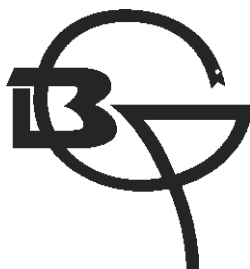


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 2 (84) Часть 2

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 кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

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

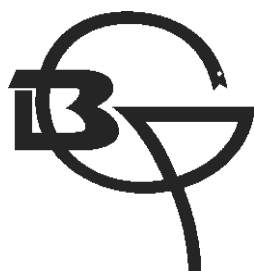
© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

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 2

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

Агеева Е.С., Штыгашева О.В. Особенности ассоциации полиморфных маркеров -251 Т>А гена IL-8 и полиморфизм генов *Helicobacter Pylori* у коренных и пришлых жителей Хакасии

9

Бодиенкова Г.М., Курчевенко С.И. Особенности иммунореактивности организма работающих в условиях воздействия нейротоксикантов различной химической природы

13

Веселова Ж.В., Козлова Л.С., Джюев Ю.П., Иванова Е.И., Попкова С.М. Микробиологическая характеристика кишечной микрофлоры у детей с аллергическими заболеваниями

18

Довжикова И.В., Луценко М.Т., Андриевская И.А. Эстрогены при осложненной герпетической инфекцией беременности ранних сроков

22

Долгих В.В., Большакова С.Е., Филиппов Е.С., Гомелля М.В. Изменчивость генов фолатного цикла у детей с эссенциальной артериальной гипертензией

26

Мещерягин В.А., Шевченко О.И., Лахман О.Л. Психические и вегетативные изменения у работающих при воздействии нейротоксикантов

30

Панков В.А., Рукавишников В.С., Картапольцева Н.В., Кулешова М.В., Русанова Д.В. Роль сенсорного конфликта в формировании нарушений здоровья работников, подвергающихся воздействию физических факторов

35

Плахотина Е.Н., Решетников С.Г., Соловьев В.В. Безопасность нейроаксиальных блокад при оперативном родоразрешении у пациенток с рассеянным склерозом

42

Семенова Н.В. Функциональные взаимоотношения между показателями гормонально-метаболических процессов у женщин с эндокринным бесплодием

45

Степанова Е.А., Колесников С.И. Нарушения менструального цикла у девочек-подростков с дисплазией соединительной ткани

49

Таштаналиев А.Б., Образцова М.К., Быков Е.О., Павлова А.Г. Случай Q-волнового инфаркта миокарда у женщины 35 лет

54

Файзулина Д.Л., Шпрах В.В., Михалевич И.М. Факторы риска и прогнозирование развития дисциркуляторной энцефалопатии у женщин, больных системной красной волчанкой

58

Clinical medicine

Ageeva E.S., Shtygasheva O.V. Peculiarities of an association of polymorphous markers -251 T>A of IL-8 gene and polymorphism of *Helicobacter pylori* genes in native and visitant population of the Republic of Khakassia

Bodienkova G.M., Kurchevenko S.I. Peculiarities of immunoreactivity of organism of employees working in conditions of exposure of neurotoxics of different chemical nature

Veselova Zh.V., Kozlova L.S., Dzhioev Yu.P., Ivanova E.I., Popkova S.M. Microbiological characteristic of intestinal microflora in children with allergic diseases

Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. Estrtogene at early pregnancy with herpes-virus exacerbation

Dolgikh V.V., Bolshakova S.E., Philippov E.S., Gomellya M.V. Variability of genes of folate cycle in children with essential arterial hypertension

Meshcheryagin V.A., Shevchenko O.I., Lakhman O.L. Psychic and vegetative changes in employees at the influence of neurotoxicants

Pankov V.A., Rukavishnikov V.S., Kartapoltseva N.V., Kuleshova M.V., Rusanova D.V. Role of sensory conflict in forming of health disorders in employees exposed by physical factors

Plakhotina E.N., Reshetnikov S.G., Solovyov V.V. Safety of neuroaxial blockades at surgical delivery in patients with disseminated sclerosis

Semenova N.V. Functional relationships between indicators of hormone-metabolic processes in women with endocrine sterility

Stepanova E.A., Kolesnikov S.I. Menstrual function disorders in adolescent girls with dysplasia of connective tissues

Tashtanaliev A.B., Obratsova M.K., Bykov O.E., Pavlova A.G. The case of Q-wave myocardial infarction in a 35-years-old female

Faizulina D.L., Shprakh V.V., Mikhalevitch I.M. Risk factors and prediction of development of dyscirculatory encephalopathy in women with system lupus erythematosus

Чудинова Е.Л., Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Федоров Б.А. Перестройка гипофизарно-тиреоидного звена регуляции репродуктивной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами

63

Chudinova E.L., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Fedorov B.A. Reconstruction of hypophysial-thyroid link of regulation of reproductive system in women with chronic viral hepatitis

Шейн А.П., Скрипников А.А., Криворучко Г.А. Билатеральные взаимосвязи ЭНМГ- и ЭЭГ-характеристик пирамидной недостаточности у больных с последствиями инсульта и травмы головного мозга

67

Shein A.P., Skripnikov A.A., Krivoruchko G.A. Bilateral interrelations of ENMG- and EEG-characteristics of pyramid insufficiency in patients with the consequences of stroke and of brain injury

Профилактическая медицина

Астафьев В.А., Кулешова В.И., Духанина А.В. Оценка эпидемиологической ситуации по дифиллоботриозу в Пермском крае

71

Astafiev A.V., Kuleshova V.I., Dukhanina A.V. Estimation of an epidemiological situation on diphylobothriasis in Perm krai

Козлова И.В., Дорошенко Е.К., Лусак О.В., Джиоев Ю.П., Верховина М.М., Демина Т.В., Рар В.А., Ткачев С.Е., Фоменко Н.В., Сунцова О.В., Черноиванова О.О., Парамонов А.И., Ревизор А.О., Злобин В.И. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири

75

Kozlova I.V., Doroshenko E.K., Lisak O.V., Dzhioyev Yu.P., Verkhovina M.M., Dyomina T.V., Rar V.A., Tkachev S.E., Fomenko N.V., Suntsova O.V., Chernoiivanova O.O., Paramonov A.I., Revizor A.O., Zlobin V.I. Species and genetic variety of tick infections pathogens on the territory of the Eastern Siberia

Лещенко О.Я. Особенности питания современных старшеклассниц и студенток по материалам анкетирования

83

Leshchenko O.Ya. Dietary habits of modern high school and student girls according to the questionnaire design

Мещачкова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Сорокина Е.В. Динамика нарушений здоровья у работников современных химических производств

87

Meshchakova N.M., Dyakovitch M.P., Shayakhmetov S.F., Sorokina E.V. Dynamics of health disorders in employees of modern chemical enterprises

Несмеянова Н.Н., Соседова Л.М. Резистентность организма школьников, проживающих в городах с развитой химической промышленностью

92

Nesmeyanova N.N., Sosedova L.M. Resistance of organism of schoolchildren living in the cities with developed chemical industry

Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. О проблеме выявления экологически обусловленных нарушений здоровья

95

Rukavishnikov V.S., Efimova N.V. About the problem of environmental-caused health disorders

Ушакова О.В. Анализ заболеваемости профессиональными дерматозами в Иркутской области

99

Ushakova O.V. Analysis of occupational dermatosis morbidity in Irkutsk region

Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е., Белозерцева Е.П. Гендерное поведение риска как основной триггерный фактор гинекологической заболеваемости студенток

102

Frolova N.I., Belokrinitckaya T.E., Belozertseva E.P. Gender risk behavior as a main trigger factor of gynecologic morbidity of female students

Шмелева Е.А., Фирсова Т.Н., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Сердюк Л.В., Губин М.М. Анти-токсические потиводифтерийные антитела в сыворотках крови здоровых взрослых людей при разных схемах вакцинации

106

Shmelyova E.A., Firsova T.N., Popkova S.M., Rakova E.B., Serdyuk L.V., Gubin M.M. Antitoxic antidiphtherial antibodies in blood serum of healthy adults under different vaccination schemes

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Винник Ю.С., Сурсякова В.В., Бурмакина Г.В., Рубайло А.И., Юрьева М.Ю., Теплякова О.В. Влияние медицинского озона на интенсив-

Experimental researches in biology and medicine

Vinnik Yu.S., Rubaylo A.I., Sursyakova V.V., Burmakina G.V., Yurieva M.Yu., Teplyakova O.V. Influence of the medical ozone on intensity of phenol migration

ность миграции фенола из полимерных инфузионных систем в водную среду	113	from PVC medical infusion set into water solution
Мусалова М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Синтез новых ненасыщенных теллурических соединений с потенциальной биологической активностью	117	Musalova M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. Synthesis of novel unsaturated organotellurium compounds with potential biological activity
Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Якимова Н.Л., Соседова Л.М., Коржова С.А., Поздняков А.С., Емельянов А.И., Пройдакова О.А., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Биологические эффекты нового серебросодержащего полимерного нанокompозита	121	Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Yakimova N.L., Sosedova L.M., Korzhova S.A., Pozdnyakov A.S., Emelyanov A.I., Proydakova O.A., Ermakova T.G., Prozorova G.F. Biological effects of the new silver-containing polymer nanocomposite
Организация здравоохранения		Organization of public health service
Зюбина Н.И., Бишарова Г.И. Оценка состояния здоровья детского населения Забайкальского края	126	Zyubina N.I., Bisharova G.I. Estimation of state of children health in Transbaikalia region
Корьяк В.А., Сигоров А.И., Черникова О.М. Комплексная характеристика больных с коксартрозом в Иркутской области	130	Koryak V.A., Sidorov A.I., Chernikova O.M. Complex characteristics of patients with coxarthrosis in Irkutsk region
Кряжева О.И., Мацеха Е.П., Бишарова Г.И. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями детей Забайкальского края за период 1996–2010 гг. и прогноз на период до 2014 года	134	Kryazheva O.I., Matsekha E.P., Bisharova G.I. Dynamics of malignant tumors morbidity in children living in Transbaikalia region during 1996–2010 years and the prognosis of morbidity till 2014
Лещенко О.Я., Сутурина Л.В., Попова Н.В. Особенности диагностики туберкулеза женских половых органов у пациенток с бесплодием (объективные и субъективные трудности)	141	Leshchenko O.Ya., Suturina L.V., Popova N.V. Features of diagnosis of urogenital tuberculosis in patients with infertility
Янкин А.В., Краснойаров Г.А., Маркевич П.С. Антология стрессовых переломов	148	Yankin A.V., Krasnoyarov G.A., Markevich P.S. The anthology of stress fractures
Обзоры литературы		Reviews of literature
Даренская М.А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека	152	Darenskaya M.A. Ethnic and regional aspects of the human pathology processes
Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Натяганова Л.В. Процессы липопероксидации и антиоксидантный статус при репродуктивных нарушениях	160	Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Natiyaganova L.V. Lipid peroxidation and antioxidant status with reproductive disorders
Курашова Н.А. Особенности окислительного стресса при различных патологических состояниях у мужчин репродуктивного возраста	164	Kurashova N.A. Features of oxidative stress in various pathological conditions in men of reproductive age
Лещенко О.Я. Образовательные программы профилактики нарушений репродуктивного здоровья и формирования репродуктивной и сексуальной культуры современной молодежи (обзор литературы)	168	Leshchenko O.Ya. Educational programs prevent violations of reproductive health and formation reproductive and sexual culture of modern youth (literature review)
Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Солодова Е.И., Семенова Н.В. Климактерический синдром и нарушения сна	173	Madayeva I.M., Kolesnikova L.I., Solodova E.I., Semanova N. V. Menopause and sleep disturbances
Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор)	178	Tolpygina O.A. Role of glutathione in the antioxidant defense system (review)

<i>Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.</i> Патогенез и лечение холестеринового холе- цистолитиаза (обзор)	181	<i>Turumin Ya.L., Shanturov V.A., Turumina E.E.</i> Patho- genesis and treatment of cholesterol cholecysto- lithiasis (review)
<i>Правила оформления статей в «Бюллетень ВШЦ СО РАМН»</i>	187	<i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i>

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.3-54.1

Е.С. Агеева, О.В. Штыгашева

ОСОБЕННОСТИ АССОЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ -251 T>A ГЕНА IL-8 И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *HELICOBACTER PYLORI* У КОРЕННЫХ И ПРИШЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ ХАКАСИИ

ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» (Абакан)

Исследовали полиморфизм гена интерлейкина IL-8 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях: язвенной болезни и хроническом гастрите у коренных и пришлых жителей Хакасии методом рестрикционного анализа. Распространенность субтипов VacA+ и CagA+ *Helicobacter pylori* проводили методом полимеразной цепной реакции. Выявлены наиболее распространенные аллельные варианты генов цитокинов среди хакасов. Обсуждается целесообразность определения популяционных рисков и протективных генотипов *Helicobacter pylori*, способствующих развитию язвенной болезни у хакасов.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь, хакасы, иммунный ответ, полиморфизм генов

PECULIARITIES OF AN ASSOCIATION OF POLYMORPHOUS MARKERS -251 T>A OF IL-8 GENE AND POLYMORPHISM OF *HELICOBACTER PYLORI* GENES IN NATIVE AND VISITANT POPULATION OF THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

E.S. Ageeva, O.V. Shtygasheva

Khakas State University named after N.F. Katanov, Abakan

We researched polymorphism of interleukin IL-8 gene at *Helicobacter pylori*-associated diseases: ulcers and chronic gastritis in native and visitant population of the Republic of Khakassia by the method of restriction enzyme digest analysis. Prevalence of subtypes VacA+ and CagA+ of *Helicobacter pylori* was realized by the method of polymerase chain reaction. We revealed the most widespread allelic variants of genes of cytokines among Khakas. The expediency of determination of population risk and protective genotypes of *Helicobacter pylori* that promote development of ulcer disease in Khakas.

Key words: *Helicobacter pylori*, ulcer disease, Khakas, immune response, gene polymorphism

Введение

Два выдающихся фактора в истории изучения *Helicobacter pylori* (HP) оказали влияние на дальнейшее исследование патогенеза язвенной болезни. Это открытие в 1984 г. Robin Warren и Barry Marshal HP в качестве причины развития хронического гастрита и язвенной болезни [16]. Вторым событием является расшифровка генома HP, нуклеотидная последовательность которого содержит 1600 генов [3].

Однако поиск этиопатогенетических факторов продолжается. Это связано с генетической гетерогенностью популяций — одной из главных детерминант, влияющих на инфицирование определенными штаммами HP и направление патологического процесса.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Хакасии, показало, что при одинаковой распространенности инфекции среди коренных и пришлых жителей у хакасов ЯБ регистрируется в два раза реже, чем у европеоидов. Различия ЯБ у коренного и пришлого населения касались распространенности, структуры, клинических проявлений, особенностей локального иммунитета [2]. На основании этих данных была высказана гипотеза о существовании генетически-детерминированных особенностей иммунного ответа у хакасов, определяющих характер течения HP-ассоциированной патологии [1].

Одним из ключевых медиаторов HP-ассоциированного воспаления и ассоциированных с ним хронического гастрита и язвенной болезни является IL-8 [18]. Патогенетические механизмы IL-8 связаны с миграцией нейтрофилов и других фагоцитирующих клеток, генерацией ими окислительного взрыва, некрозом и апоптозом эпителиоцитов. Аллельные варианты гена, кодирующего IL-8, имеют несколько вариантов, по-разному влияющих на экспрессию, а следовательно, и на продукцию самого интерлейкина [12]. Генотипы AA и TA -251 IL-8 ассоциированы с повышенной продукцией цитокина, следовательно, детерминируют более выраженную воспалительную реакцию [10]. Кроме того, высокий уровень IL-8 определяется при инфицировании CagA штаммами HP [4, 7, 15].

Целью работы являлось оценить роль полиморфизма T -251A гена IL-8 и роль CagA + /VacA + штаммов HP у коренных и пришлых жителей Хакасии, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 146 хакасов (коренное население) и 145 европеоидов (пришлого население). В группы исследования были включены 120 больных хроническим гастритом и 126 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

ческим поверхностным антральным гастритом (ХГ) (60 хакасов и 60 европеоидов) и 71 больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБ) (36 хакасов и 35 европеоидов), сопоставимых по полу. Средний возраст хакасов был равен $47,4 \pm 8,6$ года, европеоидов — $42,8 \pm 9,2$ года. Группу контроля составили 100 практически здоровых доноров (50 хакасов и 50 европеоидов) с аналогичными характеристиками по полу и возрасту.

Диагноз ЯБ основывался на данных эндоскопического исследования, в период обострения заболевания. Верификация ХГ основана на данных морфометрии (рекомендации Сиднейской классификации ХГ, 1990). Для выявления НР-инфекции использовали гистоскопический метод с окраской по Гимзе и быстрый уреазный тест. Специфические иммуноглобулины G к НР определяли в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией («ИмДи-спектр», г. Новосибирск). Таким образом, в дальнейшем исследование нами были включены только пациенты с НР-ассоциированной патологией.

Для генотипирования НР ДНК выделяли из замороженных биопсийных образцов антрального отдела желудка с использованием протеинкиназы K (Хеликопол «Литех», г. Москва). Амплификацию *cafA* и *vacA* генов НР проводили наборами фирмы «Литех» (г. Москва) согласно приложенному протоколу исследования. Полученные ПЦР-продукты анализировали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле с последующей детекцией в УФ-свете.

Для исследования аллельного полиморфизма T-251A гена IL-8 ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию проводили с использованием праймеров, синтезированных в «Сибэнзим» (г. Новосибирск). Наличие аллеля A формирует сайт рестрикции для Mfe I. Полученные ПЦР-продукты анализировали с помощью электрофореза в 4% агарозном геле. В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («Сибэнзим», г. Новосибирск).

