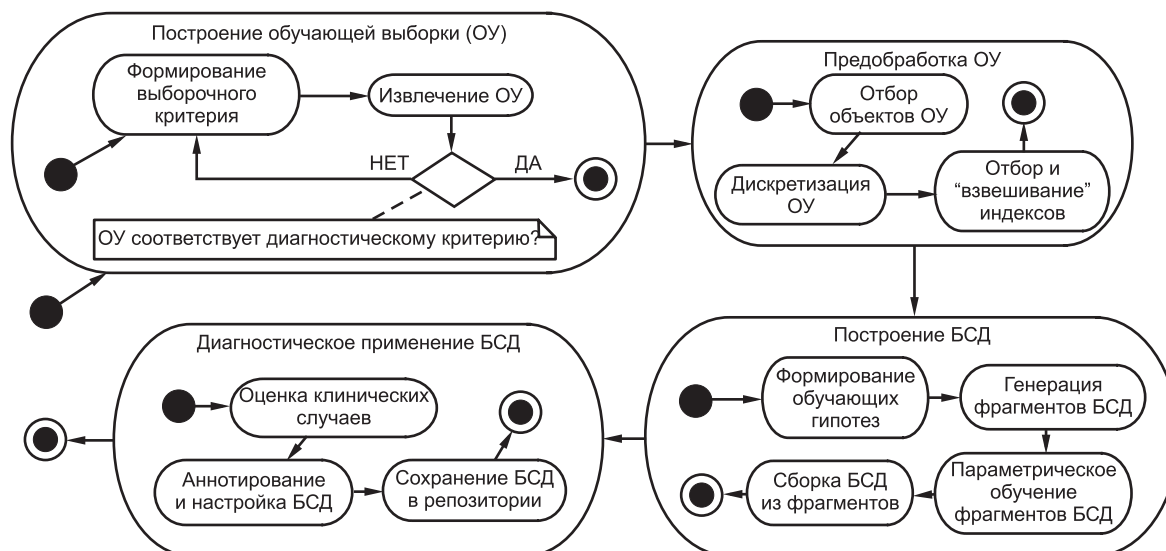


Рис. 1. Стадии жизненного цикла решающей модели в ИС.

ского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН предложена методика, основанная на дискриминантном анализе клинических случаев [2]. Эффективность применения такой методики ограничивается характером используемых в диагностике количественно-качественных показателей, значения ряда которых не могут быть стандартизированы. Поэтому для реализации экспертно-аналитических возможностей разрабатываемой ИС была предложена оригинальная информационно-математическая методика, которая предусматривает единый подход к обработке гетерогенных данных для построения диагностических моделей, имплементирующих аппарат байесовских сетей доверия (БСД). Основная идея подхода состоит в отображении диагностического опыта на сетевую логико-вероятностную модель путем ее обучения с учителем на основе метаданных выборки клинических случаев. Алгоритм методики последовательно включает предобработку обучающего материала путем дискретизации значений и сжатия признаков пространства, «взвешивание» отобранных индексов (показателей клинических исследований и условий труда), формирование перечней обучающих гипотез, генерацию трехуровневой иерархической БСД и заполнение таблиц условных вероятностей ее узлов. Формирование обучающей выборки выполняется экспертно, врачом-профпатологом, путем применения к генеральной совокупности, отображающей диагностическую историю ИС, комплексного критерия, задающего параметры временной и объектной принадлежности клинических случаев, отбираемых для обучения модели, жизненный цикл которой представлен на рисунке 1.

Для обеспечения этой возможности ИС консолидирует значения широкого спектра показателей, регистрируемые клиницистами и гигиенистами в централизованной базе данных (БД) посредством сетевого приложения с распределенной архитектурой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Начальный этап подготовки обучающего материала для решающей модели предусматривает проверку соответствия многомерных информационных объектов выборки требованиям полноты как отсутствия пропусков элементов, и корректности состава. В зависимости от клинической задачи объекты должны быть четко разделены по двум вариантам, диагностические критерии которых представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Варианты диагностического критерия при различной структуре обучающей выборки

Вариант	Класс	Интерпретация
1	1	Диагноз ПНИ подтвержден
	2	Диагноз ПНИ не подтвержден
2	1	Профессиональная этиология нейроинтоксикации установлена
	2	Заболевание не обусловлено профессиональным фактором
	3	Нейроинтоксикация не установлена

Для предотвращения структурной избыточности БСД методика предусматривает сжатие и реиндексирование признаков пространства выборки путем исключения из него диагностически нерелевантных индексов при помощи алгоритма Greedy Thick Thinning (GTT), разработанного для решения задач, связанных с построением каузальных байесовских сетевых моделей [4].

В формируемой на основе выборки сетевой модели соблюдается типологическое соответствие индексов с наблюдаемыми или рассчитываемыми значениями — узлам исходных свидетельств, интегральных индексов — промежуточным узлам-агрегатам. Под интегральным индексом понимается показатель, обобщающий значения подмножества индексов посредством алгебраической свертки.



Главные диагностические альтернативы оцениваются в рамках единственного корневого узла модели, имеющего прямые и непосредственные конвергентные связи с другими узлами. Определяемое описанной структурной метамоделью строгое соответствие между индексами обучающей выборки и объектами сетевой решающей модели обеспечивает верифицируемость решений, предлагаемых ИС и их прозрачность, чему способствует также возможность аннотирования и автоаннотирования элементов моделей и базы данных.

Для формирования отдельного узла-свидетельства начальные значения соответствующего индекса подлежат дискретизации путем определения их интервальной принадлежности в соответствии с референсными нормативными значениями. При этом начальные значения заменяются их интервальными кодами, отражающими ранг или номинальный вектор градаций индекса. Эти градации образуют в узле нормированный вектор несовместных оценок состояния аспекта диагностики — наблюдения или гипотезы. Построение узлов-агрегатов и корневого узла в такой модели выполняется на основе полных перечней диагностических гипотез, допустимых в рамках оценивания соответствующих подмножеств индексов. Каждой такой гипотезе сопоставлена нормированная мера априорной условной вероятности диагностических альтернатив. В интегральных узлах такая мера определяется правилами соответствующих клинических методик, а в корневом узле, предназначенном для оценивания альтернатив в рамках основного диагноза, априорные вероятности каждой гипотезы преобразуются из суммы произведений трех оценок, исчисляемых для каждого индекса, входящего в пространство узла. Базовой из таких оценок является мера диагностической значимости индекса, определяемая на основе его релевантности или информативности при помощи алгоритма «взвешивания» [5, 7]. Второй обязательной оценкой является вклад индекса в диагностическую альтернативу в соответствии с выбранной градацией, где 0 соответствует норме, а при других значениях имеет смысл как объективная, так и субъективная оценка значимости индекса, отражающая суждение эксперта, выполняющего подготовку решающей модели. Значение такой субъективной меры выбирается на множестве натуральных чисел и изначально равно 1, что не изменяет вклада первых оценок. При выборе альтернатив, выполняемом на основе описанного способа оценивания веса индексов, учитываются объективно-субъективные его составляющие, что повышает гибкость и точность процесса диагностики.

На основе рассчитанных значений условной вероятности выполняется маркировка гипотез по классам выборки, после чего набор гипотез вербализуется путем замены числовых значений мнемоническими названиями градаций индексов и классов, определяемых в соответствии с требо-

ваниями клинических методик. Полученный набор гипотез, компоненты которых представлены строковыми значениями, интерпретируется алгоритмом генерации БСД. Создаваемые БСД депонируются в модельном репозитории ИС после их первого диагностического применения, при этом в БД сохраняются связи диагностических моделей с элементами электронной истории болезни. Такое свойство ИС приносит в нее дополнительные исследовательские возможности и увеличивает ее ценность как научно-практического инструмента. Описанная функциональность ИС обеспечивается при помощи программной библиотеки SMILE [6], применение которой совместно с графическими библиотеками Java2 позволит визуализировать графы моделей и тем самым повысит наглядность процесса диагностики. Все вышеуказанное объясняет способ увеличения ее эффективности посредством использования ИС. Применимость описанной алгоритмической базы была нами подтверждена в результате ряда модельных и вычислительных экспериментов [1].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Для обеспечения системно-информационного сопровождения клинико-диагностического процесса идентификации ПНИ была разработана ИС, внедрение которой в клиническую практику увеличит эффективность, гибкость, прозрачность и наглядность процесса диагностики. К преимуществам ИС относятся:

- возможность ее использования на этапах периодического осмотра работников (скрининга) и углубленного их обследования в условиях стационара;
- возможность ведения персонифицированной документации процесса диагностики путем аннотирования и автоаннотирования элементов моделей и данных;
- обеспечение технологической базы таких исследовательских задач, как динамическое моделирование клинических показателей обследуемых лиц, выявление зависимостей в пространстве клинических индексов.

Ограничениями подхода являются сравнительно большой совокупный объем вычислений при подготовке и использовании моделей, жесткие требования к полноте обучающих выборок. Перспективы развития ИС охватывают снятие обозначенных ограничений. Снижение объема вычислений может быть достигнуто путем факторизации признаковового пространства и ввода интегральных показателей. Допустимость использования неполных и зашумленных выборочных данных для построения решающих моделей без потери качества последних может быть обеспечена путем аутентичного возмещения пропусков в данных и элиминацией «шумов». Возможность применения ИС в диагностике других профессиональных заболеваний будет способствовать ее интеграции со штатной информационной системой клиники.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов А.Г., Дьякович М.П., Бахвалов С.В. Технология поддержки принятия решения в диагностике профессиональных нейротоксикозов // Матер. междунар. конф. «Современные проблемы математики, информатики и биоинформатики», посвящ. 100-летию со дня рожд. члена-корр. АН СССР А.А. Ляпунова [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://conf.nsc.ru/Lyap-100/reportview/74900> (дата обращения 15.02.2012).
2. Способ диагностики токсической энцефалопатии от воздействия комплекса токсических веществ: пат. 2279091 Рос. Федерация / Катаманова Е.В., Колесов В.Г., Лахман О.Л., Ильин В.П. — 2006. — Бюл. № 18.
3. Течение энцефалопатии в отдаленном периоде профессиональной хронической ртутной интоксикации / О.Л. Лахман [и др.] // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 3. — С. 46—48.
4. Dash D., Druzdzal M.J. Robust independence testing for constraint-based learning of causal structure, // 19th Annual Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI-03). — San Francisco, CA: Morgan Kaufmann, 2003. — P. 167—174.
5. Deng Z., Chung F.-L., Wang S. Robust relief-feature weighting, margin maximization and fuzzy optimization // IEEE Transactions On Fuzzy Systems. — 2010. — Vol. 18. — P. 726—744.
6. Marek J.D. SMILE: Structural Modeling, Inference, and Learning Engine and GeNIe: A Development Environment for Graphical Decision-Theoretic Models // In Proceedings of the Sixteenth National Conference on Artificial Intelligence (AAAI-99), July 18—22. — Orlando, Florida, 1999. — P. 342—343.
7. Trading MIPS and memory for knowledge engineering / R.H. Creecy, B.M. Masand, S.J. Smith [et al.] // Communications of the ACM 35. — 1992. — P. 48—64.

Сведения об авторах

**Иванов Антон Геннадьевич** — инженер-программист Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-а мкр., д. 3; тел.: 8 (3955) 55-90-66; e-mail: [imt@irmail.ru](mailto:imt@irmail.ru))

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.13-018.74-06

Н.Ю. Кнауэр <sup>1</sup>, Г.И. Лифшиц <sup>2</sup>МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОПТИМИЗАЦИИ СОВРЕМЕННОЙ  
АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»  
(Новосибирск)<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

В обзоре рассмотрены точки приложения антиагрегантной терапии клопидогрелем и факторы, влияющие на ее исход. Особое внимание уделено применению персонализированного подхода для оптимизации терапии клопидогрелем, обсуждены данные клинических исследований.

**Ключевые слова:** клопидогрель, персонализированная терапия, MDR1, CYP2C19

MOLECULAR-GENETIC APPROACH FOR OPTIMIZATION OF MODERN  
ANTIAGGREGANT THERAPYN.Yu. Knauer <sup>1</sup>, G.I. Lifshits <sup>2</sup><sup>1</sup> Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk<sup>2</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

The targets of application of antiaggregant therapy by clopidogrel and the factors that influence its outcome were presented in this review. Special attention was given to the application of personalized approach for the optimization of clopidogrel therapy. The data of clinical investigations were discussed.

**Key words:** clopidogrel, personalized therapy, MDR1, CYP2C19

Персонализированная медицина в настоящее время является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины. Большой интерес к данному направлению обусловлен необходимостью подбора оптимальных доз назначаемых лекарственных средств пациентам с учетом их индивидуальных особенностей всасывания, распределения и биотрансформации препаратов. Такой подход приобретает особую актуальность в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы — группы заболеваний, вносящей значительный вклад в мировые показатели заболеваемости и смертности. Применение методов персонализированной медицины позволяет достичь лучших клинических исходов при очевидном сокращении временных и финансовых затрат на лечение.

Важным аспектом современной кардиологической практики является профилактика тромбозов и ретромбозов, что особенно актуально для пациентов, перенесших оперативные вмешательства на сосудах и установку стентов. В настоящее время одним из основных препаратов для проведения анти-тромбоцитарной терапии является клопидогрель, применение которого позволяет снизить частоту тромботических осложнений у кардиологических пациентов. Однако известно, что клинический и лабораторный ответ на клопидогрель у разных пациентов может отличаться от прогнозируемого

как в сторону недостаточной, так и в сторону избыточной реакции, что обуславливает необходимость определения индивидуального типа метаболизма для каждого пациента до назначения препарата. Одним из ключевых инструментов персонализированного подхода является генетическое типирование с определением полиморфных вариантов генов, вносящих наибольший вклад в метаболизм лекарственного средства. В частности показано, что в метаболизме клопидогреля участвуют такие белки, как Р-гликопротеин, белки семейства цитохрома Р450 и некоторые другие белки, осуществляющие его биотрансформацию и опосредующие его биологический эффект. Проведенные ранее исследования указывают на важность применения генетического тестирования для оптимизации персонализированной терапии клопидогрелем для пациентов с учетом региональных особенностей.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2008 году от ССЗ умерло 17,3 млн. человек, что составило 30 % всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,3 млн.

человек умерло от ишемической болезни сердца и 6,2 млн. человек — в результате инсульта. Эта проблема в разной степени затрагивает страны с низким и средним уровнем дохода. Более 80 % случаев смерти от ССЗ происходит в этих странах, почти в равной мере среди мужчин и женщин. В России в 2006 г. летальность от ССЗ достигла 56,9 % от общего количества смертей, что составляет 1 млн 299 тыс. человек. Половина смертности от ССЗ обусловлена ишемической болезнью сердца (26 % от всех случаев смертности), 40 % — цереброваскулярными болезнями (20 % от всех случаев смертности). В США на ССЗ приходится 42 % всех случаев смерти. Из них на ишемическую болезнь сердца приходится 51 %, 27 % — на сердечную недостаточность, 16 % — на ишемический инсульт мозга, 6 % — на другие сердечно-сосудистые заболевания. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году около 23,6 млн. человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые останутся единственными основными причинами смерти. Ведущей патологией в группе ССЗ на сегодняшний момент является атеросклеротическое поражение сосудов и связанный с ним атеротромбоз, на который приходится более 28 % всех случаев смерти в мире (включая смерть от всех сердечно-сосудистых заболеваний, кроме ревматических и воспалительных поражений сердца).

#### РЕАКЦИИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОТРОМБОЗА

Атеротромбоз определяется как генерализованное и прогрессирующее заболевание крупных артерий, характеризующееся накоплением липидов, воспалительных и гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса в субэндотелиальном пространстве с последующим образованием тромба. Формирование атеросклеротических бляшек в системе венечных артерий может сопровождаться возникновением стабильной стенокардии, в системе артерий нижних конечностей — синдромом перемежающейся хромоты. Разрывы и трещины бляшек, тромбоз сосудов приводят к развитию острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения, терминальной ишемии нижних конечностей и, в конечном счете, сердечно-сосудистой смерти. Таким образом, важным становится определение ключевых точек патогенетических процессов и воздействие на эти точки методами современной медицины.

Основную роль в формировании атеротромботической патологии играют реакции свертывания крови. В норме эти реакции обеспечивают гемостаз и создают условия для последующего восстановления целостности поврежденного сосуда, но при наличии изменения свойств сосудистой стенки и реологических свойств крови реакции свертывания крови являются ключевым звеном процессов, приводящих к образованию тромботических масс и окклюзии сосудов.

Условно реакции свертывания крови могут быть разделены на гуморальные с участием плазменных факторов свертывания и тромбоцитарные, осуществляющиеся благодаря наличию на поверхности тромбоцитов различных рецепторов.

Тромбоцитарный гемостаз приводит к формированию тромба и условно может быть разделен на несколько этапов:

1. Временный (первичный) спазм сосудов.
2. Аггезия тромбоцитов к субэндотелиальным структурам.
3. Активация тромбоцитов с выбросом медиаторов из гранул хранения.
4. Агрегация тромбоцитов.

Нестимулированные тромбоциты циркулируют в виде гладких дисковидных пластинок, не вступающих в физиологически значимые взаимодействия друг с другом, остальными форменными элементами крови, эндотелиальными клетками. Каскад реакций, приводящих к формированию тромба, развивается лишь тогда, когда поврежден эндотелий и обнажается субэндотелиальный матрикс. В этих реакциях участвуют коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, аденозиндифосфат, а также микрофибриллы, фиксирующие большие мултимеры фактора Виллебранда (которые синтезируются и секретируются эндотелиоцитами). Важнейшая роль здесь принадлежит аденозиндифосфату, который связывается с двумя типами рецепторов на поверхности тромбоцита —  $P2Y_1$  и  $P2Y_{12}$ .  $P2Y_1$ -рецептор связан с  $G_q$ -белком, и его связывание с лигандом приводит к активации фосфолипазы  $C$ , катализирующей образование диацилглицерола и инозитолтрифосфата. Диацилглицерол активирует протеинкиназу  $C$ , что приводит к фосфорилированию киназы легких цепей миозина и выделению содержимого гранул тромбоцита.  $P2Y_{12}$ -рецептор связан с  $G_i$ -белком, и его клеточные сигнальные пути связаны с активацией фосфоинозитид-3-киназы и ингибированием аденилатциклазы. Активация фосфоинозитид-3-киназы приводит к активации рецептора  $GP IIb/IIIa$  путем повышения активности серин-треониновой протеинкиназы  $B$  и  $Rap1b$  ГТФ-связывающих белков. Ингибирование аденилатциклазы приводит к снижению концентрации цАМФ, что влияет на активность цАМФ-зависимых протеинкиназ, что ведет к ингибированию фосфорилирования VASP и снижению его инактивирующего действия на рецептор  $GP IIb/IIIa$  [21].

Следующим этапом является адгезия тромбоцитов, в которой важную роль играют два механизма. Первый — это непосредственная адгезия тромбоцитов через рецепторы  $GP Ia - IIa$  и  $GP VI$  к коллагену субэндотелия. Другой механизм, более эффективно удерживающий тромбоциты при высокой скорости кровотока, связан с участием молекул адгезии — фактора Виллебранда, фибронектина, витронектина, ламинина, тромбоспондина и пр.

Молекулы фактора Виллебранда (vWF) специфически связываются с рецепторами тромбоцитов  $GP Ib-V-IX$  и коллагеном субэндотелия [14]. Это

обеспечивает прочную фиксацию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам в тех участках сосудистого русла, где другие механизмы не могут обеспечить надежной фиксации тромбоцитов (мелкие артерии, артериолы, капилляры).

Кроме фактора Виллебранда, важную роль в активации и адгезии тромбоцитов играют такие белки, как фибронектин (связывается с GP Ic — IIa рецепторами тромбоцитов и коллагеном), витронектин (связывается с постоянно функционирующими витронектиновыми рецепторами), ламинин, тромбоспондин (стабилизирующий комплекс фибриноген-GP IIb-IIIa) и другие белки.

Следующим этапом формирования тромба является активация. Реакция тромбоцита на активирующие воздействия одинакова:

1. Тромбоцит меняет форму, формируя филоподии за счет открытой канальцевой системы. Благодаря этому, существенно увеличивается площадь

поверхности тромбоцитарной мембраны. Кроме того, наблюдаются конформационные изменения в GP IIb — IIIa рецепторах тромбоцитов, что способствует связыванию рецепторов с фибриногеном и последующей агрегации.

2. Меняются соотношения фосфолипидов тромбоцитарной мембраны, что приводит к появлению на наружной поверхности мембраны большого числа кислых фосфолипидов с прокоагулянтными свойствами — фактор 3 тромбоцитов (PF3).

3. На мембране экспрессируются или повышают аффинность интегрины.

4. Происходит секреция содержимого гранул тромбоцитов во внешнюю среду.

Процесс агрегации заключается в присоединении активированных тромбоцитов, находящихся в токе крови, друг к другу и к ранее фиксированным в области повреждения тромбоцитам. Основным рецептором агрегации является GP IIb — IIIa (инте-

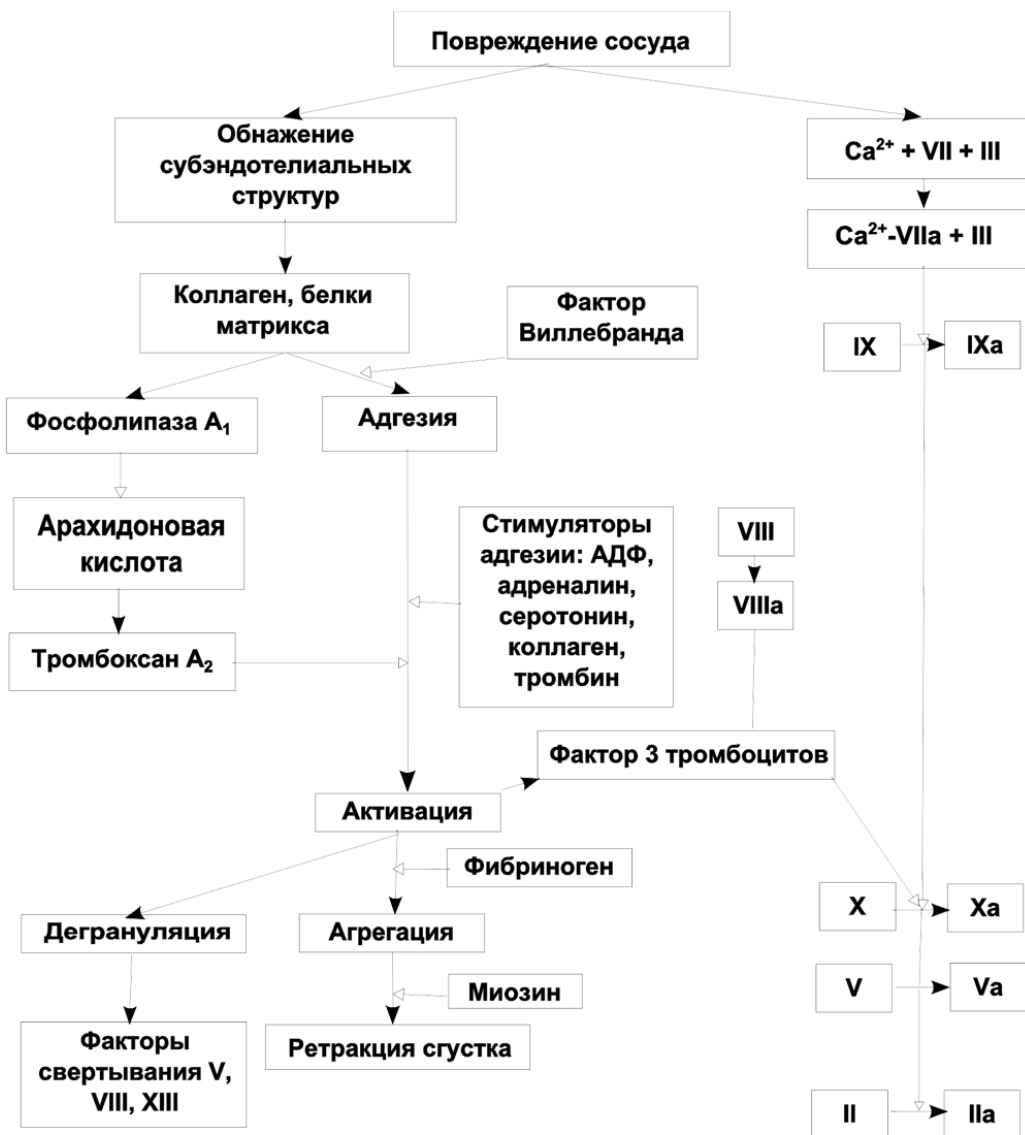


Рис. 1. Каскад реакций свертывания крови: тромбоцитарное и гуморальное звено.



грина  $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ ). После активации тромбоцита данный рецептор значительно повышает свою аффинность к фибриногену и меняет свою антигенную структуру, что говорит об изменении его конформации. После этого происходит соединение тромбоцитов, обусловленное фибриногеном и фактором Виллебранда.

Вследствие распространения активирующего сигнала на тромбоциты, расположенные вдали от места повреждения, образуется толстый слой тромбоцитов, армированный фибрином. По мере удаления от зоны повреждения концентрация агонистов активации и агрегации тромбоцитов снижается и соответственно уменьшается агрегация тромбоцитов. Дистально расположенные частично активированные тромбоциты отрываются от сгустка и возвращаются в кровоток. Таким образом, происходит периферическая дезагрегация, предотвращающая неограниченный рост сгустка.

Последним этапом формирования тромба является ретракция сгустка, способствующая улучшению механических характеристик сгустка и снижению активности системы фибринолиза. Ретракция осуществляется благодаря сократительным свойствам молекул миозина, находящихся в цитоплазме тромбоцитов и фиксированных к мембранному гликопротеину GP IIb — IIIa.

Следует отметить, что имеются данные о связи тромбоцитарного и гуморального звеньев гемостаза. Так, известно, что мегакариоциты синтезируют и депонируют в  $\alpha$ -гранулах факторы свертывания V, VIII, XIII, фактор Виллебранда и фибриноген. Сам фактор Виллебранда в плазме является белком-носителем фактора VIII, защищающим его от действия протеолитической деградации системой «протеин С — протеин S». Фактор 3 тромбоцитов является катализатором при активации фактора X факторами IXa и VIII и образовании протромбиназы за счет взаимодействия между факторами Xa и V. Но в то же время активированные тромбоциты способны и частично ограничивать коагуляционный каскад. Мембрана активированного тромбоцита способна связывать тромбин и тромбомодулин, компонент  $\alpha$ -гранул, которые в свою очередь активируют антикоагуляционный протеин С.  $\alpha$ -гранулы также содержат активатор тканевого плазминогена. Таким образом, системы гуморального и тромбоцитарного гемостаза весьма тесно связаны (рис. 1).

#### СОВРЕМЕННЫЕ АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ТОЧКИ ИХ ПРИЛОЖЕНИЯ

Очевидно, что различные этапы каскада реакций свертывания могут выступать в качестве «мишеней» для антитромботической терапии. Одним из классических препаратов, используемых с этой целью, стала ацетилсалициловая кислота (аспирин), необратимо ингибирующая циклооксигеназу-1, что, в свою очередь, приводит к блокированию синтеза тромбоксана  $A_2$ . Аспирин и сейчас широко используется в качестве дезагреганта, но наличие серьезных побочных эффектов (таких,

как ulcerогенное действие) и противопоказаний (таких, как, например, бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов) вынуждает к поиску других антиагрегантных препаратов, лишенных этих недостатков. Такими препаратами стали тиенопиридины. Тиенопиридины являются необратимыми ингибиторами тромбоцитарных  $P2Y_{12}$ -рецепторов и, таким образом, действуют на путь активации тромбоцитов, на который аспирин влияет слабо — ответ на стимуляцию аденозиндифосфатом. Тиклопидин, тиенопиридин первого поколения, показал свою большую эффективность по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, но также не был лишен серьезных побочных эффектов — на фоне приема тиклопидина часто описывались случаи развития нейтропении [6]. Следующим препаратом этой группы стал клопидогрель, широко используемый в настоящее время как один из основных препаратов при назначении антитромботической терапии.