При описании генетических характеристик исследованных групп использовали следующие методы: распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди — Вайнберга. Для проверки значимости общей меры связи использовали критерий χ^2 Мантела — Ханзела, позволяющий оценить значение критерия отношения шансов (OR — Odds Ratio) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI — Confidence Intervals) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании распространенности НР в обследованных когортах было показано, что при высокой инфицированности НР (95,4 % — среди европеоидов, 95,2 % — среди хакасов) соотношение штаммов в обследованных популяциях резко отличалось. *VacA*-штаммы встречались у 100 % представителей обеих обследованных групп населения. Среди хакасов *vacA* s1 штаммы НР диагностировались у 15,0 %

больных ЯБ и у 22,2 % больных ХГ. Частота *vacA* s2 штаммов не различалась у больных ЯБ и ХГ (38,1 % и 37,0 % соответственно), *vacA* s1s2 НР составили 47,6 % и 40,7 % соответственно. Распространенность *vacA* m1 также не имела статистически значимых различий у больных ЯБ, по сравнению с больными ХГ (14,3 % и 7,4 % соответственно). Содержание *vacA* m2 у хакасов с ЯБ составляло 38,1 %, что было достоверно ниже по сравнению с больными ХГ — 62,9 % ($\chi^2 = 12,5$; $p < 0,05$). Частота *vacA* m1m2 штаммов НР при ЯБ — 42,9 %, при ХГ — 29,6 %.

У европеоидов частота *vacA* s1 штаммов НР не различалась у больных ЯБ и ХГ (16,6 % и 27,5 % соответственно). Частота *vacA* s2 при ЯБ была ниже, чем при ХГ (27,7 % и 41,4 % соответственно). При ЯБ *vacA* s1s2 НР встречались чаще, чем при ХГ (55,6 % и 27,6 % соответственно; $\chi^2 = 16,1$, $p < 0,05$). Учитывая значение критерия отношения шансов (OR = 3,3 при 95% CI (1,7 — 6,2)), можно сделать вывод, что у европеоидов риск развития ЯБ ассоциирован с *vacA* s1s2 генотипом возбудителя.

При ХГ у европеоидов преобладал *vacA* m1 НР (62,1 %) по сравнению с ЯБ (22,2 %; $\chi^2 = 32,8$, $p < 0,05$). Инфицирование *vacA* m2 НР чаще встречалось при ЯБ (38,8 %) по сравнению с ХГ (10,3 %; $\chi^2 = 22,7$, $p < 0,05$). Содержание *vacA* m1m2 имело достоверное увеличение показателя у больных ЯБ (38,9 %), по сравнению с их содержанием у больных ХГ (10,7 %; $\chi^2 = 20,7$, $p < 0,05$).

Частота *cafA* штаммов НР была достоверно выше у европеоидов, чем у хакасов (93,3 % и 57,1 %; $p < 0,01$). Нами показано, что у хакасов *cafA* штаммы НР регистрировались у 95,2 % больных ЯБ и у 37,0 % — с ХГ ($\chi^2 = 91,9$; $p < 0,05$). Учитывая значение критерия отношения шансов, можно достоверно предполагать о связи *cafA* и риске развития ЯБ у хакасов: OR = 32,3 при 95% CI (11,3 — 99,6).

Среди европеоидов контрольной группы доминирующим генотипом был гетерозиготный TA-251 IL-8 (табл. 1). Вторым по частоте встречаемости в этой группе являлся гомозиготный по дикому аллелю генотип TT-251 IL-8. Несколько реже встречался генотип AA-251 IL-8. В группе пациентов с ХГ распределение гомо- и гетерозиготных генотипов не различалось, по сравнению с контролем. Среди европеоидов, больных ЯБ, доля гетерозигот TA-251 IL-8 увеличивалась ($\chi^2 = 3,9$; $p < 0,05$) и была выше, по сравнению с контролем. Содержание генотипа AA-251 IL-8 у больных ЯБ пришлых жителей не имело достоверных различий, по сравнению с частотой данного генотипа в контроле.

Проведенная нами оценка распределения частот аллелей и генотипов -251 T>A IL-8 не выявила статистически значимых различий между сравниваемыми группами коренных жителей — больных ХГ и здоровых доноров. Согласно полученным результатам, в группе здоровых лиц гомозиготный TT-251 IL-8 и гетерозиготный TA-251 IL-8 генотипы встречались с одинаковой частотой (табл. 1). Среди хакасов с ЯБ частота генотипа TT-251 IL-8 у больных ЯБ не имела достоверных различий, по сравнению с контролем, в то время как доля гетерозигот TA-251

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей гена -251 T>A IL-8 у коренного и пришлого населения Хакасии (%)

Генотип	Хакасы			Европеоиды		
	Здоровые доноры (n = 50)	Больные ХГ (n = 60)	Больные ЯБ (n = 36)	Здоровые доноры (n = 50)	Больные ХГ (n = 60)	Больные ЯБ (n = 36)
Генотипы						
ТТ	44,0	46,7	44,5	38,0	35,0 ³	22,8 ³
ТА	42,0	43,3	22,2 ^{1, 2}	46,0	46,7	60,0 ^{1, 2, 3}
АА	14,0	10,0	33,3 ^{1, 2}	16,0	18,3	17,2 ³
Аллели						
Т	65,0	68,4	55,6	61,0	58,4	52,8
А	35,0	31,4	44,4	39,0	41,6	47,2
PXB (χ^2)	0,07 ⁴	9,06	0,001 ⁴	0,02 ²	0,89 ⁴	2,84 ⁴

Примечание: 1 – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем; 2 – $p < 0,05$ – с группой больных хроническим гастритом; 3 – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей между хакасами и европеоидами; 4 – $p > 0,05$ – распределение частот генотипов, соответствующее закону Харди – Вайнберга (PXB).

IL-8 у пациентов с ЯБ была существенно снижена относительно контроля ($\chi^2 = 9,0$; $p < 0,05$), и увеличена – доля гетерозигот AA-251 IL-8 ($\chi^2 = 10,3$; $p < 0,05$). Между генотипом AA и риском развития язвенной болезни у хакасов была выявлена положительная взаимосвязь (OR = 3,15 при 95% CI (1,46 – 6,89)). В то же время наличие ТА-251 IL-8 можно расценивать как генотип снижения риска развития ЯБ (OR = 0,40 при 95% CI (0,20 – 0,76)).

При межпопуляционном сравнении распределения генотипов среди больных нами были получены следующие результаты. Генотип ТТ-251 IL-8 у европеоидов с ЯБ встречался реже, по сравнению с частотой генотипа у хакасов с ЯБ. У европеоидов с ЯБ содержание гетерозигот ТА-251 IL-8 было статистически выше, чем среди хакасов с ЯБ ($\chi^2 = 29,0$; $p < 0,05$). У больных ЯБ, по сравнению с контролем, происходила инверсия признака: у хакасов была увеличена доля генотипа AA-251 IL-8, у европеоидов – снижена (табл. 1).

В результате анализа распределения аллелей было показано, что во всех группах преобладал аллель Т-251 IL-8, при этом у больных ЯБ как у хакасов, так и у европеоидов, частота встречаемости данного аллеля была снижена. Доля аллеля А-251 IL-8 возрастала у больных ЯБ обеих популяций, при этом частота аллеля А-251 IL-8 у хакасов была ниже, чем у европеоидов.

Наши данные нашли отражение и при сравнении с результатами других исследователей. Е. Garza-Gonzalez et al. (2007), Р. Canedo et al. (2008) продемонстрировали преобладание гетерозиготного генотипа ТА-257 IL-8 при ХГ [6, 9]. J.M. Kang et al. (2009) также показали, что, хотя при ЯБ преобладающим генотипом был ТА и ТТ -257 IL-8, при этом риск развития заболевания связан с генотипом AA-257 IL-8 [14]. Подобные результаты (ассоциация AA-251 IL-8 с риском развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки) были выявлены Р. Hofner (2007) [11].

Исследования содержания IL-8 в сыворотке крови в зависимости от генотипа показывают, что концентрация IL-8 у носителей генотипа AA полиморфизма Т-251 А гена IL-8 ассоциирована с высо-

кой концентрацией цитокина, тяжелой степенью воспаления, атрофией слизистой, по сравнению с генотипом ТТ-251 IL-8 [21].

Необходимо отметить, что инфицирование CagA+ штаммами НР также приводит к увеличению концентрации цитокина [5, 8, 15, 18]. Важную роль в запуске и стимуляции продукции IL-8 играет липополисахарид клеточной стенки НР, причем разные штаммы НР оказывают разное стимулирующее влияние. Считается, что CagA+ НР штаммы увеличивают продукцию цитокина. В результате анализа внутриклеточных сигнальных механизмов было показано, что НР индуцирует транскрипцию гена IL-8 через активацию NF- κ B p65 [19].

Следует отметить, что результаты эпидемиологических исследований наличия связи между экспрессией НР маркера островка патогенности CagA и наличием ЯБ довольно противоречивы. Объясняется это тем, что в Юго-Восточной Азии почти 90 % штаммов НР в популяции – CagA-позитивные (независимо от клинической формы инфекции) [13, 20]. В то же время в Европейских странах, штаммы НР, не экспрессирующие CagA, встречаются чаще, и потому вероятность обнаружить CagA штаммы НР у больных с различными заболеваниями выше, чем у клинически здоровых лиц [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сочетание CagA и AA -251 IL-8 сопряжено с более выраженным воспалением в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем следует заметить, что любой фактор, усиливающий воспаление, атрофические изменения в слизистой оболочке желудка, увеличивает риск возникновения заболевания (язвенная болезнь, хронический гастрит). Однако штаммы НР, не экспрессирующие CagA, не являются комменсалами, так как обнаруживаются и у больных язвенной болезнью, и у больных раком желудка, хотя и значительно реже. Это связано с тем, что подверженность к язвенной болезни и хроническому гастриту является полигенной. В этой связи поли-

морфизм гена AA -251 IL-8 — важный, но далеко не единственный фактор риска развития заболевания.

Выявленная нами гетерогенность ассоциации язвенной болезни у хакасов (генотип AA -251 IL-8 с CagA штаммами HP) и у европеоидов (субтипы s1s2 VacA штаммов HP) является свидетельством генетически-детерминированных различий лежащих в механизмах развития ЯБ у двух популяций. Иммуногенетические критерии, полученные в результате наших исследований, являются пионерными и позволяют использовать их в качестве предикторов гастродуоденальной патологии у коренного и пришлового населения, проживающего в Хакасии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гены и болезни хакасов / О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.Н. Харьков [и др.]. — Красноярск: Поликор, 2010. — 296 с.
2. Штыгашева О.В., Цуканов В.В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 2. — С. 33—36.
3. Alm R., Ling L.S., Moir D.T. Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori* // *Nature*. — 1999. — Vol. 397. — P. 176—180.
4. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8 -251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer / E. Garza-Gonzalez, F. J. Bosques-Padilla, S. I. Mendoza-Ibarra [et al.] // *BMC Cancer*. — 2007. — Vol. 7. — P. 70.
5. Audibert C., Burucoa C., Janvier B. Implication of the structure of the *Helicobacter pylori* Cag pathogenicity island in induction of interleukin-8 secretion // *Infect. Immunol.* — 2001. — Vol. 69 (3). — P. 1625—1629.
6. Comparison of CXC chemokines ENA-78 and interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori*-associated gastritis / G. Rieder, W. Einsiedl, R.A. Hatz [et al.] // *Infection and Immunity*. — 2001. — Vol. 69. — P. 81—88.
7. Correlation between IL-8 induction, cagA status and vacA genotypes in 153 French *Helicobacter Pylori* isolates / C. Audibert, B. Janvier, B. Grignon [et al.] // *Res. Microbiol.* — 2000. — Vol. 151, N 3. — P. 191—200.
8. Crabtree J.E., Kersulyte D., Li S.D. Modulation of *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 synthesis in gastric epithelial cells mediated by CagPAI encoded VirD4 homologue // *J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 52 (9). — P. 653—657.
9. Differential effects of multiplicity of infection on *Helicobacter pylori*-induced signaling pathways and interleukin-8 gene transcription / B. Ritter, P. Kilian, M.R. Reboll [et al.] // *J. Clin. Immun.* — 2011. — Vol. 31 (1). — P. 60—68.
10. Genetic polymorphism of interleukin-8 (IL-8) is associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer / Z. Gyulai, G. Klausz, A. Tiszai [et al.] // *Eur. Cytokine Network*. — 2004. — Vol. 15 (4). — P. 353—358.
11. Genetic polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not polymorphisms of TLR4 genes, are associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulcer and gastritis / P. Hofner, Z. Gyulai, Z.F. Kiss [et al.] // *Helicobacter*. — 2007. — Vol. 12. — P. 124—131.
12. Marshall B.J., Warren W.M. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*. — 1983. — Vol. 1, N 8305. — P. 1273—1275.
13. McHugh M.L. The odds ratio: calculation, usage, and interpretation *The Biochemia Medica* // *J. Croatian Soc. Med. Biochemists*. — 2009. — Vol. 19 (2). — P. 120—126.
14. Polymorphism in the CagA EPIYA Motif Impact Development of Gastric Cancer / K.R. Jones, Y.M. Joo, S. Jang [et al.] // *J. Clinical Microbiology*. — 2009. — Vol. 47 (4). — P. 959—968.
15. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8 / W. Fischer, J. Puls, R. Buhrdorf [et al.] // *Molecular Microbiology*. — 2001. — Vol. 42. — P. 1337—1348.
16. The discrepancy between genetic polymorphism of p53 codon 72 and expression of p53 protein in *Helicobacter pylori*-associated gastric cancer in Korea / N. Kim, S.I. Cho, H.S. Lee [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2010. — Vol. 55 (1). — P. 101—110.
17. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8 and IL-10 on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea / J.M. Kang, N. Kim, D.H. Lee [et al.] // *J. Clin. Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 43, N 5. — P. 420—428.
18. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardiac gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-infected Koreans / B.D. Ye, S.G. Kim, J.H. Park [et al.] // *J. Clin. Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 43 (3). — P. 233—239.
19. The interleukin-8-251 T/*A polymorphism is not associated with risk for gastric carcinoma development in a Portuguese population / P. Canedo, A.J. Castanheira-Vale, N. Lunet [et al.] // *Eur. J. Cancer Prevent.* — 2008. — Vol. 17. — P. 28—32.
20. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus / J. Hull, H. Ackerman, K. Isles [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 69. — P. 413—419.
21. Yamaoka Y., Kodama T., Kita M. Relationship of VacA genotypes of *Helicobacter pylori* to CagA status, cytotoxin production, and clinical outcome // *Helicobacter*. — 1998. — Vol. 3 (4). — P. 241—253.

Сведения об авторах

Агеева Елизавета Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фундаментальной медицины и гигиены ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» (655014, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Родниковая, 13; тел.: 8 (3902) 34-27-20; факс: (3902) 22-21-72; e-mail: Ageevaeliz@rambler.ru)

Штыгашева Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, ректор, заведующая кафедрой внутренних болезней ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» (655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 90; тел.: 8 (3902) 24-30-18; факс: 8 (3902) 24-35-73; e-mail: olgashtygasheva@rambler.ru)

Г.М. Бодненко, С.И. Курчевенко

**ОСОБЕННОСТИ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА РАБОТАЮЩИХ
В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТОКСИКАНТОВ РАЗЛИЧНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ
ПРИРОДЫ****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ Медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Выявлены различные формы и степень выраженности иммунного ответа работающих на действие нейротоксикантов различной химической природы (пары металлической ртути, винилхлорид и дихлорэтан, эпихлоргидрин и хлористый аллил), обусловленные преимущественно спецификой химического фактора. Показана роль про- и противовоспалительных цитокинов в процессах иммунорегуляции при воздействии нейротоксикантов. Общей закономерностью изменений цитокинового профиля у лиц «группы риска» является провоспалительная направленность реакций различной интенсивности вне зависимости от воздействующего фактора. Выявлены особенности изменений иммунореактивности в зависимости от продолжительности работы (стажа) во вредных условиях труда, отражающие различные иммунные механизмы при воздействии производственных вредностей (пары металлической ртути, винилхлорид и дихлорэтан, эпихлоргидрин и хлористый аллил).

Ключевые слова: работающие, иммунологическая реактивность, нейротоксиканты

**PECULIARITIES OF IMMUNOREACTIVITY OF ORGANISM OF EMPLOYEES WORKING
IN CONDITIONS OF EXPOSURE OF NEUROTOXICANTS OF DIFFERENT CHEMICAL
NATURE**

G.M. Bodienkova, S.I. Kurchevenko

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

The different forms and the degree of expression of the immune responses of the employees to the exposure to the neurotoxicants of different chemical nature (metallic mercury vapours, vinyl chloride and dichloroethane, epichlorohydrin and allyl chloride), stipulated mainly by the specific character of chemical factor, were revealed. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the immune regulation processes was indicated to be in the exposure to the neurotoxicants. The pro-inflammatory trend of the responses of different intensity without the dependence on the exposure factor was considered as the common change regularity of the cytokine profile in the persons of the "risk group". The peculiarities of the immunoresponsiveness changes in dependence on the working period duration (record of service) under the harmful working conditions displaying the different immune mechanisms in exposure to the harmful production substances (metallic mercury vapours, vinyl chloride and dichloroethane, epichlorohydrin and allyl chloride) were revealed.

Key words: employees, immunological responsiveness, neurotoxicants

В современный период химические загрязнители, в том числе нейротоксиканты, становятся глобальным, стабильным постоянно действующим фактором наряду с социально-экологическими, экономическими и другими факторами. Исследованиями ряда авторов показана значительная вариативность эффектов при воздействии нейротоксикантов: от начальных донозологических изменений до клинически выраженной профессиональной патологии. Важная роль при этом отводится иммунным механизмам [1]. В настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о том, что иммунная система во многом определяет устойчивость организма к воздействию производственных факторов [4], являясь важнейшей составляющей в комплексе компенсаторно-приспособительных механизмов, обуславливающих адаптацию в целом. Как правило, ранние формы профессиональных поражений нервной системы у работающих могут оставаться клинически незаметными, что затрудняет в последующем обоснование профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний. В связи с этим актуальным является выявление донозологических изменений в иммунной системе работающих. Это может быть

важным как для понимания иммунопатогенеза заболеваний нервной системы, так и для поиска критериев диагностики профессиональных нейротоксикаций у работающих.

В связи с вышеизложенным **целью** исследования явилось выявление общих закономерностей и особенности формирования иммунных реакций у работающих на действие различных нейротоксикантов в зависимости от продолжительности и интенсивности их воздействия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились работники предприятий по производству каустика, винилхлорида и поливинилхлорида (ВХ и ПВХ) ОАО «Саянскхимпласт» г. Саянска; эпихлоргидрина (ЭПХГ) ООО «Усольехимпром» г. Усолье-Сибирское. Для решения поставленных задач проведено обследование 388 рабочих мужского пола.

1. «Практически здоровые» мужчины — всего 97 человек (определены на основании периодического медицинского осмотра врачами клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН). В том числе: 23 работающих в производстве каустика, подвергающихся воздействию паров металличе-

ской ртути. Средний стаж работы — $4,29 \pm 0,33$ лет, средний возраст — $37,0 \pm 0,36$ лет; 21 работающий в производстве ВХ и ПВХ в условиях воздействия преимущественно винилхлорида и дихлорэтана. Стаж работы — $4,4 \pm 0,5$ лет, средний возраст — $39,1 \pm 0,1$ лет; 53 работающих в производстве ЭПХГ, контактирующих преимущественно с эпихлоргидрином и хлораллилом. Стаж работы — $7,98 \pm 0,42$ лет, средний возраст — $37,2 \pm 0,2$ лет.

2. «Группы риска», всего 160 мужчин, которые находились на обследовании и лечении в клинике института: 56 работающих в производстве каустика, средний стаж работы — $17,05 \pm 1,1$ лет, средний возраст — $45,4 \pm 1,1$ лет; из них в динамике (через 2 года) обследованы 29 рабочих; 36 работающих в производстве ВХ и ПВХ. Средний стаж работы — $17,8 \pm 0,9$ лет, средний возраст — $49,9 \pm 0,9$ лет; 39 работающих в производстве ЭПХГ. Критерием включения в данную группу был стаж работы в контакте с ртутью, винилхлоридом и дихлорэтаном более 5 лет, эпихлоргидрином и хлораллилом более 10 лет и (или) наличие выявленных изменений в психоэмоциональной сфере и (или) неврологических расстройств, которые могли быть следствием воздействия нейротоксикантов на организм. Средний стаж работы — $12,0 \pm 0,9$ лет, средний возраст — $49,2 \pm 1,2$ лет.

3. С профессиональной хронической ртутной интоксикацией — 38 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в клинике Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН с установленным диагнозом. Все обследованные ранее контактировали с парами металлической ртути (ОАО «Саянскхимпласт»: средний стаж работы — $15,7 \pm 1,7$ лет, средний возраст — $46,0 \pm 1,4$ лет; ООО «Усольехимпром»: средний стаж работы — $14,7 \pm 1,05$ лет, средний возраст — $49,1 \pm 1,1$ лет), в том числе в динамике (через 2 года) обследовано 29 пациентов с ХРИ.

В контрольную группу вошли 93 практически здоровых рабочих, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вредными факторами.

Оценивали количество субпопуляций лимфоцитов методом непрямой поверхностной иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства «МедБиоСпектр» серии ИКО (г. Москва). А именно (CD3+) — маркеры зрелых Т-лимфоцитов, (CD4+) — маркеры Т-хелперов-индукторов, (CD8+) — маркеры Т-супрессоров и цитотоксических клеток, (CD16+) — маркеры NK-клеток, моноцитов, гранулоцитов, (CD20+) — маркеры В-клеток, (CD25+) — маркеры активированных лимфоцитов против рецептора интерлейкина — 2, (CD95+) — маркеры лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, (HLA-DR) — маркеры иммунокомпетентных клеток. Анализ образцов проводился на микроскопе OLYMPUS BX 51 с флуоресцентной насадкой. Определяли в сыворотке крови IgA, M, G методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение сывороточных цитокинов: интерлейкина-1β

(IL-1β), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), интерферона-γ (INF-γ) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica 6.0». Для всех имеющихся выборок проверялась гипотеза нормальности распределения по критерию Шапиро — Уилкса. Для оценки достоверности различий между группами применяли непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Работа не ущемляет права и не подвергает опасности благополучия обследованных рабочих в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемых Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследования выполнены с информированного согласия пациентов в Ангарском филиале ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексных гигиенических исследований показали, что по содержанию вредных веществ в воздухе рабочей зоны условия труда работников всех профессиональных групп в производствах каустика, ВХ и ПВХ, ЭПХГ относятся к вредным (3-й класс) 1 — 2-й степени вредности и опасности, согласно Р 2.2.2006-05 [6].

Клинико-иммунологическое обследование работающих в контакте с различными нейротоксикантами позволило выявить как общие закономерности, так и отличительные особенности нарушений в иммунной системе. Изменения показателей различной направленности и степени выраженности обусловлены преимущественно спецификой (пути биотрансформации, аллергоопасность) воздействующего производственного фактора. Сравнительная оценка средних значений IgA, M, G у работающих в контакте с нейротоксикантами различной химической природы (пары металлической ртути, винилхлорида и дихлорэтана, эпихлоргидрина и хлораллила) позволила выявить разнонаправленные изменения отдельных показателей сывороточных иммуноглобулинов (рис. 1).

В группе здоровых работающих наблюдается увеличение содержания иммуноглобулина IgA до $7,36 \pm 2,09$ мг/мл (в контроле — $2,07 \pm 0,12$ мг/мл; $p < 0,05$), а у лиц «группы риска» выявлено снижение его концентрации до $1,33 \pm 0,11$ мг/мл. У работающих в производствах ВХ и ПВХ и ЭПХГ наблюдается достоверное снижение уровня IgA как в группе здоровых работающих (до $1,38 \pm 0,05$ мг/мл и $0,96 \pm 0,04$ мг/мл соответственно; $p < 0,05$), так и в «группе риска» (до $1,42 \pm 0,11$ мг/мл и $0,95 \pm 0,09$ мг/мл соответственно; $p < 0,05$). Не исключено, что низкая концентрация IgA в крови может быть обусловлена не только снижением его продукции, но и переходом в секреты слизистых оболочек в повышенном количестве. Что касается уровня IgG, то установлено компенсаторное возрастание его концентрации у

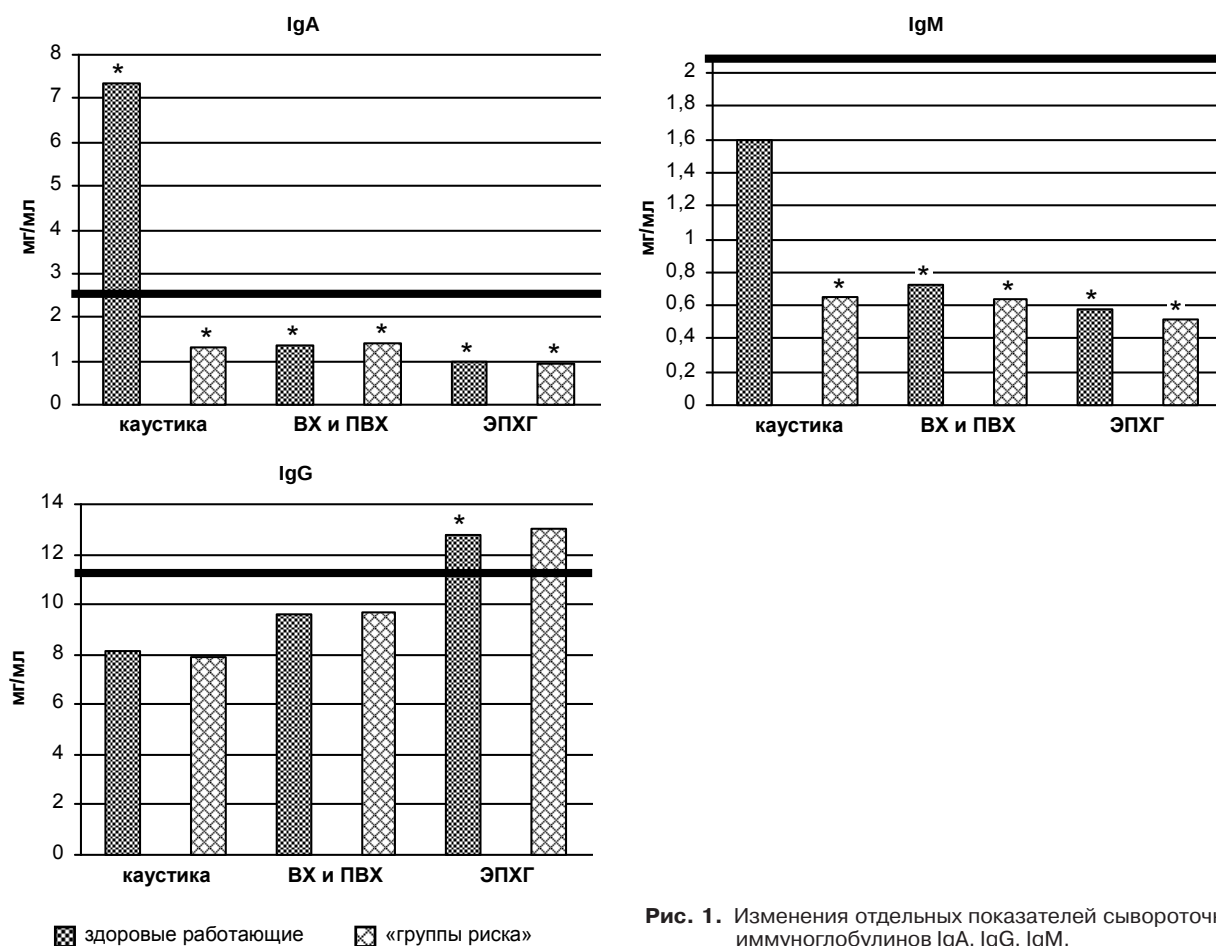


Рис. 1. Изменения отдельных показателей сывороточных иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM.

работающих только в производстве ЭПХГ (у здоровых работающих — до $12,75 \pm 0,42$ мг/мл, в группе риска — до $13,06 \pm 1,32$ мг/мл). Увеличение уровня IgG может служить аргументом в пользу высокой антигенной нагрузки на организм работающих. Обращает на себя внимание достоверное снижение в сыворотке крови во всех группах обследуемых содержание IgM, ответственного за первичный иммунный ответ. При этом наиболее выраженное его снижение обнаружено у работающих в производствах ЭПХГ (до $0,58 \pm 0,04$ мг/мл у здоровых работающих и $0,51 \pm 0,05$ мг/мл в «группе риска»), ВХ и ПВХ (до $0,73 \pm 0,05$ мг/мл у здоровых работающих и $0,64 \pm 0,05$ мг/мл в «группе риска»). В то же время содержание IgM в группе здоровых работающих в производстве каустика составило $1,60 \pm 0,35$ мг/мл, что также достоверно ниже контрольных значений (в контроле — $2,03 \pm 0,12$ мг/мл, $p < 0,05$; в группе риска — $0,65 \pm 0,06$ мг/мл, $p < 0,01$).

Учитывая, что регуляция иммунных и воспалительных реакций осуществляется с помощью цитокинов, которые, с одной стороны, выполняют защитные функции, а с другой — участвуют в патогенезе многих заболеваний [7], нами изучен цитокиновый профиль у работающих (рис. 2). При этом установлено увеличение сывороточных концентраций провоспалительных (IL-1 β , IL-2, TNF- α) и противовоспалительного (IL-4) цитокинов.

Так, продукция IL-1 β у работающих в контакте с парами металлической ртути увеличена в 8,5 раза, у работающих в условиях воздействия винилхлорида и дихлорэтана — в 17,0 раз, при воздействии эпихлоргидрина и хлораллила — в 12,2 раза. Во всех группах обследуемых выявлено достоверное возрастание продукции цитокина IL-2 ($p < 0,05$), который играет ключевую роль в развитии иммунного ответа, являясь одним из важнейших медиаторов, выделяемых Т-клетками. Кроме того, концентрация TNF- α в сыворотке крови у работающих в контакте с винилхлоридом и дихлорэтаном увеличена до $161,26 \pm 10,82$ пг/мл, относительно контроля ($15,21 \pm 1,80$ пг/л; $p < 0,05$). У работающих в контакте с эпихлоргидрином и хлораллилом уровень TNF- α не изменялся. Следует отметить, что у лиц «группы риска», контактирующих с парами металлической ртути среднее значение показателя TNF- α увеличено до $102,18 \pm 31,94$ пг/мл относительно контроля ($p < 0,05$). При этом у пациентов с ХРИ установлены более низкие значения показателя ($42,1 \pm 11,3$ пг/мл, относительно лиц «группы риска»; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что при обследовании этих же пациентов с ХРИ через 2 года установлено более выраженное снижение до $6,0 \pm 2,8$ пг/мл ($p < 0,01$), что свидетельствует о усугублении дисрегуляции в системе иммунитета у больных с ХРИ.

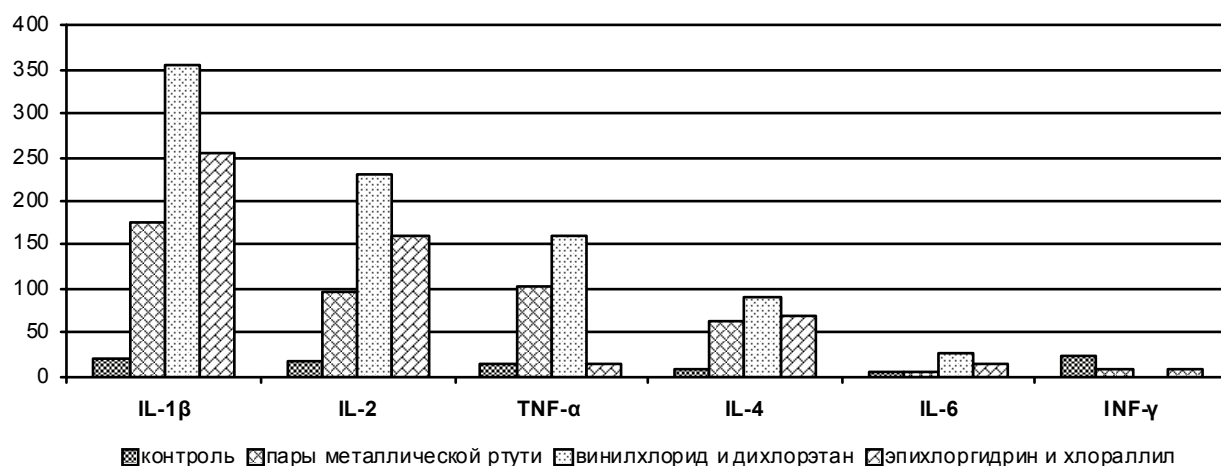


Рис. 2. Цитокиновый профиль у работающих.

Сывороточная концентрация IL-6 у лиц «группы риска» работающих в условиях воздействия хлорированных углеводородов (винилхлорида и дихлорэтана, эпихлоргидрина и хлораллила) увеличивалась до $27,15 \pm 5,03$ пг/мл и до $13,13 \pm 0,93$ пг/мл соответственно (в контроле — $6,72 \pm 0,95$ пг/мл; $p < 0,05$). У работающих в контакте с парами металлической ртути содержание IL-6 в сыворотке крови не изменялось.

Параллельно усилению продукции провоспалительных цитокинов обнаружено компенсаторное возрастание уровня противовоспалительного IL-4 у работающих в производстве каустика до $62,32 \pm 10,83$ пг/мл, в производствах ВХ и ПВХ — до $91,66 \pm 26,58$ пг/мл и в производстве ЭПХГ — до $68,43 \pm 34,15$ пг/мл относительно контроля ($10,01 \pm 3,04$ пг/мл ($p < 0,01$)). Особого внимания заслуживает факт достоверного снижения INF-γ во всех группах обследованных относительно группы контроля, что на фоне повышенной продукции провоспалительных цитокинов может способствовать иммуносупрессии.

Анализируя представленные материалы, следует отметить провоспалительную направленность изменений различной степени выраженности вне зависимости от воздействующего фактора. При этом более выраженное напряжение компенсаторно-приспособительных реакций у работающих при

воздействии ртути. Усиленная продукция цитокинов способствует защите организма и желательна на начальных этапах воспаления, однако положительная роль этого процесса становится проблематичной в тот момент, когда степень активации перестает быть адекватной, и первоначально защитный механизм перерастает в патологический процесс [2].

Выявленные формы реагирования организма не являются стабильными, дальнейший исход их зависит от условий воздействия неблагоприятных факторов. Ярким подтверждением этого являются установленные зависимости между выраженностью изменений иммунологических показателей и стажем работы (рис. 3). Для анализа взяты группы рабочих со стажем работы во вредных условиях от 1 года до 15 и более лет.