#### КЛОПИДОГРЕЛЬ: ОСОБЕННОСТИ ВСАСЫВАНИЯ И БИОТРАНСФОРМАЦИИ

Клопидогрель представляет собой пролекарство. Его всасывание в кишечнике и поступление в кровь связано с Р-гликопротеином, кодируемым геном MDR1 (ABCB1). В дальнейшем 85 % дозы превращаются в неактивное карбоксильное производное за счет действия эстераз плазмы. Оставшиеся 15 % дозы претерпевают двухступенчатое окисление под действием изоформ цитохрома P450, превращаясь сначала в 2-оксо-клопидогрель, а затем — в активное тиольное производное. Оно в свою очередь необратимо ингибирует связывание АДФ с  $P2Y_{12}$ -рецепторами тромбоцитов. В дальнейшем происходит ингибирование связывания фибриногена с рецептором GP IIb/IIIa и снижение агрегации (рис. 2)

В настоящее время клопидогрель используется при лечении следующих групп пациентов:

1. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, которым не была проведена ангиопластика [10, 17]. Клопидогрель предотвращает последующее нарушение проходимости уже поврежденного сосуда.
2. Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве. Пациенту назначается по 75 мг/сут. 1 раз, а в первые сутки дается «нагрузочная» доза 300 мг. Перед стентированием больной получает нагрузочную дозу 600 мг (стандартная нагрузочная доза 300 мг + 300 мг непосредственно перед ЧКВ). Клопидогрель используется при наличии непереносимости препаратов ацетилсалициловой кислоты или противопоказаний к их назначению. Но также клопидогрель может применяться в сочетании с аспирином как для длительного лечения, так и кратковременно (1 месяц в связи с ЧКВ со стентированием) [1, 17].
3. Пациенты со стабильной стенокардией в случае невозможности использования аспирина. Дозировка клопидогреля — 75 мг/сут. 1 раз [3]. Кроме

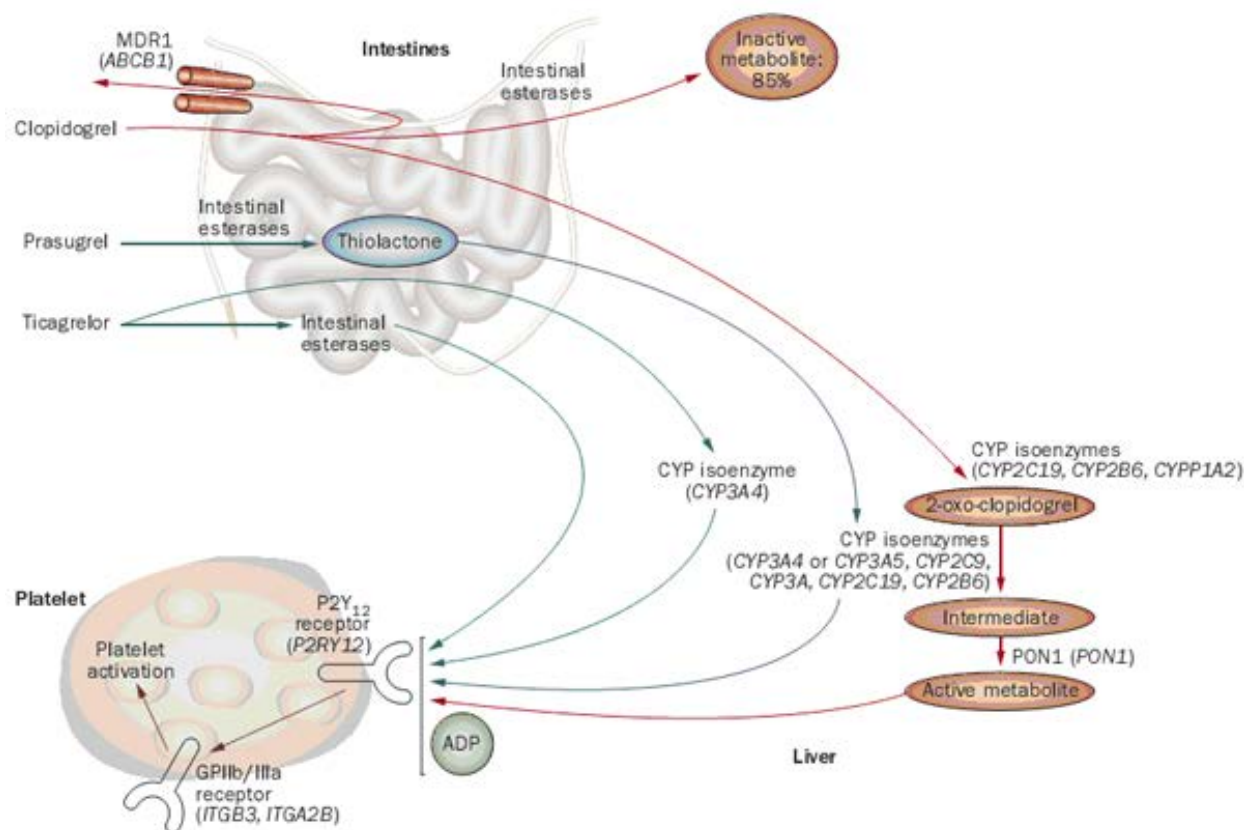


Рис. 2. Биотрансформация клопидогреля и его биологический эффект.

того, в настоящее время обсуждается возможность назначения при фибрилляции предсердий помимо оральных антикоагулянтов препаратов ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля. По данным исследования АСТИВА, терапия клопидогрелем в сочетании с аспирином может быть использована у пациентов, которым не подходит терапия антагонистами витамина К [15], но в настоящее время данная тактика недостаточно изучена и может быть связана с повышенным риском кровотечений [2, 8, 20].

Но при назначении клопидогреля следует помнить о множестве факторов. В настоящее время описаны некоторые побочные эффекты клопидогреля.

По сообщениям Всемирной организации здравоохранения, геморрагические осложнения возникли в 28 % случаев применения клопидогреля

(130 из 460) [9]. Клопидогрель был единственным назначенным препаратом в 27 % случаев, еще в 27 % случаев клопидогрель назначался с ацетилсалициловой кислотой. В 63 (48 %) случаях пациенты получали клопидогрель с 2 или более другими препаратами, которые могут приводить к кровотечениям (антикоагулянты, тромболитики, ингибиторы агрегации тромбоцитов, нестероидные противовоспалительные препараты). Из 130 случаев 18 закончились летальным исходом (табл. 1).

В рандомизированном слепом исследовании «Клопидогрель против аспирина у пациентов с риском ишемических событий» (CAPRIE) доля кровотечений на фоне приема клопидогреля составила 9,3 % (из них 15 % – тяжелые). Риск развития кровотечений был снижен путем отмены анти-

Таблица 1

Геморрагические осложнения после приема клопидогреля

Назначенные лекарства	Число случаев	Число случаев с летальным исходом
Клопидогрель	27	1
Клопидогрель + ацетилсалициловая кислота	27	1
Клопидогрель + один другой препарат*	25	4
Клопидогрель + два и более других препарата*	63	12
Общее количество геморрагических осложнений	130	18

Примечание: \* – антикоагулянты, тромболитики, ингибиторы агрегации тромбоцитов, нестероидные противовоспалительные препараты.

коагулянтов и антитромбоцитарных препаратов перед исследованием. Дальнейшие исследования показали, что назначение ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелем повышает (удваивает) риск развития жизнеугрожающих кровотечений с 1,3 % до 2,6 % ( $p < 0,001$ ). Кроме того, по данным ВОЗ, при совместном назначении более чем 2 препаратов, способных приводить к кровотечениям, увеличивается вероятность летального исхода (19 % случаев при назначении 3 и более препаратов) (табл. 1).

Другим частым побочным эффектом клопидогреля является нарушение кроветворения, такие состояния, как нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, анемия и панцитопения. Нередко возникают и аллергические реакции после приема клопидогреля — зуд, крапивница и т.д.

### ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА КЛОПИДОГРЕЛЯ

С другой стороны для клопидогреля характерна вариабельность терапевтического ответа, процент «резистентных» пациентов колеблется от 5 % до 40 % в зависимости от популяции, что также следует учитывать при назначении антитромботической терапии (рис. 3).

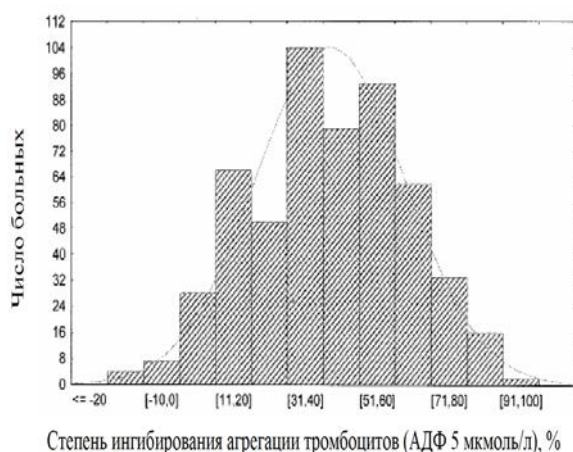


Рис. 3. Индивидуальная изменчивость агрегации тромбоцитов у пациентов, принимающих клопидогрель.

Условно факторы, играющие роль в вариабельности ответа на клопидогрель, могут быть разделены на 3 категории (табл. 2).

Таким образом, важным становится вопрос подбора оптимальной индивидуальной дозы клопидогреля до его назначения. Одним из методов, подходящих для этого, является генетическое тестирование, результаты которого помогут отнести пациента к группе с усиленным, экстенсивным или ослабленным метаболизмом лекарственного препарата, что в дальнейшем будет важным для подбора адекватной дозы клопидогреля.

Для проведения генетического тестирования важной задачей является подбор «генетических точек», которые бы использовались в качестве маркеров. Показано, что наибольший вклад в метаболизм клопидогреля осуществляют полиморфные варианты цитохрома CYP2C19 и белок Р-гликопротеин, кодируемый геном *mdr1* [18].

### ЦИТОХРОМ CYP2C19 И ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА, ЕГО КОДИРУЮЩЕГО

Цитохром 2C19 является представителем группы ферментов семейства цитохрома P450 и представляет собой фермент S-мефенитонин гидроксилазу.

Ген, кодирующий цитохром CYP2C19, локализован в 10-й хромосоме, локус 10q24. Данный локус входит в состав большого кластера, содержащего гены CYP2C19- CYP2C18- CYP2C19- CYP2C9- CYP2C8 и связанного со сниженным ответом на клопидогрель (рис. 4).

В настоящее время выявлено 25 полиморфных вариантов гена, кодирующего цитохром CYP2C19. Наибольшее влияние на метаболическую активность оказывают варианты CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 (замены Gly681Ala и Gly636Ala соответственно), более чем в 90 % случаев связанные со сниженной активностью цитохрома. Носительство же полиморфизма CYP2C19\*17 (замена Cys806Thr) связывают с усиленным метаболизмом субстратов (табл. 3, 4) [4].

Таблица 2

Механизмы, способствующие вариабельности терапевтического ответа на клопидогрель

Генетические факторы	Клеточные факторы	Клинические факторы
Полиморфные варианты генов: MDR1 Изоформы CYP P2Y <sub>12</sub> GP IIb/IIIa	Ускоренный распад тромбоцитов	Ошибочное назначение
	Усиление действия АДФ	Низкий комплаенс
	Снижение активности цитохромов CYP450	Недостаточная дозировка
	Дополнительные пути регуляции активности рецепторов P2Y <sub>1</sub> , P2Y <sub>12</sub> .	Сниженное всасывание
		Лекарственные взаимодействия
		Курение
		Сахарный диабет/инсулинорезистентность
		Избыточная масса тела

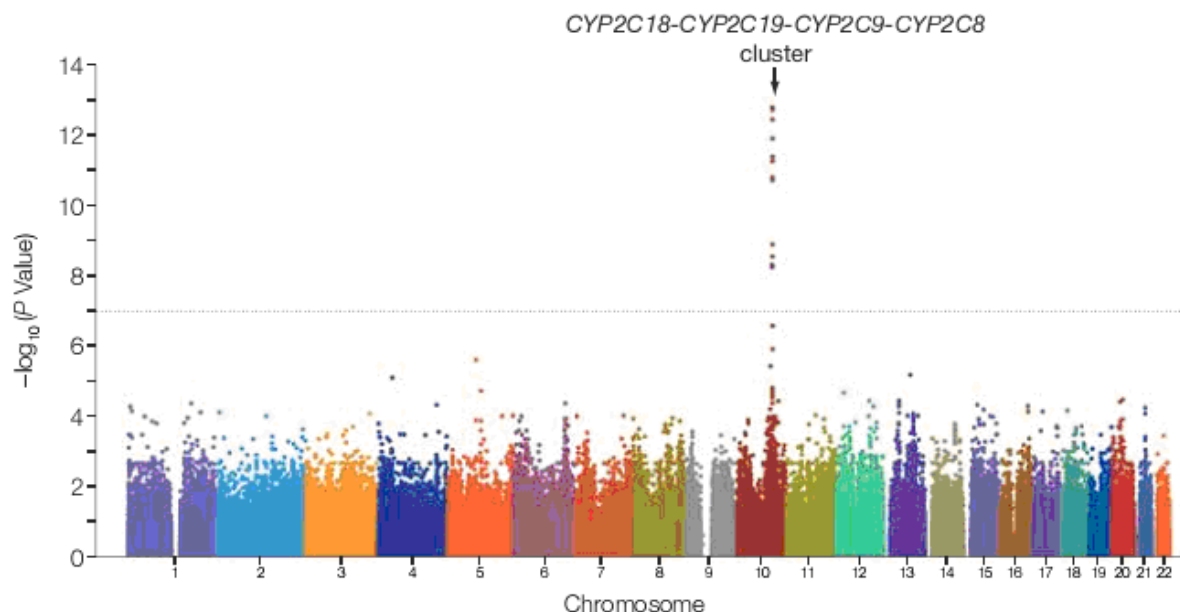


Рис. 4. Всегеномное исследование ассоциаций с реакцией АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на клопидогрель.