Изменения в иммунной системе в зависимости от продолжительности (стажа) работы при воздействии паров металлической ртути характеризовались увеличением синтеза IgA до $7,36 \pm 2,09$ мг/мл в первые годы работы (1–4 года) с последующим снижением через 10–14 лет работы до $3,72 \pm 1,49$ мг/мл. Заслуживает внимания тот факт, что у стажированных работающих (со стажем 15 и более лет) выявлено возрастание указанного показателя до $13,94 \pm 3,20$ мг/мл. Можно предположить, что, нака-

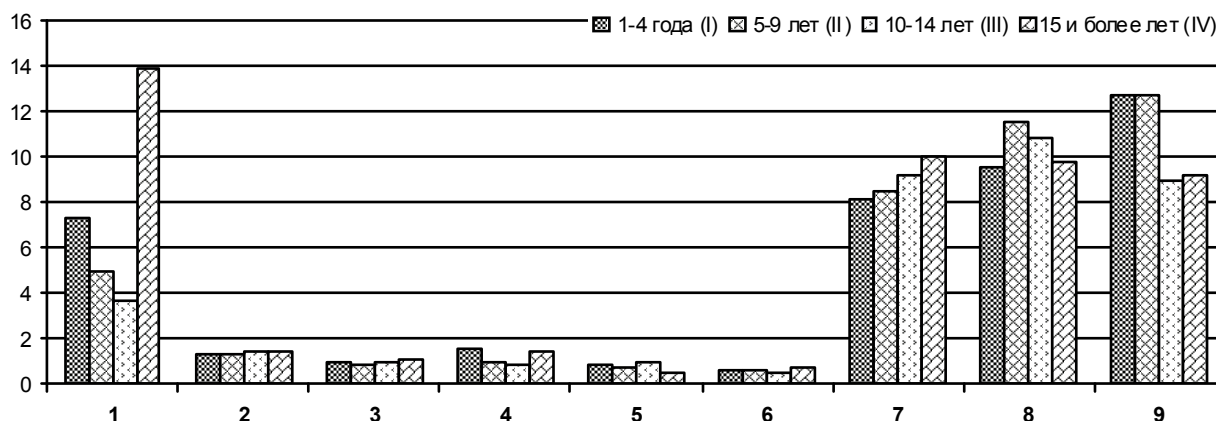


Рис. 3. Зависимости между выраженностью изменений иммунологических показателей и стажем работы.

пливаясь в слизистых оболочках [5], выполняя при этом защитную функцию, при продолжающемся воздействии происходят более глубокие изменения в слизистых с высвобождением IgA, что подтверждается развитием заболеваний верхних дыхательных путей, ЖКТ и других заболеваний. Одновременно происходит снижение концентрации IgM в 2 раза через 10–14 лет работы с последующим повышением его у высокостажированных рабочих. Кроме того, следует отметить, что у этих же работающих наблюдается возрастание продукции АТ к белку S-100 до $2,38$ усл. ед., против контроля ($1,06 \pm 0,32$; $p < 0,05$) и АТ к ДНКн до $2,25$ усл. ед. в первые 4 года работы, против контроля ($1,24 \pm 0,97$; $p < 0,05$) с последующим снижением более чем в 2 раза по мере увеличения стажа работы. Большая вариабельность концентраций аутоантител у рабочих свидетельствует об адаптивных возможностях организма в регуляции гомеостаза. Расширение предела физиологического отклонения делает грань между физиологической реакцией и патологией хрупкой, прозрачной, увеличивая риск для лиц, менее приспособленных к дискомфортным условиям [3].

При воздействии хлорированных углеводов уровень IgA оставался низким и достоверно не изменялся в зависимости от стажа работы. Что касается уровня IgM, то средние значения показателя оставались также ниже контроля во все сроки наблюдения. При этом у работающих в производствах ВХ и ПВХ отмечено более выраженное снижение концентрации IgM через 15 и более лет. Содержание IgG в меньшей степени подвержено изменению в зависимости от стажа работы. Лишь у работающих в производстве ЭПХГ установлено снижение его продукции через 10–14 лет работы до $9,01 \pm 1,23$ мг/мл против $12,72 \pm 0,90$ мг/мл в первые 4 года. Анализ полученных данных позволил выявить особенности изменений в иммунной системе у работающих в зависимости от стажа работы в контакте с различными химическими соединениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая представленные материалы, можно заключить, что воздействие нейротоксикантов на работающих неизбежно индуцирует цепь компенсаторно-приспособительных процессов. Выявленная у работающих первичная активация иммунокомпетентных клеток в зависимости от ряда внешних и внутренних факторов (специфика производственного фактора, интенсивность, продолжительность воздействия) имеет различные исходы. В отдельных случаях (при благоприятных условиях) устанавливается состояние физиологической адаптации, когда изменения отдельных показателей не превышают функциональные возможности организма. Продолжительное и интенсивное

воздействие способствует развитию вторичных иммунодефицитных, аутоиммунных состояний, лежащих в основе развития любой патологии, в том числе и профессиональной. Показана роль про- и противовоспалительных цитокинов в процессах иммунорегуляции при воздействии нейротоксикантов. Общей закономерностью изменений цитокинового профиля у лиц «группы риска» является провоспалительная направленность реакций различной интенсивности вне зависимости от воздействующего фактора. Совокупность полученных результатов позволяет заключить, что воздействие паров металлической ртути оказывает более выраженное воздействие на иммунную систему и в более короткие сроки (нарушение баланса иммуноглобулинов, цитокинов). Выявлены особенности изменений иммунореактивности в зависимости от продолжительности работы (стажа) во вредных условиях труда, отражающие различные иммунные механизмы при воздействии производственных вредностей (пары металлической ртути, винилхлорид и дихлорэтан, эпихлоргидрин и хлористый аллил).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бодиевкова Г.М. Иммунологические аспекты экологически обусловленной и профессиональной патологии в Восточно-Сибирском регионе // Мед. труда и пром. экология. — 2006. — № 8. — С. 14–19.
2. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокина и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 48–53.
3. Лютфалиева Г.Т., Чуркина Т.С. Роль аутоантител в адаптивных механизмах регуляции функциональной активности тиреоидных гормонов и тиротропного гормона гипофиза у жителей севера // Экология человека. — 2010. — № 10. — С. 33–36.
4. Особенности иммунитета и эффективность иммунокоррекции у «пожилых работников» химической промышленности (на примере производства оргстекла) / А.В. Литовская, Т.В. Шмакова, Е.Е. Шипова, И.В. Федотова // Бюлл. Научного совета «Медико-экологические проблемы работающих». — 2006. — № 3. — С. 38–44.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. — М.: Изд-во ВНИРО, 1995. — 219 с.
6. Шаяхметов С.Ф., Дьякович М.П., Мещакон Н.М. Оценка профессионального риска нарушений здоровья работников предприятий химической промышленности // Медицина труда и промышленная экология. — 2008. — № 8. — С. 27–33.
7. Analysis of cytokine regulators inducing interferon production by mouse uterine natural killer cells / J.H. Zhang, H. He, A.M. Borzychowski [et al.] // Biol. Reprod. — 2003. — Vol. 69. — P. 404–411.

Сведения об авторах

Бодиевкова Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией иммунологии Анггарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Анггарск, 12-А мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-66, 8 (3952) 55-40-92; e-mail: immun11@yandex.ru, imt@irmail.ru)

Курчевенко Светлана Ивановна — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии Анггарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-75-66; e-mail: immun11@yandex.ru, svetlanakurchevenco@mail.ru)

Ж.В. Веселова, Л.С. Козлова, Ю.П. Джигоев, Е.И. Иванова, С.М. Попкова

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

Приведены результаты бактериологического исследования копрологического материала от детей, страдающих аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом, дермо-респираторный синдром, аллергический ринит) в г. Иркутске. Обследовано 62 пациента в возрасте от 1 года до 17 лет, выявлены значительные отклонения от копрологической нормы: по лактобактериям — 75,8 %, а количество бифидобактерий было снижено у 58 % пациентов. Наиболее часто встречаемыми оказались бактерии *S. aureus* (24,2 %) и *K. pneumoniae* (14,5 %).

Ключевые слова: кишечная микробиота, индигенная микрофлора, условно-патогенные микроорганизмы, бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, дермо-респираторный синдром

MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF INTESTINAL MICROFLORA IN CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

Zh.V. Veselova, L.S. Kozlova, Yu.P. Dzhioev, E.I. Ivanova, S.M. Popkova

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

The results of bacteriological research of scatological material from children with allergic diseases (atopic dermatitis, bronchial asthma combined with allergic rhinitis, dermal and respiratory syndrome, allergic rhinitis) in Irkutsk are presented in the article. 62 patients from 1 year to 17 years were examined and significant deviations from the scatological norm were revealed: in lactic acid bacteria — 75,8 % while the number of bifidobacteria was reduced in 58 % of patients. The most frequently identified bacteria were *S. aureus* (24,2 %) and *K. pneumoniae* (14,5 %).

Key words: intestinal microbiota, indigenous microflora, opportunistic pathogens, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, dermal and respiratory syndrome

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время научный интерес к аллергическим заболеваниям (АЗ) неуклонно растет, т.к. возрастает частота проявлений этих патологий, особенно в развитых странах. Как показывают различные исследования за последние 30 лет, распространенность аллергических заболеваний повсеместно каждые 10 лет удваивается и приобретает эпидемический характер [2]. По данным ВОЗ, в настоящее время от 10 до 30 % населения планеты страдают аллергическими заболеваниями. Но, как известно, аллергическая патология это мультифакториальные заболевания, хотя наследственность играет важную роль. Патогенетическую основу АЗ составляют иммунопатологические реакции, развитие которых связано с реакцией организма к веществам и соединениям, обладающим сенсибилизирующими свойствами. Проникновение аллергена во внутренние среды организма может происходить через пищеварительный тракт, и имеющаяся патология желудочно-кишечного тракта в виде нарушения микроценоза кишечника в значительной степени может влиять на тяжесть течения заболевания [6]. Дисбактериозу кишечника как фактору, способствующему развитию сенсибилизации организма к условно-патогенной флоре и отягощающему клиническое течение аллергических заболеваний, уделяют особое внимание. Мы знаем о роли кишечной микрофлоры как иммуномодулирующего эффекта, который обусловлен влиянием на дифференцировку Т-лимфоцитов в

пейеровых бляшках. Индуцированная нормальной микрофлорой субпопуляция Th3 продуцирует фактор некроза опухоли TNF- β , который препятствует атопии и противовоспалительный цитокин IL-10, переключающий иммунный ответ с Th1 на Th2. При имеющемся дисбактериозе это соотношение сдвигается в обратную сторону, поэтому наличие нарушения микроценоза кишечника приводит к утяжелению аллергических заболеваний [1, 4].

В условиях физиологической нормы организм человека содержит сотни различных видов микроорганизмов. Видовой состав микробного биоценоза различных отделов кишечника периодически меняется, но каждому индивидууму свойственны более или менее характерные микробные сообщества. Сам термин «нормальная микрофлора» объединяет микроорганизмы, более или менее часто выделяемые из организма здорового человека. Верхние отделы тонкой кишки относительно свободны от бактерий (менее 10^3 /мл), в них можно обнаружить грибы рода *Candida*, стрептококки и лактобациллы. Но нижние отделы тонкой и, особенно, толстой кишки представляют поистине резервуар бактерий всего организма человека. На состав микробных сообществ различных полостей организма влияют самые разнообразные факторы: состав и качество пищи, курение и употребление алкоголя, нормальная перистальтика и своевременное опорожнение кишечника и мочевого пузыря, качество пережевывания пищи и даже характер трудовой деятельности (сидячий или иной). Однако наибольшее воздействие оказывают забо-

левания, патогенез которых включает изменения физико-химических свойств эпителиальных поверхностей и прием антимикробных препаратов [5].

Целью настоящей работы являлась оценка нарушения микроценоза кишечника у детей с аллергопатологией, проживающих в условиях городской среды обитания (Иркутск).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования состояли из двух этапов:

1. Осмотр врачом аллергологом-иммунологом, верификация диагноза АЗ (бронхиальная астма, протекающая в сочетании с аллергическим ринитом (БА + АР), атопический дерматит (АтД), дермо-респираторный синдром (ДРС), аллергический ринит (АР)) проводились в аллергоцентре клиники.

2. Исследование кала на дисбактериоз кишечника проводилось в лаборатории микроэкологии ФГБУ «НЦ ПЭСРЧ» СО РАМН.

Бактериологическому анализу подвергался клинический материал от 62 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, страдающих аллергическими заболеваниями. Копрологические пробы от детей из исследованной группы на дисбиоз для определения облигатной факультативной микрофлоры и грибов рода *Candida* проводились с помощью общепринятых бактериологических методов исследования, согласно отраслевому стандарту (ОСТ) [3]. Полученные данные сопоставляли с нормальными показателями [6]. При исследовании микробиотенноза кишечника мы определяли количество бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки с нормальной и сниженной ферментативной активностью, энтерококков, стафилококков, гемолизующей кишечной палочки, условно патогенных лактозонегативных энтеробактерий (клебсиелла, протей, энтеробактер, цитробактер), дрожжеподобных и грибов рода *Candida*. Забор материала проводился в стерильную посуду, время от момента забора и проведения исследования составляло 2 часа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения бактериологического исследования было установлено, что у обследованных детей имелись значительные отклонения от копрологической нормы. Количество бифидобактерий было снижено у 58 % пациентов, и лишь у 22 % данный показатель находился в норме, а нормальные значения по лактобактериям наблюдались лишь у 14,5 % больных детей, что отображено на рисунке 1. *E. coli* с нормальной ферментативной активностью имели незначительные отклонения от нормы (до 4,8 %), а количество *E. coli* со слабой ферментативной активностью превышали норму в 17,7 % случаев, также были обнаружены гемолитические и лактозонегативные *E. coli* — в 14,5 % и 8,1 % случаев соответственно — чье присутствие в кишечнике несвойственно при здоровом состоянии организма. Хотя в то же время общее количество *E. coli* в кишечнике находилось в пределах физиологической нормы. Молочно-кислый стрептококк встречался в копрологическом материале с частотой 4,8 %. Энтерококки в 51,6 % случаев были в норме, но также в 3,2 % случаев встречались гемолитические энтерококки.

Спектр условно-патогенной микрофлоры (УПМ) составил в большей степени рост *S. aureus* — 24,2 % детей, страдающих аллергическими заболеваниями. *E. faecium* превышал норму в 4,8 %. Род *Enterobacter* был представлен следующими видами: *E. sakazakii*, *E. gergoviae*, *E. cloaceae* — и варьировал от 1,6 до 9,7 %. *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* превышали допустимую для них норму в 14,5 % и 9,7 % случаев соответственно. Из представителей рода *Citrobacter* были обнаружены *C. freundii* (4,8 %) и *C. diversus* (1,6 %). Нетипичный для данного биотопа в здоровом состоянии *P. mirabilis* был обнаружен в 3,2 % случаев. Грибы рода *Candida* встречались в 19,3 % образцов. Дрожжеподобные грибы также выделялись в 1,6 % проб. Количество клостридий, превышающих норму, составило 14,5 %. Нефермен-

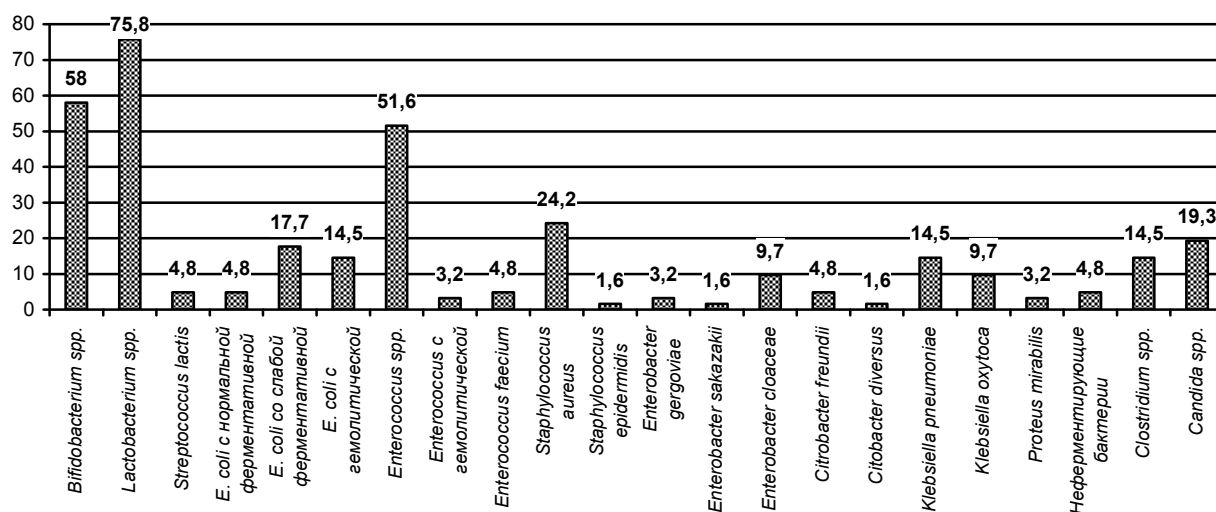


Рис. 1. Отклонения от нормы компонентов кишечной микрофлоры (%).

тирующие бактерии в исследованном материале встречались до 4,8 % случаев (рис. 1). Показательное отношение кишечной палочки к бифидобактериям превышало допустимую норму (менее 5 %) у 51,6 % обследованных лиц с АЗ.

На рисунке 2 показано соотношение детей с различными аллергическими заболеваниями. Наибольшее количество детей было зарегистрировано с АтД (56,5 %), на втором месте по распространенности оказалась БА, сочетанная с АР (27,4 %). Значительно реже встречались ДРС (12,9 %) и АР (3,2 %).

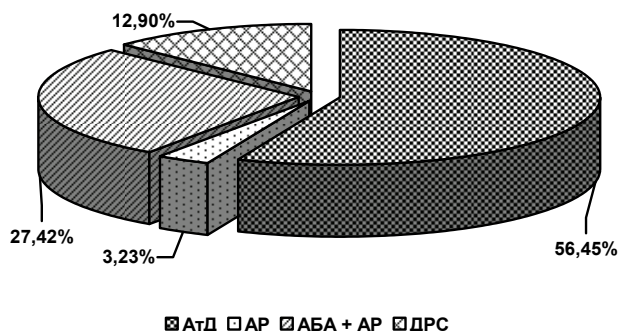


Рис. 2. Распределение больных с нарушениями кишечной микрофлоры по различным нозологическим формам АЗ (%).

Отклонения от нормы компонентов кишечной биоты в нозологических формах АЗ распределились следующим образом: изменения по бифидобактериям при АтД составили 68,6 %, АБА + АР – 70,6 %, ДРС – 50 %, а по лактобактериям при АтД – 80 %, АБА + АР – 94,1 %, ДРС – 87,5 %. *E. coli* со слабой ферментативной активностью при АтД встречалась в 31,4 % случаев, АБА + АР – в 17,7 %. Из УПМ чаще всего отклонения выявлялись по *K. pneumoniae*: у детей с АтД – в 22,9 % случаев, с ДРС – в 12,5 %. *S. aureus* также имел высокие показатели отклонений: АтД – 37,1 %, АБА + АР – 5,9 %, ДРС – 12,5 %. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* встречались в 22,9 % случаев, АБА + АР – в 17,7 %, ДРС – в 12,5 %. Род *Clostridium* имел отклонения от нормы у детей с атопическим дерматитом и имел высокий процент встречаемости – 22,9 % (табл. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения показали, что при разных нозологических формах АЗ наблюдалась разнообразная структура микробиоценотического состава кишечника. Как видно из результатов исследования, для детей, болеющих АБ + АР, характерна следующая видовая структура индигенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника:

Таблица 1
Компоненты кишечной биоты с отклонениями от нормы при различных аллергических заболеваниях (%)

№ п/п	Компоненты кишечной биоты с отклонениями от нормы (%)	АтД	АР	АБА + АР	ДРС
1	<i>Bifidobacterium spp.</i>	68,57	50	70,59	50
2	<i>Lactobacterium spp.</i>	80	100	94,12	87,5
3	<i>Streptococcus lactis</i>	8,57	–	–	–
4	<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	8,57	–	–	12,5
5	<i>E. coli</i> со слабой ферментативной активностью	31,43	–	17,65	–
6	<i>E. coli</i> с гемолитической активностью	22,86	–	5,88	–
7	<i>Enterococcus spp.</i>	–	–	–	–
8	<i>Enterococcus</i> с гемолитической активностью	5,71	–	–	–
9	<i>Enterococcus faecium</i>	–	–	–	–
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	37,14	–	5,88	12,5
11	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,86	–	–	–
12	<i>Enterobacter gergoviae</i>	2,86	–	5,88	–
13	<i>Enterobacter sakazakii</i>	–	–	5,88	–
14	<i>Enterobacter cloacae</i>	8,57	50	5,88	12,5
15	<i>Citrobacter freundii</i>	8,57	–	–	–
16	<i>Citrobacter diversus</i>	2,86	–	–	–
17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22,86	–	–	12,5
19	<i>Klebsiella oxytoca</i>	14,29	–	–	12,5
20	<i>Proteus mirabilis</i>	5,71	–	–	–
21	неферментирующие бактерии	8,57	–	–	–
22	<i>Clostridium spp.</i>	22,86	–	–	–
23	<i>Candida spp.</i>	22,86	–	17,65	12,5

дефицит как бифидобактерий (70,6 %), так и видов лактобактерий (94 %), при этом большинство представителей УПМ находились в норме. Был отмечен рост *E. coli* со слабой ферментативной активностью (17,7 %) и *Candida* spp. (17,7 %). Среди детей, страдающих АГД, выявлялась более выраженная картина присутствия различных представителей как индигенной, так и условно-патогенной микрофлоры. Наряду с большим дефицитом индигенной микрофлоры (бифидобактерии — 68,6 %; лактобактерии — 80 %), отклонения от нормы наблюдались также по следующим родам УПМ: *K. pneumoniae*, *Clostridium* spp., *Candida* spp., *E. coli* с гемолитической активностью (22,9 %), *K. oxytoca* (14,3 %), *S. aureus* (37,1 %), *E. coli* со слабой ферментативной активностью (31,4 %). У детей с ДРС также наблюдалась недостаточность индигенной микрофлоры: бифидобактерий — до 50 %, отклонения от нормы по лактобактериям наблюдались у 87,5 % пациентов. *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Candida* spp. и *S. aureus* до 12,5 % случаев не отвечали нормам. Отклонения от нормы по индигенной микрофлоре (бифидобактерий — 50 %, лактобактерий — 100 %), а из УПМ наиболее часто выделяющиеся из копропроб *E. cloacae* (до 50 %) характерны для детей с АР. Проведенные нами исследования не расходуются с данными других авторов [1], и в стандартное лечение АЗ необходимо включать коррекцию выявленных нарушений микроценоза кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние лечения паразитозов и дисбактериоза кишечника на течение и дисбактериоза кишечника на течение бронхиальной астмы / В.К. Яковлева, Г.Б. Федосеев, М.В. Елисеева, В.И. Трофимов // Российский аллергологический журнал. — М.: Фармарус Принт Медиа, 2011. — № 5. — С. 16–20.
2. Лусс Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита // РМЖ. — М., 2003. — Т. 11, № 12. — С. ???.
3. Отраслевой стандарт 91500.11.0004. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. — 2003.
4. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2000. — 768 с.
5. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. — 1183 с.
6. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбактериоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. — СПб.: Спецлит, 2007 — 238 с.

Сведения об авторах

Веселова Жанна Викторовна — младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-03-52; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Козлова Любовь Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-03-52, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Джигоев Юрий Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-03-52; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Иванова Елена Иннокентьевна — младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-03-52; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Попкова София Марковна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией микробиологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 24-03-52; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

И.В. Довжикова, М.Т. Луценко, И.А. Андриевская

**ЭСТРОГЕНЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН (Благовещенск)*

При обострении герпетической инфекции обнаружено снижение содержания эстриола и эстрадиола в ворсинчатых хорионах на ранних этапах гестации. Выявленное изменение являлось результатом недостатка базисного стероида — холестерина, а также нарушения процесса синтеза стероидных гормонов: низкой активностью фермента — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в плаценте и неадекватностью регуляторных механизмов гормонообразования.

Ключевые слова: эстрогены, холестерин, плацента, герпес

ESTROGENE AT EARLY PREGNANCY WITH HERPES-VIRUS EXACERBATION

I.V. Dovzhikova, M.T. Lutsenko, I.A. Andrievskaya

Far Eastern Science Centre of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMN, Blagoveshchensk

Decrease of estriol and estradiol concentration was found at herpes-viral infection exacerbation in placenta of pregnant at early stages of gestations. Revealed change was shown by result of defect of base steroid — cholesterol content, as well as distribution of the steroid hormone syntheses process: low activity of placental 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase and inadequacy steroidogenesis regulating mechanism.

Key words: estrogens, cholesterol, placenta, herpes

Эстрогены относятся к группе стероидных гормонов, имеющих большое значение для нормального течения беременности. Они приводят к развитию в миометрии ряда биохимических изменений, играющих важнейшую роль в сократительной активности мышцы матки. Рост миометрия, гиперплазия и гипертрофия мышечных клеток, увеличение синтеза РНК и белков актомиозинового комплекса, усиление синтеза и активности ферментных систем, участвующих в этих процессах, повышение энергетического обмена, накопление гликогена, АТФ, креатинфосфата, изменения мембранного потенциала клеток и другие изменения связаны преимущественно с влиянием эстрогеновых гормонов [1, 4, 5]. Эстрогены вызывают пролиферативные изменения в молочных железах в синергизме с прогестероном, подготавливая их к лактации. Кроме этого, гормоны оказывают общее влияние на обмен веществ в организме беременной женщины, регулируют формирование фетальной оси «гипофиз — кора надпочечников», контролируют уровень свободного кортизола в крови женщин и влияние прогестерона на матку [5, 8]. Под влиянием эстрогенов в печени усиливается синтез транскортина, тироксинсвязывающего глобулина и различных ферментов [6, 8]. Таким образом, для нормального прогрессирования беременности важно адекватное содержание эстрогенов, в том числе и на ранних ее этапах.

Цель работы — проанализировать содержание и синтез эстрогенов в плаценте при обострении герпетической инфекции во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 98 образцов ворсинчатого хориона, взятого при

проведении медицинских аборт на сроке 5–10 недель беременности от практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу и беременных с признаками клинического и лабораторно диагностированного обострения герпетической инфекции I типа. По значимым параметрам (возраст, акушерско-гинекологический анамнез, наличие других хронических соматических заболеваний) на момент обследования сравниваемые группы достоверно не различались. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепризнанными нормами международного права. От всех здоровых и больных лиц было получено информированное согласие.

Диагностику герпетической инфекции I типа осуществляли путем определения антител класса М и G к вирусу простого герпеса иммуноферментным методом с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на аппарате спектрофотометр «Stat-Fax 2100» (USA).

Исследование стероидов (холестерин, эстриол, эстрадиол) в плацентарном гомогенате проводили методом иммуноферментного анализа, используя наборы «Новохол» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) и ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре «Stat-Fax 2100» (США). Ворсинчатый хорион забирали сразу после проведения аборта. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов, отмывые кусочки хориона слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали

пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной кремообразной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме, равном изначальной массе ткани (на 1 г — 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 об./мин при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при -20°C до проведения ИФА.

Выявление 17β -гидроксистероиддегидрогеназы производилось по методу З. Лойда с соавт. (1982) в модификации лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН. Субстратом для выявления являлись 2 мМ раствор 5андростен- 17β -ол- 17 он (SERVA). Для определения локализации энзима в качестве акцептора применялась соль тетразолия фирмы ICN Biomedicals в конечной концентрации 5 мМ. Как кофактор использовали НАДФ в конечной концентрации 1 мМ. Инкубационный раствор готовился на основе 0,1М фосфатного буфера pH 7,4. Инкубацию проводили при 37°C в течение 30 минут. По окончании инкубации срезы промывали дистиллированной водой, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заключали в глицерин-желатин.

Количество образующихся продуктов реакции проводили путем подсчета на программе компьютерной цитофотометрии методом измерения на стандартную единицу площади 0,1 (зонд) в 100 различных точках объекта. Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Стьюдента (t). Принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эстрогены, как и все стероидные гормоны синтезируются из холестерина. При беременности данный процесс происходит в фетоплацентарном комплексе. Количество холестерина в гомогенатах ворсинчатых хорионов женщин контрольной группы увеличивалось по мере нарастания срока беременности с $1,55 \pm 0,076$ ммоль/л при сроке 5 недель развития до $3,14 \pm 0,091$ ммоль/л на сроке 10 недель. Данный факт объясняется физиологическими причинами. Во время беременности инициируют разные адаптационные механизмы, усиливаются обменные процессы, возникает повышенная необходимость в холестерине. Обострение герпетической инфекции повлияло на содержание стероида негативным образом, причем это произошло в самом органе, где происходит основной процесс стероидогенеза во время беременности. При обострении герпетической инфекции наблюдалось достоверное снижение

количества холестерина в гомогенате ворсинчатых хорионов при сроке 5–6 недель беременности до $1,02 \pm 0,093$ ммоль/л по сравнению с контрольной группой ($1,55 \pm 0,076$ ммоль/л), при сроке 7–8 недель — до $1,97 \pm 0,075$ ммоль/л (в контрольной группе — $2,65 \pm 0,113$ ммоль/л ($p < 0,001$)) и в гомогенате хорионов 10 недель беременности до $1,46 \pm 0,096$ ммоль/л (в контрольной группе — $3,14 \pm 0,091$ ммоль/л ($p < 0,001$)). Снижение содержания холестерина при осложненной беременности, по нашему мнению, явилось следствием нарушения его синтеза [2].

Мы проанализировали непосредственно сам процесс образования эстрогенов из холестерина, который идет при последовательном действии ряда плацентарных и плодовых ферментов. Последнюю стадию биосинтеза катализирует 17β -гидроксистероиддегидрогеназа — уникальный по своей мультифункциональности энзим. Считается, что многообразие изоформ 17β -гидроксистероиддегидрогеназы составляет сложную систему, гарантирующую определенную адаптацию в клетках и регулирование уровней половых стероидных гормонов. Широкая и накладывающаяся субстратная специфичность предполагает взаимодействие 17β -гидроксистероиддегидрогеназы с другими метаболическими путями. За финальную стадию образования эстрогенов отвечает 17β -гидроксистероиддегидрогеназа I типа [7]. Фермент катализирует синтез эстриола и эстрадиола из эстрона.

Мы провели гистохимическое выявление 17β -гидроксистероиддегидрогеназы в ворсинчатых хорионах I триместра беременности. Энзим локализовался в контрольной группе в хориальном эпителии ворсин — синцитио- и цитотрофобласте (рис. 1). Цитофотометрически его активность составила — $2,61 \pm 0,069$ усл. ед. на 5–6 неделях беременности; $3,43 \pm 0,071$ усл. ед. на 7–8 неделях и $4,73 \pm 0,091$ усл. ед. на 9–10 неделях беременности. Полученные результаты сходны с данными мировой литературы [7], согласно которым I тип 17β -гидроксистероиддегидрогеназы (отвечающий за синтез активных эстрогенов) локализуется именно в синцитио- и цитотрофобластах. В ворсинчатых хорионах женщин, перенесших герпес, наблюдалось снижение интенсивности продукта гистохимической реакции, выявляющей фермент 17β -гидроксистероиддегидрогеназу (рис. 2). Выраженность изменений находилась в прямой зависимости от степени агрессивности герпетической инфекции. Так, при росте титра антител класса IgG к вирусу простого герпеса до 1:12800 энзиматическая активность снизилась до $1,66 \pm 0,085$ усл. ед. на сроке беременности 5–6 недель; до $2,07 \pm 0,074$ усл. ед. на сроке 7–8 недель и до $2,71 \pm 0,071$ усл. ед. на сроке 9–10 недель.

Контролируется работа стероиддегидрогеназ в плаценте, в том числе и 17β -гидроксистероиддегидрогеназы, хорионическим гонадотропином и хорионическим лютеинизирующим гормоном. Действуют они через протеинкиназу A, запуска-

емую цАМФ. Данный же циклический нуклеотид образуется при расщеплении АТФ, катализируемом аденилатциклазой. При обострении герпетической инфекции нами было выявлено снижение активности аденилатциклазы [3], которое способствовало потере адекватного контроля процесса стероидогенеза.

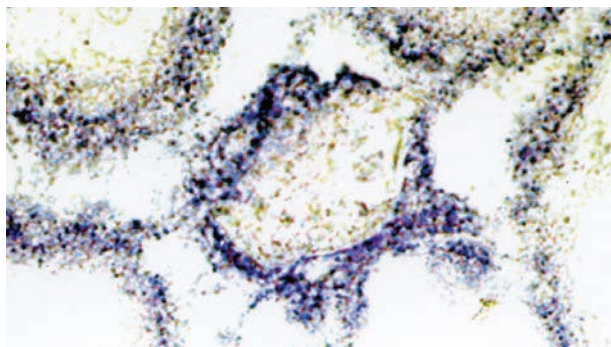


Рис. 1. Синцитиотрофобласт ворсинок хориона, женщин контрольной группы. Интенсивная гистохимическая реакция на 17β-гидроксистероиддегидрогеназу I типа. Реакция по З. Лойда. Увеличение 10×40.

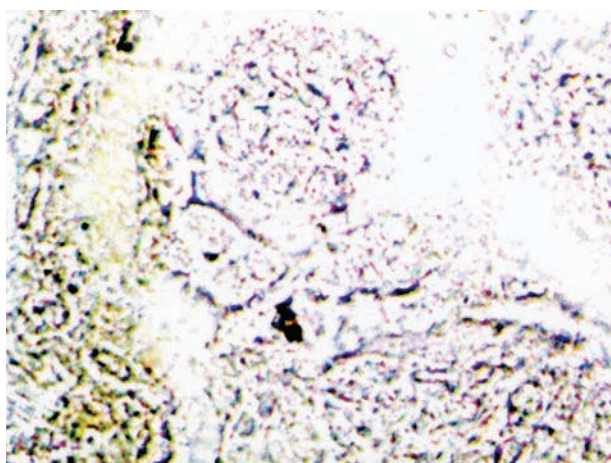


Рис. 2. Синцитиотрофобласт ворсинок хориона, женщин, перенесшей в обострение герпетической инфекции (титр антител класса IgG – 1:12800). Гистохимическая реакция на 17β-гидроксистероиддегидрогеназу I типа резко ослаблена. Реакция по З. Лойда. Увеличение 10×40.

Возникает вопрос, каковы будут последствия данных нарушений. Для того, чтобы оценить их, мы провели анализ изменений концентрации эстрогеновых гормонов при обострении герпетической инфекции во время беременности. Основным эстрогеном фетоплацентарного комплекса является эстриол. Уровень его в крови при беременности возрастает в 5–10 раз по сравнению с небеременными, что стимулирует рост матки. Эстриол, нейтрализуя действие эстрона и эстрадиола, снижает сократительную способность матки. Он же и является наиболее активным протектором роста матки [4, 9].

Концентрация эстриола в гомогенате ворсинчатых хорионов контрольной группы беременных возрастала в течение I триместра (с 5-й по 10-ю неделю). При обострении герпетической инфекции во время беременности содержание женских половых гормонов в гомогенате ворсинчатого хориона значительно уменьшилось (табл.).