Таблица 3  
Полиморфные варианты гена CYP2C19 и связанные с ними изменения активности цитохрома CYP2C19

Вариант	Действие	Частота аллелей	Частота носительства
*2 (rs4244285)	Снижение функции (доминантный)	15 %	25 %
*3 (rs4986893)	Снижение функции	< 1 %	< 1 %
*4 (rs28399504)	Снижение функции (рецессивный)	< 1 %	2 %
*17 (rs12248560)	Повышение функции	20 %	35 %

Таблица 4  
Типы метаболизма в зависимости от генотипа CYP2C19

Тип метаболизма	Генетические варианты
Ультрабыстрый	*17/*17, *1/*17
Экстенсивный	*1/*1
Промежуточный	*1/*2, *1/*3
Сниженный	*2/*2, *2/*3, *3/*3
Неизвестно	*2/*17, *3/*17

В последние годы проводилось несколько исследований, в которых изучалась связь способствующего снижению функции фермента полиморфизма CYP2C19\*2 с клиническими результатами применения клопидогреля. Так, была попытка определить, связано ли наличие полиморфизма CYP2C19\*2 с высокой остаточной агрегацией тромбоцитов (более 14 %) и влияет ли высокая остаточная агрегация тромбоцитов после приема клопидогреля на клинический исход после плановой имплантации коронарного стента [13]. В результате было показано, что пациенты-носители хотя бы одного аллеля CYP2C19\*2 имеют более высокую реактивность тромбоцитов после приема клопидогреля, что ассоциируется с плохим клиническим исходом после установки коронарного стента.

Низкая активность фермента ассоциирована с риском развития инфаркта миокарда или ишемического инсульта — у пациентов со сниженной активностью фермента отмечалось увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых событий на 53 %, что было показано в исследовании TRITON-TIMI 38 [19]. Кроме того, некоторые варианты гена могут быть ассоциированы с риском тромбозов установленных стентов (рис. 5) [12, 19].

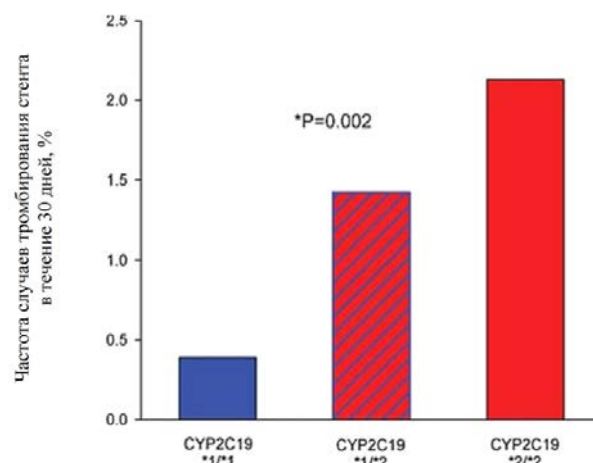


Рис. 5. Полиморфные варианты гена CYP2C19 и частота тромбирования стентов.



В то же время существуют полиморфизмы данного гена, такие, как CYP2C19\*17, приводящие к повышению активности цитохрома CYP2C19, что обуславливает ускоренный обмен субстратов фермента, в том числе и клопидогрела. Это может способствовать увеличению образования активного метаболита препарата и, соответственно, усилению эффекта на принятую дозу [11]. У пациентов в таком случае отмечается увеличение риска кровотечений, особенно у гомозигот по данному аллелю. АДФ-индуцированная агрегация у гомозиготных пациентов наименьшая, а риск кровотечений — максимален (рис. 6). В то же время не отмечалось достоверного влияния CYP2C19\*17 на частоту возникновения тромбозов стентов.

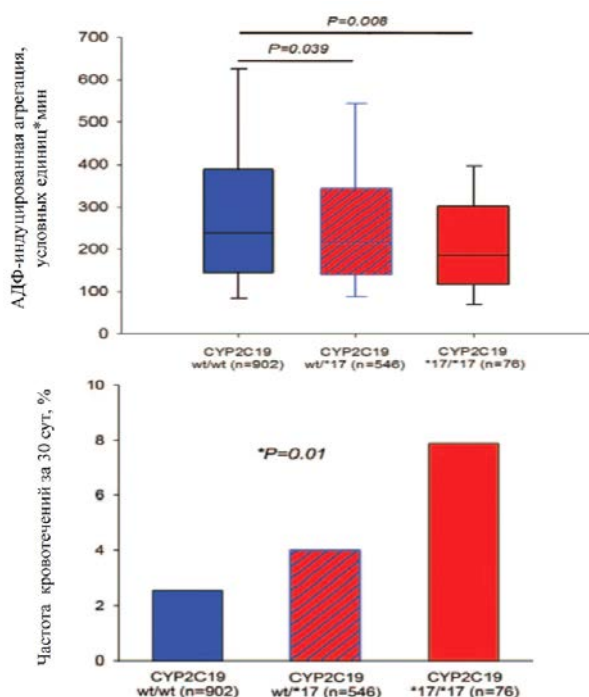


Рис. 6. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов и частота кровотечений у носителей разных полиморфных вариантов гена CYP2C19

#### Р-ГЛИКОПРОТЕИН, ГЕН MDR1 И ЕГО ПОЛИМОРФИЗМЫ

Другим фактором, оказывающим влияние на метаболизм клопидогрела является активность

Р-гликопротеина. Р-гликопротеин (называемый также ABCB1 или MDR1) представляет собой продукт гена MDR1, локализованного в 7-й хромосоме и содержащего 28 экзонов. В состав белка входят 1280 аминокислотных остатков. Этот гликопротеин является одним из самых хорошо изученных представителей семейства ABC-транспортёров (ATP-binding cassette family). Данная группа белков осуществляет АТФ-зависимый транспорт различных субстратов через цитоплазматическую мембрану.

ABC-транспортёры содержат два блока, представленных полипептидной цепочкой или объединённых в димер. В структуре данных белков имеются нуклеотид-связывающий домен (NBD) и трансмембранный домен, содержащий 6 спиралей. Каждый NBD имеет высококонсервативные А и В мотивы, консервативный С-мотив или линкерный пептид и петли Q, D и Н. АТФ-связывающий сайт формируется при взаимодействии участков полипептидной цепи белка. Таким образом, формируется воронка, диаметр которой в самой широкой части достигает 5 нм (50 ангстрем). Центральная часть обладает высоким сродством к субстрату и имеет название «on-site», в то время как самая широкая часть характеризуется низкой аффинностью и носит название «off-site» [5].

Работа Р-гликопротеина в настоящее время рассматривается как механизм, защищающий организм от ксенобиотиков, ограничивая их абсорбцию из желудочно-кишечного тракта и обеспечивая их выделение из клеток в желчь или мочу. Кроме того, Р-гликопротеин обеспечивает защиту мозга, яичек и тканей плода, благодаря экспрессии этого белка в гистогематических барьерах (табл. 5), кроме того MDR1 и PNHK были обнаружены в лейкоцитах следующих групп: CD56<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD15<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>.

Р-гликопротеин имеет широкую субстратную специфичность и способен транспортировать множество структурно несходных веществ. Чаще всего субстраты являются гидрофобными или амфифильными.

В настоящее время обнаружено более 20 SNP в гене MDR1. Большая часть полиморфизмов не приводит к изменению активности белка, но может влиять на синтез мРНК и ее стабильность. Но имеются также и варианты, приводящие к изменению активности данного белка. По имеющимся данным,

Таблица 5

Клеточная локализация Р-гликопротеина в тканях

Ткань	Локализация	Функция
Тонкая и толстая кишка	Апикальная (люминальная) мембрана эпителиоцитов	Секреция ксенобиотиков в просвет кишки
Печень	Канальцевая мембрана гепатоцитов	Секреция ксенобиотиков в желчь
Почки	Апикальная мембрана эпителиоцитов проксимальных канальцев	Секреция ксенобиотиков в просвет канальцев
Центральная нервная система	Люминальная мембрана эндотелиоцитов, формирующих гематоэнцефалический барьер	Защита ЦНС от действия ксенобиотиков
Яички	Эндотелиоциты капилляров	Гемато-тестикулярный барьер
Плацента	Трофобласт	Защита плода от действия ксенобиотиков



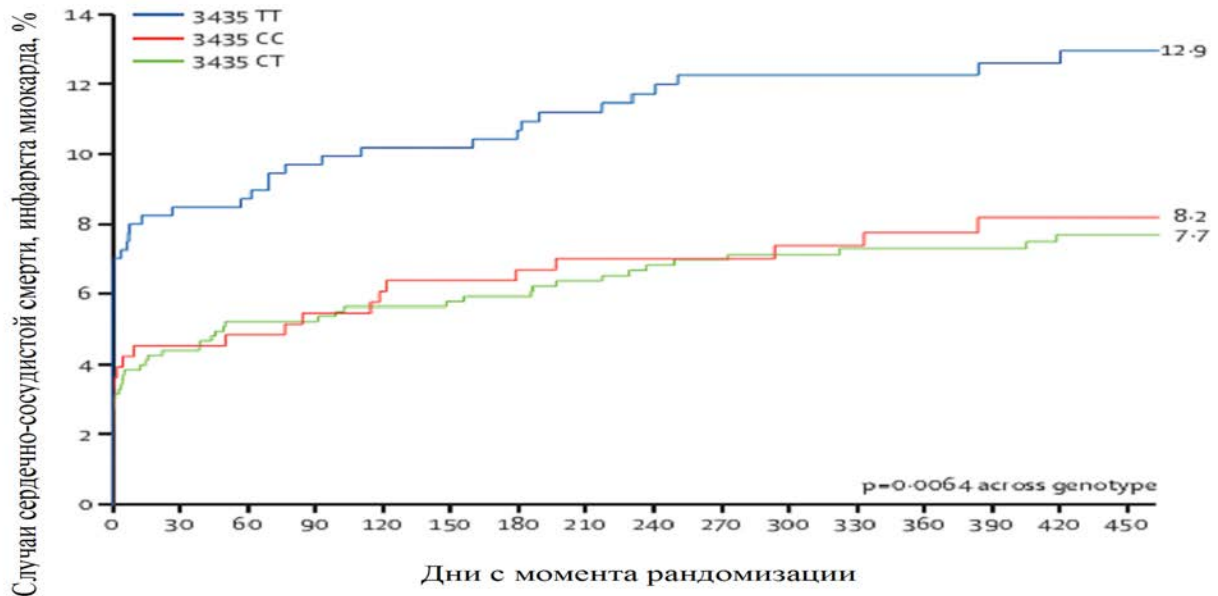


Рис. 7. Гаплотип MDR1 3435C→T и сердечно-сосудистые события у пациентов, получающих клопидогрель.

гаплотип C3435T (замена цистеина на треонин) связан со снижением активности Р-гликопротеина. Это в свою очередь влияет на всасывание многих лекарственных субстратов, в том числе и клопидогреля. Показано, что для носителей гаплотипа C3435T характерно снижение концентрации активного метаболита клопидогреля в плазме, что связывают с ухудшением клинического прогноза (рис. 7) [18, 19].

Таким образом, полиморфные варианты генов CYP2C19 и MDR1 становятся факторами, влияющими на всасывание клопидогреля и его метаболизм, что изменяет его активность и, как следствие, терапевтический эффект. Следовательно, определение полиморфизмов этих генов может быть удобным методом в процессе подбора оптимальной дозы клопидогреля перед началом терапии. Нет сомнений, что детальная разработка молекулярно-генетических подходов в антитромбоцитарной терапии клопидогрелем приведет к улучшению клинических исходов и будет способствовать улучшению качеству жизни пациентов.

*Работа выполнена при поддержке Проекта партнерских фундаментальных исследований СО РАН № 91.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н.А. Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Вып. 8, № 5. — С. 411 — 440.
2. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / А.Л. Сыркин, В.А. Сулимов, И.Г. Фомина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Вып. 4, № 4. — Р. 475 — 508.
3. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии / Р.С. Акчурин, Ю.А. Васюк, Ю.А. Карпов [и др.]. — М., 2009.

4. Ahmad T., Voora D., Becker R.C. The pharmacogenetics of antiplatelet agents: towards personalized therapy? // Nat. Rev. Cardiol. — 2011. — Vol. 8. — N 10. — P. 560 — 571.
5. Ambudkar S.V., Kim I.W., Sauna Z.E. The power of the pump: mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1) // Eur. J. Pharm. Sci. — 2006. — Vol. 27, N 5. — P. 392 — 400.
6. Angiolillo D.J., Ferreiro J.L. Platelet adenosine diphosphate P2Y12 receptor antagonism: benefits and limitations of current treatment strategies and future directions // Rev. Esp. Cardiol. — 2010. — Vol. 63, N 1. — P. 60 — 76.
7. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy / A.R. Shuldiner, J.R. O'Connell, K.P. Bliden [et al.] // J. Am. Med. Assoc. — 2009. — Vol. 302, N 8. — P. 849 — 857.
8. Chua D., Legal M., Shalansky S.J. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361, N 13. — P. 1312 — 1313.
9. Clopidogrel, haemorrhage and haematological disorders // WHO Drug Information. — 2004.
10. Clopidogrel: new use / Ed. C. Encrenaz // WHO Drug Information. — 2006. — P. 199.
11. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard, [et al.] // Circulation. — 2010. — Vol. 121, N 4. — P. 512 — 518.
12. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, J. Stegherr, W. Latz [et al.] // Eur. Heart J. — 2009. — Vol. 30, N 8. — P. 916 — 922.
13. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of

elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents / D. Trenk, W. Hochholzer, M.F. Fromm [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, N 20. — P. 1925–1934.

14. Davi G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357, N 24. — P. 2482–2494.

15. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, J. Pogue, R.G. Hart [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 20. — P. 2066–2078.

16. Fromm M.F. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans // Adv. Drug. Deliv. Rev. — 2002. — Vol. 54, N 10. — P. 1295–1310.

17. Fuster V. Fine-tuning therapy for acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363, N 10. — P. 976–977.

18. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events / T. Simon, C. Verstraeyt,

M. Mary-Krause [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 360, N 4. — P. 363–375.

19. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis / J.L. Mega, S.L. Mega, S.D. Wiviott [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 376, N 9749. — P. 1312–1319.