Другим важнейшим эстрогеном при беременности является эстрадиол. Это второй вместе с прогестероном гормон, отвечающий за вынашивание плода. Он обеспечивает рост и развитие матки на протяжении всего срока, регулирует состояние сосудов матки и обеспечивает нормальное в них кровообращение. Вместе с тем эстрадиол повышает свертываемость крови, что необходимо для родов. В контрольной группе концентрация данного стероидного гормона увеличивалась по мере роста срока развития. Мы проследили динамику нарушений эстрадиола в гомогенате ворсинчатых хорионов при обострении герпетической инфекции (табл. 1). Его количество достоверно снизилось по сравнению с показателями при физиологической беременности.

Таким образом, мы выявили, что содержание эстрогенов значительно уменьшилось, что является собой серьезную опасность. Достаточный уровень гормонов необходим для сохранения гестации. В случае его падения, особенно в первом триместре, создаются предпосылки для развития фетоплацентарной недостаточности и преждевременного прерывания беременности.

Таблица 1

Содержание эстриола и эстрадиола в гомогенате плаценты при обострении герпетической инфекции (повышение титра антител класса IgG до 1:12800)

Течение беременности		Эстриол (нмоль/л)	Эстрадиол (пмоль/л)
Сроки гестации	Группа исследования		
Ворсинчатый хорион (5–6 недель)	контрольная группа	31,2 ± 0,95	21811,0 ± 129,54
	обострение герпеса	3,9 ± 0,91 <i>p</i> < 0,001	11145,3 ± 231,01 <i>p</i> < 0,001
Ворсинчатый хорион (7–8 недель)	контрольная группа	52,3 ± 1,15	24181,3 ± 134,45
	обострение герпеса	14,6 ± 1,19 <i>p</i> < 0,01	13415,8 ± 148,33 <i>p</i> < 0,001
Ворсинчатый хорион (9–10 недель)	контрольная группа	69,1 ± 3,48	26002,2 ± 102,37
	обострение герпеса	20,9 ± 2,12 <i>p</i> < 0,001	15567,2 ± 106,67 <i>p</i> < 0,001

Примечание: *p* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

ВЫВОДЫ

1. Обострение герпетической инфекции существенно снижало содержание эстрогенов в плаценте на ранних сроках гестации.

2. Выявленное изменение является закономерным результатом, во-первых, нарастающего недостатка базисного стероида — холестерина, а во-вторых, нарушения самого процесса синтеза стероидных гормонов (низкой активностью фермента — 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы в плаценте).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баграмян Э.Р. О гормональной регуляции гестационного процесса // Акушерство и гинекология. — 1984. — № 4. — С. 8—12.

2. Довжикова И.В. Гистохимическая характеристика этапов синтеза холестерина в плаценте беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания СО РАМН. — 2008. — Вып. 28. — С. 17—20.

3. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Изменение интенсивности работы вторичных мессенджеров и процессов гормонообразования в плаценте при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 14. — С. 74—76.

4. Подтетенев А.Д., Братчикова Т.В., Орлов Е.Н. Стероидные гормоны и их роль в течение беременности. — М.: «ВДВ Подмосковье», 2000. — 222 с.

5. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 3. — С. 61—71.

6. Belcher S.M., Zsarnovszky A. Estrogenic actions in the brain: Estrogen, phytoestrogens and rapid intracellular signaling mechanisms // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 2001. — Vol. 299, N 2. — P. 408—414.

7. Li Y., Isomaa V., Pulkka A. et al. Expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, P450 aromatase, and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase types 1, 2, 5 and 7 mRNAs in human early and mid-gestation placentas // Placenta. — 2004. — Vol. 26, Is. 5. — P. 387—392.

8. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B. Endocrine Regulation of Human Fetal Growth: The Role of the Mother, Placenta, and Fetus // Endocr. Rev. — 2006. — Vol. 27, N 2. — P. 141—169.

9. Reves-Romero M.A. The physiological role of estriol during human fetal development is to act as antioxidant at lipophilic milieu of the central nervous system // Medical Hypotheses. — 2001. — Vol. 56, Is. 1. — P. 107—109.

Сведения об авторах

Довжикова Инна Викторовна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: 8 (4162) 33-12-27; e-mail: dov_kova100@rambler.ru)

Луценко Михаил Тимофеевич — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: Lucenkomt@mail.ru)

Андриевская Ирина Анатольевна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru)

В.В. Долгих ¹, С.Е. Большакова ¹, Е.С. Филиппов ², М.В. Гомелля ²

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ДЕТЕЙ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Проведено определение полиморфных вариантов генов фолатного цикла (C677T, A1298C, A66G) у детей с эссенциальной артериальной гипертензией, имеющих отягощенный и неотягощенный наследственный анамнез по тромбозам. Частота встречаемости низко функциональных аллелей полиморфизмов C677T и A1298C не превышала распространенность в общей популяции и согласовалась с данными, полученными в других исследованиях, при этом неблагоприятный генотип GG гена A66G встречался чаще, чем в популяции. Во всех группах обследованных детей наиболее часто имело место носительство в каком-либо одном из полиморфных генов, однако сочетание двух и даже трех неблагоприятных аллелей также встречалось с достаточно высокой частотой. Статистически значимых различий в распределении генотипов между группами выявлено не было.

Ключевые слова: гипертензия, полиморфизмы генов, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия

VARIABILITY OF GENES OF FOLATE CYCLE IN CHILDREN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

V.V. Dolgikh ¹, S.E. Bolshakova ¹, E.S. Philippov ², M.V. Gomellya ²¹ Scientific Centre of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

We realized the definition of polymorphic variants of genes of folate cycle (C677T, A1298C, A66G) in children with essential hypertension, having the burdened and not burdened hereditary anamnesis of thrombosis. Frequency of the incidence of low functional allele polymorphisms C677T and A1298C didn't exceed ubiquitous in the general population and in agreement with those obtained in other studies, with an unfavorable genotype GG A66G gene was more frequent than in the population. In all groups of children studied most often occurred in the carriage of any one of the polymorphic genes, but the combination of two or even three adverse alleles also met with relatively high frequency. No statistically significant differences in the distribution of genotypes between groups were found.

Key words: hypertension, gene polymorphisms, homocysteine, hyperhomocysteinemia.

В структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран лидирующее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. По данным ВОЗ, одним из основных заболеваний данной группы является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), которая среди детского населения выявляется с частотой 2,4–18 % [5, 9]. В результате проведенных исследований установлено, что важным фактором развития и прогрессирования ЭАГ является развитие протромботических изменений (ПТИ) в системе гемостаза, что может привести к возникновению тромботических осложнений [6].

В последние годы в качестве одной из причин развития ПТИ гемостаза рассматривают гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Исследователями в течение последних 15 лет установлено, что гомоцистеин (ГЦ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии [11, 14]. Повышенный уровень ГЦ усиливает тромбообразование. Показано, что при увеличении уровня ГЦ в плазме на 2,5 $\mu\text{моль/л}$ риск инфаркта миокарда возрастает на 10 %, а риск инсульта — на 20 %. Также установлено, что ГГЦ является серьезным предиктором смертности людей с предшествующими ССЗ [3, 13].

Важным фактором, способствующим росту ГЦ в крови, является наследственная предрасположенность, обусловленная дефицитом основных ферментов, участвующих в фолатном обмене — 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR), метионинсинтазы (MTR). Полиморфизмы генов, кодирующих данные ферменты, вместе с генами II и V факторов свёртываемости крови, вносят больший вклад в развитие тромботических состояний [7].

Поиск генетических вариантов, предрасполагающих к ГГЦ и повышенному риску тромбоза, является актуальной задачей. В этой связи особый интерес представляет аллельный полиморфизм генов, продукты которых непосредственно вовлечены в процессы метаболизма ГЦ.

Цель исследования: определить частоту встречаемости и распределение генотипов полиморфизмов C677T, A1298C гена MTHFR и A66G гена MTRR у детей с ЭАГ, отягощенным и неотягощенным наследственным анамнезом по развитию тромбозов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 80 детей, страдающих ЭАГ, в возрасте от 9 до 18 лет, находившихся на лечении в педиатрическом отделении клиники ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН г. Иркутска в период с 2007 по

2009 г. Все больные были разделены на группы: I группа — 46 детей с ЭАГ и отягощенной наследственностью по эпизодам тромбоза, средний возраст — $15,33 \pm 0,20$ лет; II группа — 34 ребенка с ЭАГ и неотягощенным наследственным тромбофлебическим анамнезом, средний возраст — $15,01 \pm 0,21$ лет. Контрольная группа (III группа) включала 33 практически здоровых ребенка с неотягощенным генеалогическим тромбофлебическим анамнезом, средний возраст — $15,88 \pm 0,0639$ лет. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Сбор анамнеза осуществлялся при беседе с ребенком и его родителями, а также с помощью анализа данных амбулаторной карты (Ф112у). В ходе опроса выяснялось наличие ишемического инсульта, инфаркта миокарда, варикозного расширения вен, тромбозов поверхностных и глубоких вен, а также наличие данных заболеваний в возрасте до 50–55 лет, у родственников I, II, III степени родства. Для выделения геномной ДНК были использованы образцы венозной крови. Определение полиморфизмов генов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс» фирмы «Литех» по протоколу производителя. Амплификацию полиморфных участков генов проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Россия). Полученные амплификаты разделяли методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле в течение 15 минут, в присутствии бромистого этидия. Визуализация результатов электрофореза осуществлялась с помощью УФ-транслюминатора «Vilber Lourmat».

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc., США) (правообладатель лицензии — ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Низкофункциональные варианты генов MTHFR и MTRR, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития отдельных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии [3, 11, 14].

Наиболее распространенным и клинически значимым молекулярным дефектом, приводящим к развитию ГЦ, является полиморфизм C677T гена MTHFR, в котором нуклеотид цитозин (C) в позиции 677 заменен тимидином (T). При исследовании данного полиморфизма установлено, что у 5–16 % популяции наблюдается гомозиготность по носителю аллеля T, который обуславливает термолабильность и снижение активности кодируемого фермента и приводит к почти 10-кратному повышению риска ГЦ [10]. В исследовании Е.А. Калашниковой (2006) у русских, не имевших в анамнезе эпизода тромбоза, гетерозиготная форма данного полиморфизма была выявлена в 39,06 % случаев, гомозиготная — в 8,51 %. При сосудистых заболе-

ваниях неблагоприятный генотип встречается с частотой от 17 до 28 %. Большое число исследований посвящено изучению взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Имеются данные об ассоциации полиморфизма C667T с венозными и артериальными тромбозами, риск развития которых особенно возрастает у гомозигот по низкофункциональному аллелю T [14].

В результате проведенного нами молекулярно-генетического исследования полиморфизма C677T в гене MTHFR у детей с ЭАГ и отягощенным наследственным анамнезом по развитию тромбозов нормальный генотип C/C обнаружен у 26 обследованных (56,5 %). Гетерозиготная форма мутации (генотип C/T), частота которой в популяции, по данным различных источников, достигает 40–60 % [10], среди обследованных пациентов была определена у 20 человек (43,5 %). Носителей гомозиготного патологического генотипа T/T, при котором отмечается выраженное снижение активности фермента (до 70 % от нормы), что значительно повышает риск развития ГЦ, среди детей с ЭАГ и отягощенным анамнезом отмечено не было.

У подростков, страдающих ЭАГ, но имеющих неотягощенный генеалогический анамнез по развитию тромбозов, частота носительства генотипа C/C была выше, чем среди детей I группы и составила 61,8 % ($p > 0,05$). При этом 1 пациент (2,9 %) из данной группы имел гомозиготную форму T/T, ассоциированную с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Носителями полиморфного варианта гена в гетерозиготном состоянии (C/T-генотип) (снижение активности кодируемого фермента происходит на 30–35 %) были 35,3 % обследованных.

В группе практически здоровых детей с неотягощенным анамнезом аллель T в гомозиготном состоянии выявлен не был. Частота встречаемости того же аллеля в гетерозиготном состоянии (C/T-генотип) была ниже, чем в группах детей, страдающих ЭАГ (43,5 % и 35,3 % в I и II группах соответственно при 33,3 % в III группе), однако достоверности данные различия не имели. Генотип C/C, обеспечивающий достаточную функциональную активность фермента MTHFR, у данной категории обследованных встречался в 66,7 % случаев.

Таким образом, вероятность снижения активности фермента MTHFR и развития ГЦ был выше у детей с ЭАГ и отягощенным наследственным анамнезом, чем у здоровых подростков.

Другим полиморфным вариантом гена MTHFR является замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1298. Причастность аллеля C к патологии, вызываемой повышенным уровнем ГЦ, окончательно не установлена. Ряд исследователей считают, что аллель C снижает активность фермента, хотя и не так значительно, как аллель T полиморфизма C677T [2, 3, 8]. Также установлено, что индивиды, являющиеся компаунд-гетерозиготами по аллелям 677T и 1298C (генотип 677CT/1298AC), согласно некоторым исследованиям, имеют снижение активности

фермента на 40–50 % и биохимический профиль, схожий с профилем гомозиготных носителей аллеля 677Т [10]. Однако результаты, полученные в ходе других работ, свидетельствовали об отсутствии влияния как самого аллеля 1298С, так и его комбинации с аллелем 677Т на активность фермента, не приводя к ГГЦ [12].

В нашем исследовании носителями клинически значимого аллеля С в гетеро- и гомозиготном состоянии оказались 41,3 % и 8,7 % детей I группы, 38,3 % и 17,6 % обследованных II группы и 48,5 % и 12,1 % подростков III группы соответственно. Данные показатели распространенности генотипов между группами не имели статистически значимых различий. Нормальный генотип А/А чаще встречался у детей с ЭАГ и отягощенным тромбофизическим наследственным анамнезом (50 %), в то время как у подростков с неотягощенным анамнезом (II и III группы исследования) он был отмечен в 44,1 % и 39,4 % случаев соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, полученные показатели распространенности неблагоприятных генотипов были сопоставимы с результатами других исследований по частоте встречаемости данного полиморфизма [1, 7].

Мутации в гене метионинсинтазы-редуктазы (MTRR), обеспечивающей обратное превращение ГЦ в метионин, также могут приводить к ГГЦ и высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний. Так, полиморфизм А66G в гене MTRR в 4 раза снижает активность белка и приводит к развитию некоторых форм патологии, вызванных накоплением ГЦ в плазме [13]. Частота гетерозиготных носителей аллеля G в гене MTRR составляет около 45–50 %, а гомозиготных — 15–25 %. Преобладающим генотипом в популяции является генотип А/G. Имеются данные, свидетельствующие о том, что аллель G также усиливает ГГЦ, вызываемую полиморфизмом С677Т в гене MTHFR [11].

При определении данного полиморфизма у обследованных нами детей преобладающим генотипом также оказался А/G. Его частота в группах составила 45,6 %, 50,0 % и 57,6 % соответственно ($p > 0,05$). При этом показатели распространенности гомозиготной формы неблагоприятного полиморфного аллеля G превышали распространенность в общей популяции (I группа — 34,8 %; II группа — 41,2 %; III группа — 30,3 %) ($p > 0,05$). Таким образом, частота встречаемости генотипа А/А, обеспечивающего достаточную активность кодируемого фермента MTRR, оказалась несколько ниже, чем в общей популяции во всех трех группах исследования и составила 19,6 %, 8,8 % и 12,1 % соответственно.

Сочетание полиморфных аллелей в разных генах может значительно влиять на развитие той или иной патологии и усугублять ее течение. Рядом исследователей было отмечено значительное увеличение риска развития патологий, связанных с повышенным уровнем ГЦ в крови в случае наличия полиморфных аллелей в нескольких генах фолатного цикла по сравнению с полиморфизмом только в одном гене [4, 8]. Исходя из этого, нами был проведен анализ полученных результатов и уста-

новлено, что среди всех обследованных носителями нормальных генотипов во всех полиморфных генах (С677Т, А1298С, А66G) являлись только 4,3 % детей с ЭАГ и отягощенной наследственностью и 6,1 % детей из группы контроля ($p > 0,05$). Случаев носительства нормального генотипа по трем полиморфизмам у детей с ЭАГ и неотягощенным анамнезом выявлено не было. Мутацию только в одном из трех полиморфизмов имели 39,2 %, 35,3 % и 21,2 % детей I, II и III групп исследования соответственно ($p > 0,05$).

В литературе имеются данные о том, что неблагоприятные аллели С и G в меньшей степени, чем аллель Т, снижают активность ферментов, участвующих в фолатном обмене, и усиливают ГГЦ при сочетании с аллелем Т полиморфизма С677Т [13]. В нашем исследовании подобное сочетание в I, II и III группах исследования наблюдалось в 13,0 %, 14,7 % и 18,2 % случаев соответственно. Причем сочетание с аллелем G было отмечено с большей частотой, нежели с аллелем С ($p > 0,05$).

Носителями же мутаций одновременно во всех полиморфизмах в гомо- или гетерозиготной форме оказались 21,7 % детей I группы исследования, 20,6 % подростков II группы, 24,2 % детей III группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты, полученные в ходе проведенного нами исследования, согласуются с результатами предыдущих работ в этой области, направленных на определение распространенности полиморфизмов фолатного обмена. Частота встречаемости низко функциональных аллелей полиморфизмов С677Т и А1298С в нашем исследовании не превышала распространенность в общей популяции и согласовалась с данными, полученными в других исследованиях, при этом неблагоприятный генотип GG гена А66G встречался чаще. Во всех группах обследованных детей наиболее часто имело место носительство в каком-либо одном из полиморфных генов, однако сочетание двух и даже трех неблагоприятных аллелей также встречалось с достаточно высокой частотой. Статистически значимых различий в распределении генотипов между группами выявлено не было.

Несмотря на отсутствие у детей клинически значимых тромбозов, ПТИ в системе гемостаза, риск развития которых увеличивается при наличии неблагоприятного генотипа, ведущего к развитию ГГЦ, является потенциально опасным, создавая реальные предпосылки для возникновения тромбозов, особенно на фоне течения ЭАГ.

Активное выявление больных с наследственной предрасположенностью к тромбозам необходимо для своевременного проведения у них наиболее эффективных профилактических мер по предупреждению развития тромбофизических осложнений, особенно в ситуациях повышенного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетически обусловленные тромбофизические состояния как фактор риска ишемических на-

рушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста / И.В. Зорилова, С.Н. Иллариошкин, О.Ю. Реброва [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 18. — С. 17–25.

2. Генетические факторы риска развития венозных тромбозов в молодом возрасте / А.М. Шейдина, О.В. Сироткина, С.Н. Пчелина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 42–46.

3. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко, С.Н. Птицына, Н.Н. Кузнецова [и др.] // РМЖ. — 2009. — № 4, Т. 17. — С. 224–228.

4. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. Частоты мутаций в генах фактора V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских // Медицинская генетика. — 2006. — № 7. — С. 37–39.

5. Мелитицкая А.В., Яковлева Л.В., Бурангулова А.В. Факторы риска артериальной гипертензии у детей и подростков // Казанский медицинский журнал. — 2007. — Т. 88, № 5. — С. 444–446.

6. Нечесова Т.А. Антигипертензивная терапия и профилактика инсультов // Медицинская панорама. — 2004. — № 4. — С. 32–34.

7. Популяционное исследование частоты полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы в Якутии / М.Г. Спиридонова, В.А. Степанов, Н.Р. Максимов [и др.] // Генетика. — 2004. — Т. 40, № 5. — С. 704–708.

8. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии / Е.С. Вашукова,

А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2008. — № 5. — С. 48–53.

9. Типы гемодинамики при артериальной гипертензии, их изменения под влиянием физической нагрузки / А.Н. Мухтарова, А.Г. Автандилов, Н.Н. Никитина [и др.] // Клиническая медицина. — 2007. — № 12. — С. 39–43.

10. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity / I. Weisberg, P. Tran, B. Christensen [et al.] // Mol. Genet. Metab. — 1998. — Vol. 64. — P. 169–172.

11. Moat S.J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? // Ann. Clin. Biochem. — 2008. — Vol. 45. — P. 345–348.

12. No association between the MTHFR A1298C and transcobalamin C776G genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia in thrombotic disease / H. Zetterberg, A. Coppola, A. D'Angelo [et al.] // Thromb. Res. — 2002. — Vol. 108. — P. 127–131.

13. Potter K. Homocysteine and cardiovascular disease: should we treat? // Clin. Biochem. Rev. — 2008. — Vol. 29. — P. 27–30.

14. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population — results from the HUNT 2 study / I.A. Naess, S.C. Christiansen, P.R. Romundstad [et al.] // Br. J. Haematol. — 2008. — Vol. 141. — P. 529–535.

15. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk // J. Appl. Genet. — 2008. — Vol. 49. — P. 267–282.

Сведения об авторах

Долгих Владимир Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

Большакова Светлана Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: bolgleb@mail.ru)

Филиппов Евгений Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ДПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

Гомелля Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ДПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

В.А. Мещерягин, О.И. Шевченко, О.Л. Лахман

**ПСИХИЧЕСКИЕ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У РАБОТАЮЩИХ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НЕЙРОТОКСИКАНТОВ****Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

В результате улучшения условий труда работников химических производств, подвергающихся воздействию нейротоксикантов, клиническая картина нейроинтоксикаций значительно изменилась. Преобладают олигосимптомные симптоматические формы профессиональной патологии, затрудняющие дифференциальную диагностику с другими заболеваниями ЦНС, протекающими с астено-вегетативным синдромом. В данной работе впервые внедрены методы психологического и вегетативного тестирования, позволяющие предположить ранние проявления профинтоксикации, сформировать группы риска. Анализ полученных данных позволил выявить когнитивный дефицит у стажированных рабочих в сочетании с эмоционально-волевыми расстройствами, полисистемной вегетативной дисфункцией симпатической направленности на фоне легко выраженных нарушений в неврологическом статусе. Показана необходимость внедрения отраженного в работе подхода при проведении периодических медицинских осмотров на предприятиях химической промышленности.

Ключевые слова: ранние признаки профессиональной нейроинтоксикации, психологические и вегетативные особенности, воздействие нейротропных токсических веществ

**PSYCHIC AND VEGETATIVE CHANGES IN EMPLOYEES AT THE INFLUENCE
OF NEUROTOXICANTS**

V.A. Meshcheryagin, O.I. Shevchenko, O.L. Lakhman

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

As a result of improving the working condition for the employees of chemical productions undergoing to the exposure to the neurotoxicants the clinical picture of the neurotoxications was considerably found to change. The oligosymptomatic forms of the occupational pathology which may make difficult the differential diagnostics along with the other diseases of the central nervous system which proceed with the asthenic-vegetative syndrome were revealed to prevail. The methods of performing the psychological and vegetative tests which allow to suggest the early manifestations of the occupational intoxication as well as to form the risk groups have been first introduced in this paper. The analysis of the findings has allowed to reveal the cognitive deficiency in the employees with a long-term working period in the combination with the emotional-willing disorders, the polysystemic vegetative dysfunction of the sympathetic trend on the background of the rapidly expressed disorders in the neurological status. The need of introducing the approach to performing the periodical medical examinations at the productions of chemical industry is indicated in this paper.

Key words: early signs of occupational neurointoxication, psychological and vegetative features, exposure to neurotropic toxic substances

В настоящее время большое внимание уделяется изучению формирования психоневрологических нарушений у работников химических предприятий, работающих в контакте с нейротропными ядами, так как в результате улучшения условий труда на данных производствах и снижения концентраций токсических веществ в воздухе рабочей зоны, клиническая картина профинтоксикаций значительно изменилась. Отсутствуют выраженные классические формы со специфическими клиническими проявлениями. Преобладают нечетко выраженные (стертые), латентные формы профессиональной патологии, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими нейроинтоксикациями и заболеваниями ЦНС, протекающими с астено-вегетативным синдромом [7]. Тем более до сих пор нет достаточных сведений о закономерностях формирования нейроинтоксикаций.

В связи со сказанным требуется совершенствование методов диагностики, которые позволят выявлять начальные проявления профинтоксикации, сформировать группы риска ее развития, что

послужит актуальной мерой профилактики токсико-химических поражений мозга. К таким методам следует отнести психологическое тестирование и исследование вегетативного статуса (вегетативный тонус, вегетативное реагирование, вегетативное обеспечение деятельности, скрининговые информативные тесты), не говоря уже об исследовании нейротрансмиттеров (медиаторов) [5].

Известно, что практически все формы нейротоксикозов протекают с синдромом вегетативной дистонии (СВД) и расстройствами в сфере психической деятельности. Типичными чертами вегетативных нарушений при интоксикациях являются полисистемность проявлений, их церебральная природа и тесная связь с нейротоксикантами, что позволяет исключить психогенную природу нарушений.

В течение многих лет, согласно Приказу МЗ и МП РФ № 90 от 14.03.1996 г., при проведении периодических медицинских осмотров не было предусмотрено психологическое тестирование и углубленное исследование вегетативного статуса. Выполненные сотрудниками Ангарского филиала

ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН исследования на этапе медицинских осмотров позволили включить психологическое тестирование в перечень обязательных лабораторных и функциональных методов, проводимых во время периодического медицинского осмотра (ПМО) в центре профпатологии и рекомендуемых к исполнению при ПМО в медицинских организациях, осуществляющих такие обследования [3, 4]. Необходимость проведения психологического тестирования нашла свое отражение в новом Приказе Минздравсоцразвития РФ № 302н от 12.04.2011 г. (зарегистрирован в Минюсте РФ 21.10.2011 г. № 22111) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и (или) опасными условиями труда». Приказ вступил в действие с 01.01.2012 г., и психологическое тестирование теперь необходимо проводить при воздействии нейротоксикантов: ртути и ее соединений, сероуглерода, алифатических и ароматических спиртов, метанола, ароматических углеводородов. К сожалению, до настоящего времени упор при решении экспертных вопросов делается на клинику неврологических расстройств (жалобы, анамнез), чего чаще всего бывает недостаточно.

Цель работы: выявление нарушений психической сферы и вегетативного гомеостаза у рабочих в результате длительной «химической травматизации мозга» нейротоксикантами при проведении периодического медицинского осмотра и данных клинического обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено экспериментально-психологическое исследование 881 человек (лица мужского пола). Из них 651 человек обследован при проведении медицинских осмотров на производствах ОАО «Саянскхимпласт» и «Усольехимпром». В зависимости от санитарно-гигиенических особенностей труда работников сформировано три группы. Первую группу составили рабочие производства каустика методом ртутного электролиза ООО «Саянскхимпласт». В этой группе насчитывалось 235 человек, их календарный возраст составил в среднем $38,5 \pm 0,8$ лет, средний стаж работы при производстве каустика — $11,9 \pm 0,8$ лет. Вторая группа — работники производства винилхлорида ООО «Саянскхимпласт» включала 224 человека (средний стаж работы — $10,3 \pm 0,5$ лет, средний возраст — $38,4 \pm 0,5$ лет). Работники производства эпихлоргидрина (ЭХГ) ООО «Усольехимпром» в количестве 192 человек (средний стаж работы — $8,8 \pm 0,7$ лет, средний возраст — $40,0 \pm 0,6$ лет), составили третью группу. При проведении исследования вегетативного статуса использовали контрольную группу, представленную работни-

ками ОАО «Воссибтранс» в количестве 96 человек (средний стаж работы — $12,3 \pm 0,6$ лет, средний возраст — $39,4 \pm 0,4$ лет).

Экспериментально-психологическое обследование, включающее изучение мнестико-интеллектуальной и эмоционально-личностной сфер на стадии проведения медицинского осмотра с целью ранней диагностики токсических поражений мозга и выявления лиц с повышенным риском развития нейроинтоксикаций, реализовывалось посредством серии тестов: корректурной пробы «кольца Ландольта», тестов на кратковременную образную и оперативную память, «запоминание 10 слов» (по Лурия), пробы зрительной ретенции (по Бентону). Кроме того, осуществляли оценку когнитивного потенциала, ассоциативного мышления, уровней невротизации и психопатизации. Применяли шкалы депрессии, астенического состояния, реактивной и личностной тревожности, социальной фрустрированности [2]. Для сравнения психологических показателей использовали нормативные значения.

Вегетативный скрининг проводили по 25-балльной системе. Исследование вегетативного тонуса (ВТ) и вегетативного обеспечения деятельности (ВОД) осуществляли с помощью определения индекса минутного объема крови (МО), вегетативную реактивность — посредством оценки синокаротидного рефлекса Геринга [1].

Математико-статистическую обработку данных проводили на ПЭВМ с использованием интегрированного статистического пакета программ Statistica 5.5 [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований сотрудниками установлено, что на производствах ОАО «Саянскхимпласт», ООО «Усольехимпром» имеет место широкое применение токсических веществ нейротропного действия, в том числе веществ I класса опасности (рис. 1). К ним относятся металлическая ртуть (производство каустика методом ртутного электролиза), циркулирующая в крови в виде альбумината и депонирующаяся в паренхиматозных органах, головном мозге, костях. Это тиоловый яд, блокирующий сульфгидрильные группы белковых соединений, нарушающий белковый обмен и ферментную деятельность. Опасны также хлорорганические соединения, которые образуются при производстве ПВХ (винилхлорид, дихлорэтан, хлористый водород, аммиак, углеводороды, хлорсиланы, хлорпропилен, хлорэтил). Особую опасность представляют экотоксиканты — полихлорированные дибензодиоксины, бифенилы, дибензофураны. Это ксенобиотики, действие которых приводит к необратимым изменениям в организме (тератогенез, канцерогенез). Кроме того, перечисленные вещества оказывают влияние на гомеостатические функции организма, блокируя работу высших вегетативных центров.

По данным неврологического осмотра у работников, контактирующих с ртутью, преобладал синдром вегетативной дистонии (СВД), преимущественно с

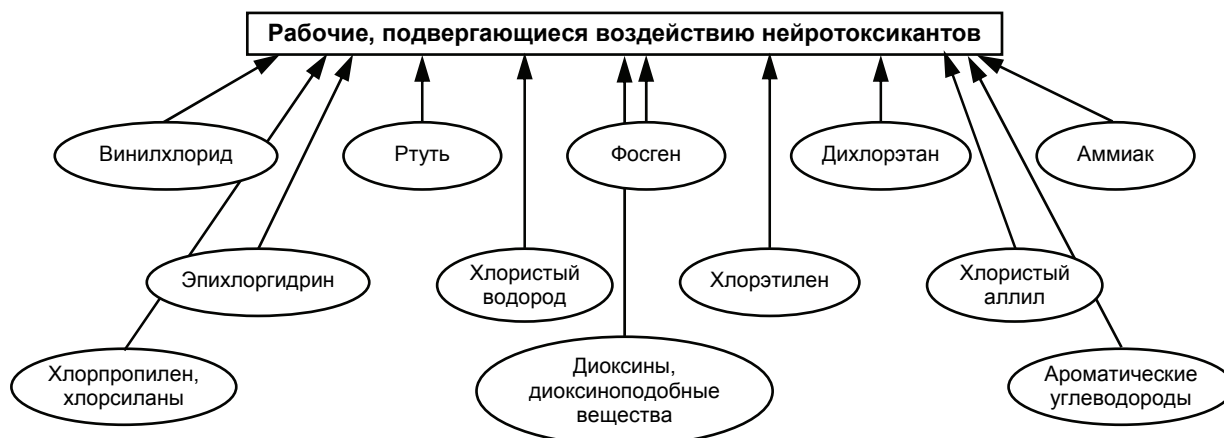


Рис. 1. Основные вредные вещества при производстве каустика, ПВХ, ЭХГ.

периферическими вегетативными расстройствами ($y 57,1 \pm 7,2$ % обследованных) и астенический синдром различной степени выраженности ($32,9 \pm 4,7$ %) (табл. 1). При проведении психологического тестирования у рабочих производства ПВХ отмечено более выраженное снижение ($p < 0,05$) долговременной, зрительной (по Бентону) памяти, когнитивного потенциала по сравнению с группами работников производства каустика и эпихлоргидрина (табл. 2).

Следует отметить, что выявленные особенности у работников химической промышленности всех групп при усреднении показателей, представленных в таблице 2, характеризующих когнитивную сферу, выходили за пределы «коридора нормы». При этом состояние эмоционально-личностной

сферы не имело выраженных особенностей и находилось в рамках адаптационного синдрома.

У стажированных рабочих (стаж более 5 лет) изменения в психической сфере более выражены (проявляются астеническим синдромом с полисистемным СВД). У них отмечена тенденция к формированию тревожно-мнительного, сенситивного развития личности с некоторой (в отдельных случаях) аутизацией. Эти нарушения более выражены были у рабочих производства каустика и ПВХ. Данный факт демонстрирует наличие когнитивного дефицита и личностных расстройств при длительном воздействии нейротоксикантов, что позволяет предположить формирование ранних признаков профессионального нейротоксикоза.

Таблица 1
Распределение работников химических производств по характеру выявленных нервно-психических нарушений (по данным медосмотров), %

Нервно-психические нарушения	Работники, I гр. (n = 235)	Работники, II гр. (n = 224)	Работники, III гр. (n = 192)
Долговременная память	48,7 ± 5,8	81,8 ± 10,7**	55,5 ± 6,6
Концентрация внимания	65,3 ± 4,9	65,0 ± 5,7	70,7 ± 7,4
Зрительная память	28,4 ± 4,1	52,2 ± 5,9	28,2 ± 3,7
Синдром вегетативной дистонии, в том числе:	26,9 ± 7,6	13,2 ± 3,5	16,4 ± 4,2
астения	32,9 ± 4,7*	9,8 ± 2,8	11,3 ± 4,9
периферические вегетативные расстройства	57,1 ± 7,2*	37,0 ± 7,2	31,1 ± 8,1

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$ между I и II, III группами; ** – при $p < 0,05$ между II и I, III группами.

Показатели когнитивной сферы ($M \pm m$)

Таблица 2

Показатели (баллы)	Работники, I гр. (n = 235)	Работники, II гр. (n = 224)	Работники, III гр. (n = 192)	Значения нормы
Долговременная память	7,2 ± 1,0*	6,5 ± 0,1	6,8 ± 0,4	8–10
Зрительная память	7,7 ± 0,1*	6,4 ± 0,1	7,7 ± 0,6**	8–10
Когнитивный потенциал	9,4 ± 0,1*	7,1 ± 0,2	9,1 ± 0,8**	10
Концентрация внимания	438,9 ± 14,2	472,1 ± 11,2	405,2 ± 9,9	490 и более
Темп психомоторной деятельности	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,6	2,92–3,89

Примечание: * – различия достоверны при $p < 0,05$ между I и II группами; ** – при $p < 0,01$ между II и III группами.

Скрининговая оценка вегетативных синдромов по 25-балльной системе у работников химической промышленности выявила преобладание периферических вегетативных нарушений (41,7 %), лабильности сердечного ритма тахикардической направленности (46,1 %), лабильности артериального давления (20,3 %) и астении (18,0 %). Данные изменения нарастают по мере увеличения стажа работы, особенно у работников производства каустика и эпихлоргидрина. В 20,5 % случаев у них установлен СВД.