20. Pisters R., Dinh T., Crijns H.J. Clopidogrel plus aspirin in atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361, N 13. — P. 1312.

21. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives / D.J. Angiolillo, A. Fernandez-Ortiz, E. Bernardo [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49, N 14. — P. 1505–1516.

22. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals / V.L. Serebruany, S.R. Steinhubl, P.B. Berger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 45, N 2. — P. 246–251.

#### Сведения об авторах

**Кнауэр Надежда Юрьевна** – студентка 6 курса медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2)

**Лифшиц Галина Израилевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, просп. Академика М.А. Лаврентьева, 8; тел.: (383) 333-15-94)

Я.Л. Тюрюмин <sup>1</sup>, В.А. Шантуров <sup>2</sup>, Е.Э. Тюрюмина <sup>1</sup>**ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА  
(ОБЗОР)**<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)<sup>2</sup> ГУЗ Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница (Иркутск)

*В организме человека существует два источника холестерина: эндогенный (билиарный) и экзогенный (диетарный). Билиарный холестерин, поступая с пузырной и печеночной желчью в тонкую кишку, смешивается с диетарным. Пул абсорбированного холестерина в подвздошной кишке содержит 1/3 диетарного и 2/3 билиарного холестерина.*

*Концентрация холестерина в сыворотке крови зависит от: 1) всасывания: а) диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке; б) билиарного холестерина в желчном пузыре; 2) активности биосинтеза: а) холестерина в печени и тонкой кишке; б) желчных кислот в печени; 3) скорости элиминации холестерина из крови печенью; 4) скорости выведения холестерина с печеночной и пузырной желчью в двенадцатиперстную кишку.*

*Наряду с энтерогапатической циркуляцией желчных кислот в организме человека существует энтерогапатическая циркуляция билиарного холестерина. Предполагается, что регуляция концентрации билиарного холестерина, участвующего в энтерогапатической циркуляции, может влиять на уровень холестерина в крови.*

**Ключевые слова:** холестерин, желчные кислоты, энтерогапатическая циркуляция, желчный пузырь, абсорбция

**PHYSIOLOGY OF CHOLESTEROL METABOLISM  
(THE REVIEW)**Ya.L. Tyuryumin <sup>1</sup>, V.A. Shanturov <sup>2</sup>, E.E. Tyuryumina <sup>1</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

*There are two sources of cholesterol: endogenous (biliary) and exogenous (dietary) in human organism. Biliary cholesterol arrives with cystic and hepatic bile in small intestine and is mixed with dietary cholesterol. The pool of absorbed cholesterol in the ileum contains 1/3 of dietary and 2/3 of biliary cholesterol.*

*Cholesterol concentration in blood serum depends on: 1) absorption of dietary and biliary cholesterol in the ileum; 2) absorption of biliary cholesterol in the gallbladder; 3) activity of biosynthesis of cholesterol in the liver and the small intestine; 4) biosynthesis of bile acids in the liver; 5) speed of elimination of cholesterol from blood by liver; 6) rate of excretion of biliary cholesterol with hepatic and cystic bile into duodenum.*

*Together with enterohepatic circulation of bile acids in human organism there is enterohepatic circulation of biliary cholesterol. It was proposed that regulation of concentration of biliary cholesterol that participates in enterohepatic circulation can influence a level of cholesterol in blood.*

**Key words:** cholesterol, bile acids, enterohepatic circulation, gallbladder, absorption

**ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ХОЛЕСТЕРИНА****Обмен холестерина**

Известно, что холестерин является важным компонентом клеточных биомембран животных и человека [3, 5, 27, 28, 30]. Выполняя структурную и функциональную роль, он влияет на клеточное деление, активность белковых рецепторов плазматических мембран и мембрансвязанных ферментов, стабильность сывороточных липопротеидов и транспортных структур желчи [3, 5, 27, 30].

В организме человека существует два источника холестерина: эндогенный (билиарный) и экзогенный (диетарный). Ежедневно с пищей его поступает 100 – 300 мг [3, 5, 12, 14, 30]. Билиарный холестерин, поступая с пузырной и печеночной желчью в тонкую кишку, смешивается с диетарным. Пул абсорбированного холестерина (максимум до 1000 мг) в подвздошной кишке (30 – 50 % от общего количества холестерина, поступившего в кишечник) содержит 1/3 диетарного и 2/3 билиарного холестерина [3, 5, 12, 14, 30]. Ежедневно от 100

до 300 мг холестерина экскретируется с фекалиями [3, 5, 12, 14, 30].

**Транспорт холестерина в крови**

В сыворотке крови здоровых людей концентрация общего холестерина (ОХс) составляет  $4,95 \pm 0,90$  ммоль/л [3, 5, 6, 12, 14, 30]. В плазме он транспортируется липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) – 32 % ( $1,59 \pm 0,27$  ммоль/л), низкой плотности (ЛПНП) – 60 % ( $2,97 \pm 0,83$  ммоль/л) и очень низкой плотности (ЛПОНП) – 8 % ( $0,39 \pm 0,16$  ммоль/л) [3, 5, 6, 12]. Большая его часть в них этерифицирована и достигает 82 % в ЛПВП, 72 % – в ЛПНП и 58 % – в ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Внеклеточная этерификация холестерина осуществляется лецитин-холестерин-ацилтрансферазой (ЛХАТ), внутриклеточная – ацил-КоА:холестерин-О-ацилтрансферазой (АХАТ). ЛПВП содержат до 50 % белка [апопротеины А-I (67 %), апо А-II (22 %), апо С-I, С-II, С-III и Е (11 %)], 30 % фосфолипидов и 20 % холестерина. ЛПНП насыщены холестерином (до 50 %) и содержат до 22 – 25 % белка [апо В

(95–98 %), апо С-I, С-II, С-III и Е (2–5 %)], 20 % фосфолипидов и 5–8 % триглицеридов. ЛПОНП содержат 50–60 % триглицеридов, 12–20 % холестерина, 12–18 % фосфолипидов и 7–10 % белка [апо В (37 %), апо С-III (40 %), апо Е (13 %), апо С-II (7 %), апо С-I (3 %)]. Хиломикроны лимфы состоят из триглицеридов (86–94 %), фосфолипидов (3–8 %), холестерина (4 %) и апопротеинов (1–2 %) [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Соответственно качественному составу ЛПВП относят к липопротеидам, богатыми фосфолипидами, ЛПНП — холестерином, ЛПОНП и хиломикроны — триглицеридами [3, 5, 6, 12, 14, 30].

Концентрация холестерина в сыворотке крови зависит от:

- 1) всасывания:
  - а) диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке;
  - б) билиарного холестерина в желчном пузыре;
- 2) активности биосинтеза:
  - а) холестерина в печени и тонкой кишке;
  - б) желчных кислот в печени;
- 3) скорости элиминации холестерина из крови печенью;
- 4) скорости выведения холестерина с печеночной и пузырной желчью в двенадцатиперстную кишку.

#### Роль печени в обмене холестерина и желчных кислот

По кровоснабжению печень является уникальным органом, т.к. кровь поступает по печеночной артерии и воротной вене [19, 27]. В норме средняя объемная скорость печеночного кровотока составляет 1600 мл/мин: из них по печеночной артерии — 400 мл/мин, по воротной вене — 1200 мл/мин, составляя соотношение 1 : 3 (25 % и 75 %) [27]. По данным рентгенокинематографии, контраст при введении в воротную вену, проходит через печень за 8–9 сек, а в печеночную артерию — за 1–1,5 сек [1]. Таким образом, по воротной вене поступает в 3 раза больше крови, чем по печеночной артерии, и время ее прохождения через печень в 6–8 раз продолжительнее, чем артериальной. Следовательно, гепатоциты будут захватывать больше липопротеидов из портальной крови, чем из артериальной. ЛПНП связываются с апо В/Е-рецепторами, а ЛПВП — с SR-B1-рецепторами гепатоцитов [3, 5, 6, 12, 14, 30]. При этом эфиры холестерина ЛПНП и ЛПВП гидролизуются лизосомальной и цитозольной эстеразами с образованием свободного холестерина [3, 5, 6, 12, 14, 30].

Ремнантные хиломикроны, поступающие в печень, активно захватываются специальными рецепторами гепатоцитов [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Часть свободного холестерина (60–80 %) гидроксилируется в микросомах холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазой и в митохондриях — холестерин-27-гидроксилазой с образованием первичных желчных кислот: холевой (ХК) и хенодесоксихолевой (ХДХК) [16, 17]. Оставшийся свободный холестерин (10–30 %) секретируется из гепатоцитов в желчь. До 10 % свободного холестерина повторно ретерифицируется с помощью АХАТ для вновь формирующихся

ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. Предполагается, что большая часть незтерифицированного холестерина ЛПВП секретируется в печеночную желчь, а большая часть этерифицированного холестерина ЛПНП используется для биосинтеза желчных кислот [14, 16, 17].

В норме общая концентрация желчных кислот в воротной вене составляет  $9,0 \pm 2,5$  мкмоль/л (ХК —  $3,24 \pm 0,45$  мкмоль/л, ХДХК —  $3,59 \pm 0,32$  мкмоль/л, дезоксихолевая (ДХК) —  $2,26 \pm 0,14$  мкмоль/л, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) —  $0,75 \pm 0,06$  мкмоль/л), а в периферической крови в 4,5 раза ниже —  $2,03 \pm 0,29$  мкмоль/л (ХК —  $0,24 \pm 0,05$  мкмоль/л, ХДХК —  $0,79 \pm 0,08$  мкмоль/л, ДХК —  $0,81 \pm 0,13$  мкмоль/л, УДХК —  $0,19 \pm 0,12$  мкмоль/л) [23]. В печень желчные кислоты поступают с портальным кровотоком. В крови 25–50 % желчных кислот связаны с липопротеидами (ЛПВП > ЛПНП > ЛПОНП), часть с альбумином и небольшая доля находится в свободном состоянии [11]. Механизм связывания желчных кислот с липопротеидами зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса [ХДХК > ДХК > УДХК > ХК] [11, 16].

Гепатоциты захватывают желчные кислоты и от 60 % до 80 % утилизируют за один пассаж [11, 16, 17, 20, 24, 27]. Захват желчных кислот осуществляется с помощью двух механизмов: 1) Na<sup>+</sup>-зависимого (sNTCP — sinusoidal Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide) — синусоидального Na<sup>+</sup>/таурохолат котранспортирующего полипептида; 2) Na<sup>+</sup>-независимого (sOATP — sinusoidal organic anion transport protein) — синусоидального органического анионного транспортного протеина [20]. При этом активнее экстрагируется ХК ( $82 \pm 3$  %), меньше — ДХК ( $72 \pm 5$  %), ХДХК ( $67 \pm 7$  %) и УДХК ( $61 \pm 8$  %) и очень слабо — литохолевая кислота (ЛХК) (40–50 %). Гепатоциты интенсивнее абсорбируют конъюгированные желчные кислоты, чем неконоjugированные: ХК —  $85 \pm 5$  % и  $71 \pm 4$  %, ХДХК —  $70 \pm 3$  % и  $49 \pm 6$  %, УДХК —  $62 \pm 13$  % и  $34 \pm 9$  % соответственно [11, 20, 23].

Гидрофобные желчные кислоты являются гепатотоксичными. Гепатотоксичность возрастает пропорционально их гидрофобному индексу [ЛХК > ДХК > ХДХК > ХК] [11, 16]. Гидрофильные желчные кислоты обладают гепатозащитными и холеретическими свойствами (УДХК > ХК) [11, 16].

До 80 % эндогенного холестерина синтезируется в печени [3, 5, 6, 12, 14, 30]. При этом ключевым ферментом является ГМГ-КоА-редуктаза. В норме ее активность в микросомах составляет  $120 \pm 40$  пмоль/мин (на мг белка) и зависит от количества холестерина, поступившего с ЛПНП, концентрации желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса (ДХК > ХДХК > ХК > УДХК) [11, 12, 16, 17]. Часть вновь образованного холестерина используется для синтеза первичных желчных кислот, а другая — секретируется в печеночную желчь.

При повышении или снижении активности ГМГ-КоА-редуктазы аналогично себя ведет



холестерин-7-гидроксилаза [ключевой фермент биосинтеза первичных желчных кислот] ( $r = +0,76$ ;  $p < 0,001$ ) [3, 5, 6, 9, 12, 14, 16, 17, 23, 30]. Функция последней зависит от концентраций свободного неэтерифицированного холестерина, желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [ $\Delta\text{ХК} > \text{ХДХК} > \text{ХК} > \text{УДХК}$ ] ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,001$ ) [6, 11, 12, 14, 16, 17, 23, 30]. Соотношение между вновь синтезированными  $\text{ХК}/\text{ХДХК}$  определяется активностью холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы. При этом скорость образования  $\text{ХК}$  составляет  $0,76 \pm 0,10$ , а  $\text{ХДХК} - 0,51 \pm 0,05$  ммоль/день [23].

Размер пула билиарного холестерина, секретируемого в печеночную желчь, зависит от [9, 10, 11, 16, 17, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 30]:

- скорости катаболизма холестерина ЛПВП и ЛПНП в гепатоцитах;
- скорости биосинтеза первичных  $\text{ХК}$  и  $\text{ХДХК}$ , определяемой активностью микросомальной холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы и митохондриальной холестерин-27-гидроксилазы;
- скорости этерификации свободного холестерина в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП, зависящей от активности АХАТ.

Каналикулярная секреция желчных кислот осуществляется с помощью двух механизмов: 1) cMOAT (canalicular multi-organic anion transporter) — каналикулярного мультиорганического анионного транспортера и 2) cBST (canalicular bile salt transporter) — каналикулярного желчно-солевого транспортера [20]. Каналикулярная секреция фосфолипидов связана с активностью MDR-2 (multidrug resistance protein) [20]. В норме стимулированная секреция билиарного холестерина составляет  $65 \pm 3$  мкмоль/час, фосфолипидов —  $288 \pm 23$  мкмоль/час, желчных кислот —  $1595 \pm 119$  мкмоль/час [23]. Секреция фосфолипидов положительно коррелирует с секрецией желчных кислот ( $r = +0,77$ ;  $p < 0,05$ ) [23]. Выведение холестерина зависит от скорости секреции желчных кислот и их гидрофильно-гидрофобного индекса [11, 13, 16, 17, 20, 21, 23, 25, 27, 28, 29]. УДХК и ХДХК снижают его выведение,  $\Delta\text{ХК}$  и  $\text{ХК}$  — повышают [11, 16, 17, 23, 29].

Количество печеночной желчи достигает 600–1000 мл в сутки [1, 11, 13, 17, 27, 29]. Ее базальная секреция включает желчь из желчных капилляров и протоков. Каналикулярная секреция желчи состоит из: 1) желчно-кислото-зависимой (250 мкл/мин натошак), контролируемой осмотической активностью желчных кислот; 2) желчно-кислото-независимой (60–100 мкл/мин натошак), определяемой осмотической активностью глутатиона и бикарбоната [11, 13, 17, 25, 27, 29]. Сократительная способность желчных капилляров регулирует скорость секреции каналикулярной желчи из желчных капилляров в желчные протоки. При выходе каналикулярной желчи в желчные протоки осмотически-активные вещества (желчные кислоты, глутатион, бикарбонат и различные неорганические ионы) стимулируют пассивную

секрецию воды из клеток желчных протоков. У человека на 1 мкмоль секретируемых желчных кислот формируется 10–30 мкл желчи [11]. Гидрофильные желчные кислоты (УДХК или  $\text{ХК}$ ) повышают, а гидрофобные желчные кислоты (ХДХК или  $\Delta\text{ХК}$ ) — снижают скорость секреции печеночной желчи. Она значительно варьирует в течение суток: максимально повышаясь после еды и снижаясь до минимума в ночной период [11].

В печеночной желчи большая часть холестерина (60–80 %) транспортируется в фосфолипидных везикулах, меньшая — (20–40 %) в смешанных (желчная кислота — лецитин — холестерин) мицеллах. Метастабильные униламеллярные фосфолипидные везикулы (размером 25–130 нм) — бислойные сферические частицы, состоящие из лецитина и холестерина, представляют собой водную суспензию жидкокристаллической ламеллярной фазы [9, 10, 11]. Они содержат на своей поверхности минимальное количество желчных солей и большое число различных амфифильных протеинов [9, 10]. Везикулы относительно стабильны и наряду со смешанными мицеллами солюбилизируют и транспортируют холестерин в перенасыщенной печеночной желчи. Его распределение между везикулами и мицеллами определяется видом желчных кислот, соотношением «желчная кислота / лецитин», ИНХ и концентрацией общих липидов [9, 10, 11]. Смешанные (желчная кислота — лецитин — холестерин) мицеллы (размером 3–30 нм) являются стабильными бислойными дискоидальными частицами, состоящими из желчных кислот, лецитина и холестерина [9, 10, 11]. Билирубин переносится в гибридных частицах (желчная кислота / билирубин) [10]. При сокращенном сфинктере Одди печеночная желчь (до 70–80 %) поступает в желчный пузырь [2, 11, 17, 19, 27].

## ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

### Формирование пузырной желчи

В желчном пузыре при концентрировании печеночной желчи абсорбируются вода, протеины, билирубин, холестерин, фосфолипиды, желчные кислоты, ионы натрия, хлора, бикарбоната и др. [1, 4, 7, 9, 11, 15]. В норме объем всасывания воды колеблется от 3 до 14 мл/час (72–340 мл/день), но может повышаться до 30 мл/час (720 мл/день) [1]. При нормальной абсорбционной функции желчного пузыря и скорости секреции печеночной желчи соотношение компонентов пузырной к печеночной желчи составляет: желчные кислоты — 9–6 : 1, фосфолипиды — 6–3 : 1, холестерин — 4–2 : 1, билирубин — 3–2 : 1 и общий белок — 2–1 : 1 [26]. В печеночной и пузырной желчи практически здоровых людей  $\text{ХК}$  составляет  $39,5 \pm 7,3$  моль%,  $\text{ХДХК} - 38,7 \pm 4,6$  моль%,  $\Delta\text{ХК} - 18,9 \pm 8,0$  моль% и  $\text{ЛХК} - 2,2 \pm 0,7$  моль% [26]. В желчном пузыре по мере концентрирования желчных кислот увеличивается количество простых и смешанных мицелл [7, 8, 9]. Они солюбилизируют униламеллярные фосфолипидные везикулы печеночной желчи, увеличивая долю холестерина в мицеллярной фракции



до 80 % [9]. В пузырной желчи желчные кислоты составляют 72 моль%, фосфолипиды — 21 моль% и холестерин — 7 моль% [9]. Время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина превышает 21 день [7, 8, 9, 15, 23, 26].

Из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, по аналогии с кишечником, абсорбированный билиарный холестерин может быть удален ЛПВП и ЛПОНП [3, 5, 6, 12, 14, 30]. ЛПВП, сорбируя холестерин из эпителиальных клеток слизистой желчного пузыря, поступают в кровь пузырной вены и с током крови через воротную вену — в печень.

#### Эвакуаторная функция желчного пузыря

Утром натощак желчный пузырь в норме содержит от 15 до 30 мл желчи [5, 7, 9, 18, 22]. Увеличение объема желчного пузыря найдено у взрослых людей, страдающих ожирением, у женщин, принимающих стероидные контрацептивы, и у беременных во 2—3-м триместре [7, 27]. Через 3—15 минут после приема пищи желчный пузырь начинает сокращаться [1, 2, 4, 7, 18, 22, 27]. Пик максимального снижения его объема достигается на 40—50-й минуте и составляет от 55 % до 85 % ( $67 \pm 9$  %) [1, 2, 7, 18, 22, 27]. Объем сокращения желчного пузыря зависит от скорости повышения концентрации холецистокинина в сыворотке крови [7, 27]. Остаточный объем желчного пузыря варьирует от 3 до 12 мл [1, 2, 4, 7, 18, 22, 27]. Период сокращения желчного пузыря продолжается от 60 до 90 минут, после которого наступает фаза «активного» расслабления, в процессе которой он заполняется «новой» печеночной желчью [1, 2, 7, 18, 22, 27].

*In vitro* установлено, что желчные кислоты в сопоставимых с их концентрациями в сыворотке ингибируют сокращение гладкомышечных клеток желчного пузыря [11, 17, 18, 22]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса ( $\text{ДХК} > \text{ХДХК} > \text{ХК} > \text{УДХК}$ ). После приема пищи концентрация желчных кислот в сыворотке крови повышается в 2—5 раз, достигая максимума к 60—90-й минуте [11, 17]. Возможно, именно они вызывают фазу «активного» расслабления желчного пузыря по типу обратной связи.

Эвакуаторную функцию желчного пузыря обычно оценивают по данным динамической холецистографии, ультрасонографии и гамма-сцинтиграфии путем определения степени уменьшения его размеров [2, 4, 7, 18, 22, 27]. В норме после пробного завтрака (два яичных желтка) через 40—60 мин он сокращается на 1/2 или 2/3 от исходного объема за счет равномерного уменьшения всех его размеров [2, 4, 7, 18, 22, 27].

#### Роль желчного пузыря в энтерогепатической циркуляции желчных кислот

Желчный пузырь участвует в энтерогепатической циркуляции желчных кислот: желчный пузырь → двенадцатиперстная кишка → тонкая и толстая кишка → воротная вена → печень → желчный пузырь [11, 17].

В норме он аккумулирует от 70 % до 90 % ( $78 \pm 10$  %) общих желчных кислот [11, 17, 21, 23]. За одно питание они совершают 2—3 энтерогепатических цикла [11, 17, 21, 23]. После попадания пищи в желудок расслабляется сфинктер Одди, и желчь общего желчного протока поступает в двенадцатиперстную кишку [9, 11, 17, 21, 23]. Потом сокращается желчный пузырь, и пузырная желчь поступает в двенадцатиперстную кишку, после этого начинает выделяться печеночная желчь [2, 7, 27]. Общее количество выделенной желчи в двенадцатиперстную кишку составляет 100—150 мл. Физиологическая роль первого энтерогепатического цикла желчных кислот — это стимуляция моторной деятельности кишечника, освобождение и подготовка двенадцатиперстной и тонкой кишок к приему нового пищеварительного химуса и активация абсорбционной деятельности кишечных ворсинок. После первого цикла концентрация желчных кислот в периферической крови возрастает в 2—5 раз [11, 17, 21, 23]. Соответственно скорости всасывания желчных кислот в тонком кишечнике и захвата их в печени пик максимальной концентрации ХДХК в периферическом кровотоке происходит на 60-й минуте, а ХК — на 90-й минуте [11, 17, 21, 23]. В гепатоцитах они стимулируют желчно-кислотно-зависимую секрецию желчи, и объем секреции печеночной желчи резко возрастает [11, 16, 17, 20, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30]. Через 1,0—1,5 часа после сокращения желчного пузыря концентрация общих желчных кислот в стимулированной печеночной желчи повышается на 38 %, уровень холестерина снижается на 28 %, а ИНХ — на 37 %. Начало второго цикла по времени совпадает с поступлением пищеварительного химуса из желудка в двенадцатиперстную кишку. В этот период желчный пузырь вступает в фазу «активного» расслабления, и возникает отрицательный градиент давления между ним и общим желчным протоком. При этом часть печеночной желчи попадает в желчный пузырь, а остальная — в двенадцатиперстную кишку [9]. Учитывая, что желчные кислоты печеночной желчи участвуют в кишечном пищеварении, поступление их в дистальный отдел кишечника уменьшается и, соответственно, падает их концентрация в воротной вене. Соответственно снижается желчно-кислотно-зависимая секреция печеночной желчи и объем секреции печеночной желчи. При нормальной абсорбции воды в желчном пузыре и секреции печеночной желчи 70—90 % желчных кислот аккумулируются в желчном пузыре после второго — третьего цикла энтерогепатической циркуляции [11, 17, 21, 23]. Размер пула желчных кислот отрицательно коррелирует с количеством циклов энтерогепатической циркуляции [11].

#### Участие кишечника в обмене холестерина и желчных кислот

В кишечнике за 1 пассаж деконъюгируется до 20 % глициновых и 10 % тауриновых конъюгатов желчных кислот [11, 17]. Здесь под действием анаэробных бактерий (*Clostridium perfringens* и

*Bacteriodes fragilis*) происходит 7 $\alpha$ -дегидроксилирование первичных желчных кислот (ХК и ХДХК) и образование вторичных более гидрофобных (ДХК и ЛХК) [11, 17]. В кишечнике за 1 пассаж от 93 % до 98 % желчных кислот абсорбируются активным и пассивным механизмами [11, 17]. Последний включает их активную и пассивную диффузию [11, 17]. Путем активной всасываются ионизированные конъюгированные желчные кислоты, а путем пассивной — неионизированные деконъюгированные [11, 17]. Гидрофильные конъюгированные желчные кислоты абсорбируются в большей степени путем активной диффузии, а гидрофобные — путем пассивной [11, 17]. При этом скорость всасывания соответствует их полярности (ХДХК > ДХК > ХК > УДХК > сульфолитохолевая кислота) [11, 17]. В фекалиях преобладают ДХК (до 60 %) и ЛХК (до 40 %) [11, 17].

В норме в подвздошной кишке максимальное всасывание экзогенного диетарного и эндогенного билиарного холестерина достигает 2,60 ммоль/день, и его пул распределяется 1/3 и 2/3 соответственно [3, 5, 11, 12, 14, 17]. Холестерин всасывается со смешанными кишечными мицеллами, желчными фосфолипидными везикулами и в виде мономеров [3, 5, 11, 12]. Смешанные кишечные мицеллы состоят из желчных кислот, фосфолипидов, лизолецитина, свободных жирных кислот,  $\beta$ -моноглицеридов и холестерина [3, 5, 11, 12]. Ежедневно с фекалиями экскретируется от 0,26 до 0,76 ммоль холестерина [3, 5, 11, 12, 14, 17].

В энтероцитах 50 % абсорбированного холестерина этерифицируется АХАТ и поступает с хиломикронами в лимфатические сосуды [3, 5, 11, 17]. Хиломикроны содержат 86–94 % триглицеридов, 3–8 % фосфолипидов, 2–4 % холестерина (50 % свободного и 50 % этерифицированного) и 1–2 % апопротеинов [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30]. В плазме крови триглицериды гидролизуются липопротеидлипазами (до 90 %) на свободные жирные кислоты и  $\beta$ -моноглицериды. ЛПВП акцептируют избыток апопротеинов А, С и Е [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30]. Оставшиеся ремнантные хиломикроны значительно уменьшаются в размерах, а содержание в них фосфолипидов и холестерина возрастает. С током крови они поступают в печень, где активно захватываются гепатоцитами [3, 5, 11, 12, 14, 17, 30].

Таким образом, наряду с энтерогепатической циркуляции желчных кислот в организме человека существует энтерогепатическая циркуляция билиарного холестерина. Возможно, регуляция пропорции билиарного холестерина, участвующего в энтерогепатической циркуляции, может влиять на уровень холестерина в крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горшкова С.М., Курцин И.Т. Механизм выделения желчи. — Л.: Наука, 1967. — 288 с.
2. Зубовский Г.А. Радионуклидная и ультрасонографическая диагностика заболеваний желчевыводящей системы. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислипидотеинемии и атеросклероз. — М.: Медицина, 1984. — 168 с.
4. Мараховский Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии. — Минск: Репринт, 1995. — 172 с.
5. Холестериноз / Ю.М. Лопухин, А.И. Арчаков, Ю.А. Владимиров, Э.М. Коган. — М.: Медицина, 1983. — 352 с.
6. Alvaro P., Angelico M., Angelico F. Plasma lipoproteins in gallstone patients, relationship to biliary composition // *Advances in Bile Acid Research* / Eds. L. Barbara, H. Dowling, A. Hoffman. — N.-Y.: Raven Press, 1985. — P. 175–176.
7. Bilhartz L.E., Horton J.D. Gallstone disease and its complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6<sup>th</sup> ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998 — P. 948–972.
8. Busch N., Lammert F., Matern S. Imbalance of biliary pronucleating and antinucleating factors in cholesterol gallstone formation // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 194–202.
9. Carey M.C. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 147–175.
10. Carey M.C. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts // *New Trends in Hepatology 1996* / Eds. W. Gerok, A.S. Loginov, V.I. Pokrowskij. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 64–83.
11. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 719–767.
12. Cooper A.D. Plasma lipoprotein metabolism // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 97–126.
13. Erlanger S. Bile flow // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 769–786.
14. Glickman R.M., Sabesin S.M. Lipoprotein metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 391–414.
15. Harvey P.R.C., Strasberg S.M. Biliary proteins and their role as nucleating inhibitors/promoters // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 55–66.
16. Hofmann A.F. Bile Acids // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 677–718.

17. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6<sup>th</sup> ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937–948.
18. Lehman G.A., Sherman S. Motility and dismotility of the biliary tract and sphincter of Oddi // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6<sup>th</sup> ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 929–936.
19. McCuskey R.S. The hepatic microvascular system // *The Liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 1089–1106.
20. Meier P.J. Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepabiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application* / Eds. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. — P. 95–103.
21. Modifications in biliary lipid secretion and bile acid kinetics in the pathogenesis of cholesterol gallstones / E. Roda, A. Cipolla, F. Bazzoli [et al.] // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research* / Eds. H. Fromm, U. Leuschner. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 176–179.
22. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin / U.G. Klueppelberg, X. Molero, H.Y. Gaisano, L.J. Miller // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 67–86.
23. Nilsell K. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. — Stockholm, Repro-Print AB, 1985. — 105 p.
24. Paumgartner G., Beuers U. Bile acids and the liver // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis* / Eds. C. Surrenti, A. Casini, S. Milani, M. Pinzani. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 330–339.
25. Reichen J., Simon F.R. Cholestasis // *The liver, Biology and Pathobiology*; 3<sup>rd</sup> ed. / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 1291–1326.
26. Salvioli G., Lugli R., Pellati M. Nucleation and aggregation of cholesterol crystals in the early phase of gallstone genesis // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / Eds. W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 11–25.
27. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system; 9<sup>th</sup> ed. — Oxford: Blackweel Scientific Publications, 1993. — 649 p.
28. Stolz A. Liver physiology and metabolic function // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*; 6<sup>th</sup> ed. / Eds. M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 1061–1082.
29. Verkade H.J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R.J. Mechanism of biliary lipid secretion // *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances* / Eds. A.F. Hofmann, G. Paumgartner, A. Stiehl. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. — P. 230–246.
30. Vlahcevic Z.R., Hylemon P.B., Chiang J.Y.L. Hepatic cholesterol metabolism; 3<sup>rd</sup> ed. // *The Liver, Biology and Pathobiology* / Eds. I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto [et al.]. — N.-Y.: Raven Press, 1994. — P. 379–389.

#### Сведения об авторах

**Тюрюмин Яков Леонидович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: drjacobturumin@yahoo.com)

**Шантуров Виктор Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгеной, компьютерной и магниторезонансной терапии ГУЗ Иркутской области «Знак почёта» областной клинической больницы (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

**Тюрюмина Елена Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории визуализации и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

О.В. Юрьева, В.И. Дубровина

**РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНО- И ПАТОГЕНЕЗА****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)**

В представленном обзоре приведён анализ современных данных, связанных с закономерностями функционирования вторичных сигнальных систем циклических нуклеотидов (ЦН) при иммунных и патологических реакциях макроорганизма. Описаны внутриклеточные регуляторные механизмы, контролирующие работу системы ЦН и её взаимодействие с другими сигнальными системами. Рассмотрены сведения о влиянии эндогенных и экзогенных факторов на активность компонентов системы ЦН и их использовании в качестве средств или «мишеней» целевого воздействия на иммунные и патологические реакции макроорганизма.

**Ключевые слова:** сигнальная трансдукция, циклические нуклеотиды, иммуногенез, патогенез

**ROLE OF CYCLIC NUCLEOTIDE SIGNAL SYSTEMS IN REGULATION OF IMMUNO- AND PATHOGENESIS**

O.V. Yurieva, V.I. Dubrovina

*Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk*

Modern data concerning functional regularities of the secondary signal systems of cyclic nucleotides (CN) in immune and pathological reactions of a macroorganism are analyzed in this review. Intracellular regulatory mechanisms controlling CN system and its interaction with other signal systems are described. Influence of endogenous and exogenous factors on activity of CN system components and its use as means or «targets» of special exposure to immune and pathological reactions of a macroorganism are examined.

**Key words:** signal transduction, cyclic nucleotide, immunogenesis, pathogenesis

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ В СИСТЕМЕ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ****Внутриклеточные регуляторные механизмы и факторы, влияющие на активность систем циклических нуклеотидов**

Для прогнозирования вакцинального и инфекционного процессов, а также для поиска средств и способов целенаправленного воздействия на их развитие необходимо понимание регуляторных механизмов, координирующих иммуногенез и патогенез на молекулярном уровне. Последние десятилетия исследователи уделяют большое внимание роли нейрогормональной системы в регуляции иммунных и развитии патологических процессов. Особое место в этих исследованиях занимают работы, посвящённые изучению закономерностей функционирования внутриклеточных сигнальных систем, реализующих эффекты пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов, неспособных проникать через плазматическую мембрану. В результате взаимодействия гормонов с мембранными рецепторами образуются внутриклеточные «вторичные» посредники, которые индуцируют сложный, согласованный «каскад» биохимических реакций. Большинство пептидных гормонов (адренотропный гормон, вазопрессин, ангиотензин, гонадотропин, эпидермальный фактор роста) и нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин), действующих при помощи внутриклеточных сигнальных систем (в том числе аденилатциклазной), взаимодействуют

с трансмембранными рецепторами, сопряжёнными с G-белками (G protein-coupled receptors, GPCRs), входящими в большое семейство ГТФ-связывающих белков (гуанидин-трифосфат связывающих) [2, 27]. В ряду первичных сигналов для этих рецепторов, помимо гормонов и нейромедиаторов, стоят опиоиды, химические сигналы, воспринимаемые обонятельными и вкусовыми сенсорными клетками, зрительные сигналы. Обнаружено около 20 различных G-белков. В регуляцию активности аденилатциклазы вовлечены Gs- и Gi-белки (s — стимулирующие, i — ингибирующие). К наиболее изученным вторичным посредникам относятся инозитолтрифосфат, фосфатидилинозитол, диацилглицерол, Ca, NO и циклические аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат (цАМФ, цГМФ). Роль цАМФ как посредника в передаче гормональных сигналов впервые изучили E.W. Sutherland с соавт. [29]. С тех пор появились многочисленные данные, свидетельствующие об участии ЦН в регуляции таких фундаментальных процессов, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз иммунокомпетентных клеток макроорганизма. Последние в свою очередь модифицируют (фосфорилируют) структурные и ферментативные белки. Следует отметить, что во многих случаях цАМФ противопоставляют цГМФ в силу того, что их эффекты часто противоположны. цГМФ-зависимые сигнальные механизмы пока изучены слабее, чем цАМФ-зависимые.

Сведения о вторичных посредниках некоторых гормональных сигналов весьма противоречивы.



Например, до настоящего времени нет единого мнения о механизме действия инсулина. В качестве посредников инсулиновых сигналов исследователи в разные времена предлагали цАМФ, цГМФ и  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако ни одна из предложенных гипотез пока не нашла безусловного подтверждения. В связи с иммуногенезом инсулиновая система представляет определённый интерес, поскольку в настоящее время уже не вызывают сомнения иммуномодулирующие свойства инсулина. На поверхности лимфоидных клеток обнаружены инсулиновые рецепторы. Выявлена зависимость функциональной активности иммунокомпетентных клеток от степени гликемии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, у которых даже кратковременная транзиторная гипергликемия подавляла функцию антителогенеза В-лимфоцитов и фагоцитарную функцию полиморфоядерных лейкоцитов. Установлено, что аденилатциклазный сигнальный механизм действия инсулина участвует в реализации митогенного действия и ингибирующего влияния на апоптоз инсулина и родственных ему пептидов. При этом цАМФ блокирует метаболические эффекты инсулина. Таким образом, на уровне аденилатциклазного сигнального пути происходит координация таких несовместимых клеточных процессов как пролиферация, апоптоз и углеводный метаболизм. Инсулиновый аденилатциклазный механизм существенно отличается от аденилатциклазной системы, реализующей действие других гормонов и нейропептидов (катехоламинов, глюкагона, серотонина, адреналина и т.д.). Передача инсулиновых сигналов осуществляется через рецептор тирозинкиназного типа, который, согласно исследованиям ряда авторов, может быть сопряжен с G-белками (Gi, Gs). Кроме того, влияние инсулина и родственных ему пептидов на активность аденилатциклазы реализуется через более сложную сигнальную цепь, включающую, наряду с G-белками, дополнительные метаболические звенья [6].

Накоплено достаточно данных, позволяющих отвести аденилатциклазной и гуанилатциклазной сигнальным системам ключевую роль в поддержании гомеостаза. Вместе с тем физиологическая роль и механизмы регуляции многих зависящих от циклических нуклеотидов процессов ещё недостаточно изучены. Некоторые исследователи рассматривают величину соотношения цАМФ и цГМФ в качестве интегрального диагностического и прогностического показателя при стрессовых состояниях и патогенезе ряда заболеваний, включая инфекционные [1, 10]. Количественное соотношение циклических нуклеотидов в органах и тканях непостоянно и определяется индивидуальными особенностями, рецепторной структурой и компетенцией отдельных клеток и тканей макроорганизма, стадией жизнедеятельности и типом сигнала. Сигнальные системы циклических нуклеотидов, помимо аденилатциклаз и гуанилатциклаз, включают в себя ферменты и медиаторы, способные влиять на активность синтеза и инактивации циклических нуклеотидов. Ключевую роль в

этой регуляции играют фосфодиэстеразы (ФДЭ), гидролизующие ЦН [31]. Благодаря сравнительно низкому сродству фосфодиэстераз к субстратам, эти ферменты могут в некоторой степени контролировать пул циклических нуклеотидов в клетке при необратимой и патологической активации аденилатциклазы [20]. Например, под влиянием холерного токсина активность аденилатциклазы возрастает на порядок, а содержание цАМФ в клетке увеличивается с меньшей скоростью. Такой адаптивный эффект возможен благодаря тому, что при определенной пороговой концентрации цАМФ скорость её гидролиза увеличивается, т.к. степень насыщения фосфодиэстеразы субстратом возрастает и, соответственно, возрастает её активность. Во многих тканях цАМФ вызывает повышение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , который в свою очередь активирует гуанилатциклазу. Повышение пула цГМФ в клетке приводит к снижению концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [2]. Активность гуанилатциклазы непосредственно связана с концентрацией оксида азота в клетке [11].

#### **Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в развитии иммуногенеза и патогенеза**

Очевидно, что все физиологические процессы, в том числе и иммуногенез, должны находиться под нейроэндокринным контролем. Иначе иммунные процессы в организме могут быть неадекватными. Некоторые авторы рассматривают циклические нуклеотиды как иммуномедиаторы, используя величину соотношения цАМФ/цГМФ в качестве интегрального показателя иммунного и функционального статуса [5, 12]. Кроме того, появились прямые доказательства участия нейромедиаторов в иммунных процессах. Установлено наличие в задних отделах гипоталамуса центров регуляции иммуногенеза. В иммунокомпетентных клетках обнаружены специфические глутаматные рецепторы, свойственные нейрональным клеткам. Некоторые из этих рецепторов функционально ассоциированы с системой циклических нуклеотидов [4].

Авторы большинства работ отводят полярные роли цАМФ и цГМФ в жизнедеятельности клеток. Накопление цГМФ в клетках, в том числе и иммунных, как правило, связывают с пролиферацией, а цАМФ — с дифференциацией [30]. Циклические нуклеотиды принимают участие в регуляции функционирования фагоцитирующих клеток, в том числе их поглотительной способности. Экзогенные факторы, индуцирующие накопление цАМФ больше нормального уровня и агонисты цАМФ приводили к угнетению функции перитонеальных макрофагов и микроглия экспериментальных мышей [16]. Вместе с тем другие авторы показали, что цАМФ оказывает позитивный эффект на созревание и дифференцировку макрофагов, а также на их цитотоксическую активность [8].

Активация гуанилатциклазы, в частности её цитозольной формы, как сказано выше, в ряде случаев опосредована накоплением NO. Однако действие NO на иммунокомпетентные клетки неоднозначно. С одной стороны существует множество сведений



об индуцирующем действии NO на апоптоз клеток, в том числе макрофагов, в очаге воспаления. С другой стороны NO посредством активации цГМФ системы индуцирует процессы клеточной защиты. В настоящее время утвердилось представление, что NO, продуцируемый конститутивной NO-синтазой (cNOS) и нейрональной NO-синтазой (nNOS), первоначально является цитопротективным фактором, активирующим гуанилатциклазу. Вместе с тем сверхфизиологическая концентрация оксида азота, генерированная индуцированной формой NO-синтазы (iNO) при патологических процессах, приводила к апоптозу через механизмы, не зависящие от цГМФ. Некоторые авторы полагают, что гуанилатциклазный механизм связан с процессами, защищающими иммунные клетки от апоптоза, индуцированного производным оксида азота пероксинитритом (NOOO-). Экзогенная цГМФ и факторы, вызывающие повышение её уровня (стимулятор растворимой гуанилатциклазы, ингибитор фосфодиэстеразы) в моноцитах крови человека, повышали их устойчивость к апоптозу [17].

Очевидно, что многие патологические процессы в макроорганизме связаны с нарушением в работе регуляторных элементов, в том числе сигнальных систем циклических нуклеотидов. Ярким примером этого положения служит стимулирующее действие холерного токсина на патологическую активность аденилатциклазы [28]. Термолабильный энтеротоксин белковой природы некоторых энтеротоксигенных штаммов *Escherichia coli* действует по принципу, сходному с принципом действия холерного токсина. Введение «мышинного» токсина чумного микроба экспериментальным животным вызывало изменения тромбининдуцируемой агрегации тромбоцитов и одновременное изменение содержания в них циклических нуклеотидов и простагландинов, коррелирующее с динамикой интоксикации. Установлено, что на ранней стадии экспериментальной интоксикации концентрация цАМФ в тромбоцитах уменьшается. Это, как предполагают авторы, вызывает усиление тромбин-индуцируемой агрегации клеток. На поздних необратимых этапах шока происходит гипoaгрегация, обусловленная резким повышением уровня цГМФ [13].

Хорошо известный фактор патогенности возбудителя сибирской язвы — один из трёх компонентов экзотоксина *Bacillus anthracis* отёчный фактор (ОФ) — проявляет аденилатциклазную активность и вызывает нарушение проницаемости мембран фагоцитов. Тем не менее, исследования последних лет показали, что ОФ (*anthrax adenylat cyclase*) в низких концентрациях, не вызывающих супрессию иммунитета, потенцирует антителогенез благодаря селективному стимулирующему действию цАМФ на развитие популяций Th-2 и Th-17 Т-лимфоцитов. Также установлено индуцирующее действие отёчного фактора на развитие иммунной памяти. Эти данные позволили авторам рассматривать отёчный фактор и цАМФ в качестве перспективных иммуно-адьювантов, способных

действовать как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет [14, 24].

Антиген-индуцированные изменения в содержании циклических нуклеотидов некоторые исследователи уже с начала 70-х гг. прошлого века используют в качестве интегрального показателя, позволяющего прогнозировать развитие иммунных и патологических процессов. Как уже было отмечено в отношении клеточного иммунитета, смещение равновесия в сторону цГМФ обычно связывают с антиген-индуцируемой пролиферативной активностью Т- и В-лимфоцитов, а повышение уровня цАМФ — с «созреванием» иммунных клеток. Однако некоторые данные свидетельствующие о том, что накопление циклических нуклеотидов, индуцированное антигеном, подчиняется более сложным закономерностям и носит фазовый характер. Некоторые авторы полагают, что колебания уровня циклических нуклеотидов связаны с механизмами регуляции иммунореактивности [23].

Исследователей давно интересует действие микробных липополисахаридов (ЛПС) на функции иммунокомпетентных клеток, а также роль циклических нуклеотидов в ЛПС-индуцированных иммунных и патологических реакциях. Предполагают, что накопление цАМФ в иммунных клетках под влиянием ЛПС является следствием активации цАМФ-зависимых регуляторных механизмов [25].

Благодаря многочисленным сведениям о молекулярных механизмах регуляции иммуногенеза возникает возможность более эффективного поиска средств и способов избирательного воздействия на нейро-химические структуры иммунокомпетентных клеток и отдельные ключевые звенья сигнальных каскадов, в том числе на аденилатциклазные и гуанилатциклазные. Некоторые типы фосфодиэстераз идентифицированы как перспективные «терапевтические мишени» для коррекции иммунных и воспалительных процессов. Ингибиторам фосфодиэстераз последнее время уделяют большое внимание как эффективному средству решения многих клинических задач. Показана возможность использования селективных ингибиторов фосфодиэстераз как потенциальных иммуномодулирующих агентов. Фармакологический ингибитор фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов 3-го типа предотвращает отторжение донорских тканей, посредством регуляции Т-клеточного ответа [20]. В 1986 г. был создан высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) UK-92,480 (в дальнейшем силденафил, Viagra, Pfizer) [18]. В недавних работах показано, что силденафил запускает каскад, который активирует протеинкиназу С, генерирует NO и аккумулирует цГМФ в кардиомиоците через индуцибельную и эндотелиальную NO-синтазу, приводя к кардиопротекции через открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoK<sub>ATP</sub>) [3].

Следует отметить, что в связи с иммуногенезом, прокариотические сигнальные молекулы вызывают не меньший интерес, чем эукариотические [22]. Недавно было установлено, что бактериальный

циклический-ди-гуанилатмонофосфат (ц-ди-ГМФ, c-di-GMP) способен стимулировать протективный иммунитет против бактериальных инфекций. Способность c-di-GMP стимулировать как врождённый, так и адаптивный иммунитет, позволила авторам предложить его в качестве эффективного иммуномодулятора широкого спектра действия и адьюванта для специфической профилактики инфекционных заболеваний [16]. Исследователи обсуждают возможность влияния на иммунные реакции с помощью нейротропных средств и экзогенных нейромедиаторов.

При изучении инфекционного или вакцинального процесса исследователи до недавних пор основное внимание уделяли системам защиты макроорганизма от патогенов, то есть врождённому и адаптивному иммунитету. В последние годы появилось новое междисциплинарное направление в исследовании взаимоотношений макроорганизма и патогена — «микробная эндокринология». Особое место в этом направлении занимают исследования, связанные с использованием микроорганизмами эндогенных биологически активных соединений макроорганизма для защиты от иммунных механизмов и оптимизации собственного развития на начальных этапах инфекционного процесса [9, 19, 26]. Благодаря исследованиям в области «микробной эндокринологии», появился новый взгляд на патогенез, иммуногенез и тактику терапии инфекционных заболеваний. Установлено, что возбудитель чумы способен использовать серотонин в месте входных ворот чумной инфекции для противодействия антиинфекционной защите макроорганизма. Эндогенный серотонин, освобождающийся при разрушении и агрегации тромбоцитов в очаге воспаления, оказывает модулирующее действие на развитие апоптоза эукариотических клеток при взаимодействии с патогенными иерсиниями. В системе *in vitro* экзогенный серотонин стимулирует апоптоз лейкоцитов индуцируемый в крови человека представителями рода *Yersinia spp.* (*Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*). Характер изменений зависит от вида и серовара иерсиний. Существует предположение, что механизм модулирующего действия серотонина на развитие апоптоза может быть связан с изменением экспрессии поверхностных антигенов. Возможно, при взаимодействии патогена с макроорганизмом происходит трансформация факторов, определяющих эффекторные функции клеток иммунной системы (продукция цитокинов, хемокинов и т.д.) [7]. Благодаря исследованиям в области «микробной эндокринологии», появился новый взгляд на патогенез и тактику терапии инфекционных заболеваний. Это интегральное направление также позволило по-новому оценить роль малых молекул в жизнедеятельности живых организмов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие и частичную несогласованность отдельных данных, определяющих роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в иммунных и патологических реакциях, частично

можно объяснить многочисленностью экспериментальных подходов, методических средств и приёмов, используемых в исследованиях. Тем не менее, накоплено достаточно сведений, подтверждающих, что внутриклеточные вторичные сигнальные молекулы, в том числе циклические нуклеотиды, могут выполнять поливалентную роль. Специализация сигнала происходит на уровне рецепторных регуляторных систем и определяется их локализацией и компартментацией. По-видимому, посредством смещения равновесия вторичных посредников цГМФ и цАМФ осуществляется внутрисистемная регуляция функционального статуса клеток иммунной системы. Несмотря на большое количество сведений о физиологическом значении ЦН, особенности механизмов развития патогенеза и иммуногенеза с их участием ещё недостаточно изучены. Новые данные о закономерностях работы сигнальных каскадов в условиях инфекционного и вакцинального процесса могут пополнить систему критериев для их оценки и прогноза, а также способствовать поиску средств избирательного воздействия на метаболические процессы, участвующие в иммунных реакциях организма.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенберг В.А., Загузова Л.И. Роль циклических нуклеотидов и простагландинов в патогенезе септического шока у детей // Матер. 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 5—7.
2. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. — М.: Экзамен, 2007. — 144 с.
3. Бакшеев В.И., Колomoец Н.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы — реалии и перспективы использования в клинической практике // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 4—11.
4. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа. — 2005. — № 7. — С. 147—150.
5. Вторичные мессенджеры цАМФ,  $Ca^{2+}$ , NO — модулируют функциональные свойства лимфоцитов в условиях УФ-облучения / В.Г. Артюхов [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2010. — № 12. — С. 637—641.
6. Изменение чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы к биогенным аминам и пептидным гормонам в тканях голодающих крыс / А.О. Шпаков [и др.] // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2007. — Т. 144. — С. 15—19.
7. Ключева С. Н. Влияние серотонина на свойства возбудителя чумы, индуцированный апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток: дис. ... канд. биол. наук. — Саратов, 2009. — 146 с.
8. Лебедев О.Е., Крутецкая З.И., Крутецкая Н.И. Роль аденилатциклазной системы регуляции  $Ca^{2+}$ -сигналов, индуцированных пуринаргическими агонистами ингибиторами эндоплазматических  $Ca$ -АТФаз, в перитонеальных макрофагах крысы // Матер. II съезда биофизиков России. — М., 1999. — С. 331.

9. Олескин А.В. Биосоциальность одноклеточных (на материале исследований прокариот) // Ж. общей биологии. — 2009. — Т. 70. — С. 35–60.
10. Перцева М.Н. Развитие эволюционной биомедицины как нового направления в биологической науке // Ж. эвол. биохим. физиол. — 2006. — Т. 42, № 5. — С. 401–408.
11. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. — М.: Медицина, 2002. — 168 с.
12. Софронова Е.В., Кузьмина Л.П. Современные представления о роли нейрогуморальной и аденилатциклазной систем в патогенезе профаллергодерматозов // Мед. труда и пром. экол. — 2007. — № 2. — С. 21–28.
13. Черкасова Т. Д. Циклические нуклеотиды, простагландины и агрегация тромбоцитов при интоксикации «мышинным» токсином *Yersinia pestis* // Ж. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. — 1991. — Т. 4. — С. 9–11.
14. *Bacillus anthracis* edema toxin acts as an adjuvant for mucosal immune responses to nasally administered vaccine antigens / A. Duverger [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 176. — P. 1776–1783.
15. cAMP cascade (PKA, Epac, adenylyl cyclase, Gi, and phosphodiesterases) regulates myelin phagocytosis mediated by complement receptor-3 and scavenger receptor-AI / C. Makranz [et al.] // Glia. — 2006. — Vol. 53, N 4. — P. 441–448.
16. C-di-GMP is an effective immunomodulator and vaccine adjuvant against pneumococcal infection / A.D. Ogunniyi [et al.] // Vaccine. — 2008. — Vol. 26, N 36. — P. 4676–4685.
17. Cyclic GMP protects human macrophages against peroxynitrite-induced apoptosis / C.A. Shaw [et al.] // J. Inflammation. — 2009. — Vol. 6, N 14. — P. 1–10.
18. Effects of sildenafil citrate on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic phosphodiesterase isozyme / A.S. Ballard [et al.] // J. Urol. — 1998. — Vol. 159. — P. 2164–2171.
19. Enterobacterial autoinducer of growth enhances shiga toxin production by enterohemorrhagic *Escherichia coli* H / W. Voigt [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, N 6. — P. 2247–2249.
20. Functional regulatory T cells produced by inhibiting cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 prevent allograft rejection / G. Feng [et al.] // J. Sci. Transl. Med. — 2011. — Vol. 3. — P. 83–86.
21. Ghofrani H.A., Osterloh I.H., Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond // Nat. Rev. Drug Disc. — 2006. — Vol. 5. — P. 689–702.
22. Hengge R. Principles of c-di-GMP signalling in bacteria // Nat. Rev. Microbiol. — 2009. — Vol. 7 (4). — P. 263–273.
23. Kanda N., Watanabe S. Intracellular 3',5'-adenosine cyclic monophosphate level regulates house dust mite-induced interleukin-13 production by T-cells from mite-sensitive patients with atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 116. — P. 3–11.
24. Lin Y., Slight S.R., Khader S.A. Th17 cytokines and vaccine induced immunity // Semin. Immunopathol. — 2010. — Vol. 32. — P. 79–90.
25. Lipopolysaccharide-induced sensitization of adenylyl cyclase activity in murine macrophages / Osawa Y. [et al.] // Am J. Physiol. Cell. Physiol. — 2006. — Vol. 290, N 1. — P. 143–151.
26. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21<sup>st</sup> century // Trends Microbiol. — 2004. — Vol. 12 (1). — P. 14–20.
27. Millar R.P., Newton C.L. The year in G protein-coupled receptor research // Mol. Endocrinol. — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 261–274.
28. Peterson J.W., Ochoa L. Role of prostaglandins and cAMP in the secretory effects of cholera toxin // Science. — 1989. — Vol. 245, N 4920. — P. 857–859.
29. Sutherland E.W., Robison G.A., Butcher R.W. Studies on the mechanism of hormone action // Science. — 1972. — Vol. 177, N 4047. — P. 401–408.
30. Tasken K., Stokka A.J. The molecular machinery for cAMP-dependent immunomodulation in T-cells // Biochem. Soc. Trans. — 2006. — Vol. 34. — P. 476–479.
31. Vezzosi D., Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — Vol. 65. — P. 177–182.

#### Сведения об авторах

**Юрueva Ольга Викторовна** – старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35)

**Дубровина Валентина Ивановна** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-I с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: [scrrs.irk@gmail.ru](mailto:scrrs.irk@gmail.ru) в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах [http://www.vsnr.ru/bulleten\\_pravila.htm](http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm); [http://www.scrrs.ru/byulleten\\_vsnts\\_so\\_ramn](http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn).

Таблиц должно быть не более 3 — 4-х. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата \*.tif, \*.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). При необходимости прилагается почтовый конверт с маркой.

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно кратко отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме не более 12 строк. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей — 8 страниц, научного обзора литературы — 12 — 15 страниц, кратких сообщений — 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы — приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

**Библиография.** Список литературы составляется в алфавитном порядке (начала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы



(фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 50 источников. Пример составления списка литературы приводится ниже.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

**Правила рецензирования рукописей.** Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента — направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

**Авторские права и ответственность.** Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции издавать произведение посредством его опубликования в печати.

Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

**Правила публикации.** Публикация статьи платная и составляет в 2012 году 1300 рублей (до 8 страниц включительно), свыше — производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).



---

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 26.03.2012. Подписано в печать 06.05.2012.  
Печ. л. 20,75. Усл. печ. л. 19,3. Уч. изд. л. 16,8. Зак. 044-12. Тир. 500.

---

РИО НЦРВХ СО РАМН  
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)