Астения, снижение физической и психической активности в первой половине дня (19,2 %), плохая переносимость жары (22,6 %) более выражены у работников производства каустика, а у рабочих подвергающихся воздействию хлорорганических соединений отмечены снижение физической и психической активности во второй половине дня (8,9 %) и плохая переносимость холода (16,4 %). Отмечена тенденция к нарастанию вегетативных нарушений в зависимости от стажа и профессии у аппаратчиков, занятых в производстве каустика и ПВХ.

В связи с преобладанием нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма, лабильности АД представляет интерес исследование синокаротидного рефлекса Геринга, а также миокардиально-гемодинамического гомеостаза (вегетативного обеспечения деятельности (ВОД)) с помощью показателей минутного объема крови (МО) до и после нагрузки.

В результате проведенных исследований установлено, что вегетативный тонус и ВОД в группах работников химической промышленности и ОАО «Воссибтранс» до нагрузки находится в пределах нормы (68,6 % и 69,4 % соответственно). Однако при дозированной нагрузке (10 приседаний в быстром темпе) ВОД имело выраженную симпатическую направленность в ответ на возмущающий стимул по сравнению с контрольной группой (45,6 % и

8,4 % соответственно). Согласно полученным данным, можно утверждать, что вегетативное обеспечение деятельности у работников химической промышленности носит «взрывной» характер, неадекватный воздействию конкретного возмущающего стимула. Данный факт свидетельствует о вегетативной дезадаптации, что влечет за собой нарушение миокардиально-гемодинамического гомеостаза в результате избыточной активации эрготропной системы («адреналиновая атака» на сердечно-сосудистую систему).

У 13,4 % стажированных рабочих основных групп отмечено недостаточное ВОД, проявляющееся в различиях индекса минутного объема (менее 0,2 усл. ед.), сердцебиении, вялости в ногах, легкой одышке. Выявление избыточного ВОД симпатической направленности и недостаточного ВОД (вагусное влияние) у рабочих в возрасте 50 – 59 лет, со стажем более 5 лет, подвергающихся воздействию нейротоксикантов, позволяет судить о нарушении взаимодействия эрготропного и трофотропного функционирования вегетативной нервной системы.

Исследование вегетативной реактивности (рефлекса Геринга) у работников химической промышленности в целом по сравнению с контрольной группой показало более выраженное реагирование симпатической направленности (в 48,9 % случаев) (рис. 2). Симпатическая направленность реагирования (34,8 %) и ваготония (28,9 %) носили более выраженный характер у стажированных рабочих (аппаратчиков, слесарей-ремонтников) в возрасте 50 – 59 лет, со стажем работы более 15 лет. Это коррелирует с показателями минутного объема (МО) крови при исследовании вегетативного обеспечения деятельности.

В ходе углубленного медицинского осмотра в условиях клиники Ангарского филиала ВСНЦ ЭЧ СО РАМН с участием профпатолога, невролога, психолога обследовано 109 работников, контак-

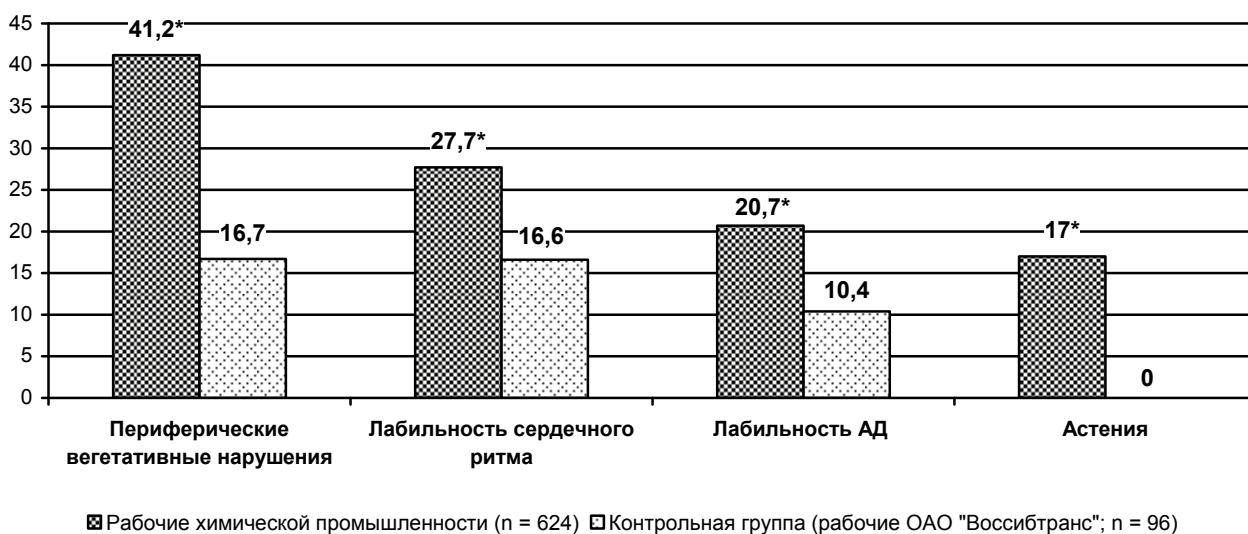


Рис. 2. Скрининг вегетативных нарушений (сокращенный вариант) у рабочих, подвергающихся воздействию нейротоксикантов, в сравнении с контрольной группой: * – достоверность различий при $p < 0,05$.

тирующих в производственных условиях с нейротоксикантами. Средний возраст обследованных составил $39,8 \pm 1,2$ лет, средний стаж работы в профессии — $12,9 \pm 0,9$ лет. Результаты осмотра констатируют у обследованных преобладание невротических расстройств (астенический синдром — 38,5 %, тревожно-сенситивный синдром — 55 %, синдром вегетативной дисфункции — 44 %), аффективных расстройств субдепрессивного характера (дистимия, гипотимия, дисфория) в 27,5 % случаев, характеропатические расстройства с преобладанием астенического радикала (в 7,3 % случаев). Кроме того, имеют место эффекторно-волевые расстройства (снижение фрустрационной толерантности, снижение мотивации к деятельности) — в 23 % случаев, легкие когнитивные расстройства преимущественно в сфере мнестической деятельности (в 25 % случаев). Хроническая ртутная интоксикация установлена у 15 человек (13,8 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что условия труда работающих в производствах ЭХГ ООО «Усольехимпром», каустика и ПВХ ОАО «Саянскхимпласт», характеризуются комплексом неблагоприятных производственных факторов, среди которых основное значение имеют химические вещества общетоксического и нейротропного действия — эпихлоргидрин, хлористый водород, хлористый аллил, ртуть, винилхлорид, дихлорэтан. Нарушения вегетативного гомеостаза у рабочих проявляются перенапряжением симпатoadреналового аппарата (эрготропный эффект), нарастанием парасимпатического вегетативного реагирования (трофотропный эффект) при стаже более 10 лет.

Показано, что изменения в психической сфере рабочих при соприкосновении с токсическими веществами I класса опасности (ртуть, винилхлорид) проявляются снижением долговременной, зрительной памяти, когнитивного потенциала, внимания,

что позволяет предположить возникновение ранних признаков токсического поражения мозга.

Клинической особенностью ранних проявлений нейроинтоксикации является астенический симптомокомплекс (в течение последних 5—6 месяцев) в сочетании с вегетативной дисфункцией, расстройствами в когнитивной, личностной и эмоционально-волевой сферах на фоне легко выраженных нарушений неврологического статуса, что подтверждает актуальность использования вегетативного и психологического тестирования с целью выявления ранних проявлений нейроинтоксикаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 1998. — 752 с.
2. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: практическое руководство. — М.: Медпресс, 1999. — 592 с.
3. Методы диагностики при периодических медицинских осмотрах трудящихся. Токсические поражения нервной системы. метод. рек. / В.Г. Колесов [и др.]. — Ангарск, 2005. — 50 с.
4. Некоторые аспекты формирования психоневрологических расстройств при воздействии ртути / О.И. Шевченко [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 5. — С. 34—38.
5. Психопатологические проявления отдаленного периода профессиональных нейроинтоксикаций / В.Г. Колесов [и др.] // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 1. — С. 25—38.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: Применение пакета прикладных программ STATISTICA. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 312 с.
7. Российская энциклопедия по медицине труда / Под ред. Н.Ф. Измерова. — М.: Медицина, 2005. — 656 с.

Сведения об авторах

Мещерягин Виталий Александрович — врач-невролог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-59; e-mail: imt@iirmail.ru)

Шевченко Оксана Ивановна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-54)

Лахман Олег Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-43-27; e-mail: lakhman_o_l@mail.ru)

В.А. Панков, В.С. Рукавишников, Н.В. Картапольцева, М.В. Кулешова, Д.В. Русанова

РОЛЬ СЕНСОРНОГО КОНФЛИКТА В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

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

В статье представлены результаты исследований психологического статуса, центральной и периферической нервной систем, нервно-мышечного аппарата больных вибрационной болезнью и нейросенсорной тугоухостью профессионального генеза. Показана динамика формирования изменений в указанных системах с нарастанием дозы вибрации и шума в эксперименте на животных. Полученные результаты позволили дополнить и расширить представления о концепции «сенсорного конфликта».

Ключевые слова: сенсорный конфликт, физические факторы, профессиональные заболевания, экспериментальные исследования

ROLE OF SENSORY CONFLICT IN FORMING OF HEALTH DISORDERS IN EMPLOYEES EXPOSED BY PHYSICAL FACTORS

V.A. Pankov, V.S. Rukavishnikov, N.V. Kartapolitseva, M.V. Kuleshova, D.V. Rusanova

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

The article presents the results of the study of psychological status, central and peripheral nervous systems, neuromuscular apparatus in patients with vibration-induced disease and sensorineural deafness of occupational genesis. The dynamics of forming of changes in these systems with the increase of vibration and noise doses in the experiment on laboratory animals is showed. The results allowed to supplement and extend the ideas about the conception of «sensory conflict».

Key words: sensory conflict, physical factors, occupational diseases, experimental studies

В структуре производственных вредностей физические факторы (вибрация, шум) по распространенности занимают одно из ведущих мест. С воздействием неблагоприятных факторов производственной среды непосредственно связаны профессионально-обусловленные, в том числе профессиональные заболевания. Кроме изменений в организме, связанных со специфичностью воздействия каждого из них, существует единый универсальный механизм неспецифического реагирования организма на воздействие, который имеет существенное значение в патогенезе большинства заболеваний, обусловленных неблагоприятными условиями труда.

Исследованиями, ранее проведенными в Институте, были установлены общие закономерности воздействия физических факторов на организм, проявляющиеся в однонаправленности изменений показателей со стороны основных функциональных систем с четко выраженной дозо-эффектной зависимостью (Панков В.А. с соавт., 2006; Рукавишников В.С. с соавт., 2006).

На основе результатов собственных исследований и анализа данных литературы была сформулирована гипотеза «сенсорного конфликта» при действии физических факторов на организм [8]. Согласно предлагаемой гипотезе «сенсорного конфликта», основными патогенетическими звеньями формирования профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов являются: изменение соотношения и объема импульсации с периферических механо- и интерорецепторов; формирование стойких очагов возбуждения в

ЦНС; развитие долговременных адаптационных и дизадаптационных состояний; формирование устойчивых компенсированных и некомпенсированных состояний.

В то же время до настоящего момента нет единого мнения о патогенезе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием физических факторов. Практически отсутствуют работы экспериментального характера, посвященные комплексному изучению функционального состояния органов и систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование пациентов, находившихся на стационарном лечении в условиях клиники профзаболеваний Института. Первую группу составили 40 больных с установленным диагнозом вибрационная болезнь (ВБ) от воздействия локальной вибрации. Вторая группа представлена больными ($n = 40$) с профессиональной нейросенсорной тугоухостью (НСТ). Третья группа состояла из практически здоровых лиц без какой-либо видимой патологии, не работавших в контакте с профессиональными вредностями ($n = 30$). Все обследованные были лицами мужского пола, сопоставимыми по возрасту.

Для оценки болевой и вибрационной чувствительности проведена альгезиметрия и паллестезиометрия на участках: скуловая кость, грудина, локтевой отросток, концевая фаланга II пальца правой кисти, бугорок большеберцовой кости, внутренняя лодыжка, I палец стопы.

Для оценки состояния периферической нервной системы проведена стимуляционная электро-

нейромиография (ЭНМГ) по стандартной методике [2] с помощью электронейромиографа «Нейро-ЭМГ-Микро» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново). Изучались показатели, полученные при тестировании нервов на верхних (срединный и локтевой) и нижних (большеберцовый) конечностях. Анализировались следующие ЭНМГ-показатели: 1) моторный компонент: амплитуда максимального М-ответа, скорость проведения импульса в дистальном отделе нервного ствола (СПИд) и проксимальном отделе (СПИп) на верхних конечностях, скорость проведения в дистальном отделе — на нижних конечностях; вычислялось значение проксимально-дистального коэффициента; рассчитывалось время резидуальной латентности (РА); сенсорный компонент: амплитуда сенсорного ответа (АСО), дистальная скорость по всем обследованным нервам.

Регистрация соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) проводилась при стимуляции правого срединного нерва в области запястья. Вызванные потенциалы регистрировались с точки Эрба, с шейного отдела спинного мозга (остистый отросток VII шейного позвонка) и со скальпа (точки С3, С4, согласно схеме — 10–20 %). Из показателей ССВП анализировались: латентности N9, N13, N20, межпиковые интервалы N9–N13, N11–N13, N13–N20 [2, 3].

Электроэнцефалография осуществлялась на компьютерном электроэнцефалографе DX–NT 32 V 1.9 (производитель «DX-Complexes» LTD, г. Харьков) по стандартной методике [4] с регистрацией длиннотентных слуховых вызванных потенциалов (ДСВП) [3].

Проведенные исследования не ущемляют права и не подвергают опасности благополучие субъектов исследования в соответствии с требованиями биоэтической этики, утвержденными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000). Исследования проведены с информированного согласия пациентов в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 266 (19.06.2003).

Хронические экспериментальные исследования (воздействие вибрации, шума) были проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 160–200 г. Воздействие вибрацией на животных проводили на вибростенде ВЭДС-10а. Животные непрерывно в течение 4 часов 5 дней в неделю подвергались вибрационному воздействию с уровнем вибрации 138 дБ по виброускорению при ПДУ 126 дБ, что соответствует уровню вибрации в производственных условиях. Всего проведено 4 серии исследований в течение 15 дней, 1, 2 и 4 месяцев. Было взято по 6 групп животных (по 3 опытных и по 3 контрольных для каждой серии) по 8 особей в каждой группе.

Воздействие шумом проводили в экспериментальной камере, состоящей из двух помещений — изолированной камеры, в которую подавался «белый шум» интенсивностью 100 дБА, и камеры для контроля параметров шума, освещенности, микроклимата. Воздействие осуществлялось в

течение 4 часов в сутки непрерывно, 5 дней в неделю. Всего было проведено 4 серии исследований в течение 15 дней, 1, 2 и 4 месяцев. Опытных животных в клетках по 10 особей помещали в изолированную камеру, доступ к пище и воде был свободен. В качестве контроля использовали интактных крыс.

Для оценки функционального состояния центральной и периферической нервной системы у животных проведена электроэнцефалография (ЭЭГ) и стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ). Анализировались следующие ЭНМГ-показатели: амплитуда мышечного ответа (М-ответа), латентный период (латентность), длительность М-ответа. Также у животных регистрировалась биоэлектрическая активность соматосенсорной зоны коры головного мозга (ВП). Стимуляция проводилась в зоне *m. biceps femoris*, заземляющий электрод размещали на стопе. Отводящий электрод фиксировался в области соматосенсорной зоны коры головного мозга.

Во всех группах животных до начала и после окончания серии эксперимента оценивали двигательную активность, ориентировочно-исследовательское и эмоциональное поведение по методу «открытое поле». Наблюдение вели в течение 3 минут.

Экспериментальных животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Прил. к Приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 г. № 755).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на персональном компьютере с использованием программ «Statistica for Windows 6.0». Для оценки взаимосвязи количественных и качественных признаков применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена [12]. При анализе результатов был использован многофакторный дискриминантный анализ (модуль «Discriminant analysis» пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 фирмы «StatSoft Inc.» (США)) [9, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Системный анализ исследования центральной и периферической нервной системы при помощи компьютерной ЭЭГ, ДСВП, ЭНМГ, определения порогов вибрационной чувствительности, альгезиметрии, ССВП позволил установить некоторые закономерности в патогенезе возникновения профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов производственной среды (локальной вибрации и производственного шума).

В результате анализа ЭЭГ-исследований установлено, что у больных с профессиональной

Таблица 1

**Общие закономерности поражения нервной системы при воздействии физических факторов
производственной среды на организм**

Показатели	ВБ	Профессиональная НСТ
ЭЭГ с топографическим картированием головного мозга		
Амплитуда	Низкоамплитудная	Низкоамплитудная
Локализация очаговых изменений	Височные отведения справа	Височные отведения справа
Дисфункция стволовых структур	Преобладание верхнестволовых	Преобладание верхнестволовых
Интегральный индекс	В норме	В норме
Межполушарная асимметрия по α -диапазону	В височных отведениях справа	В височных отведениях справа
Длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы головного мозга		
Асимметрия по латентности	Не характерна	Не характерна
Асимметрия по амплитуде	Не характерна	Не характерна
Электронейромиография		
Изменение моторного или сенсорного компонентов, характеризующееся уменьшением скорости, АСО и увеличением РЛ	Изменение сенсорного компонента в большей степени на руках	Сочетанное поражение всех исследованных нервов при отсутствии клинических симптомов
Исследование вибрационной чувствительности		
Снижение вибрационной чувствительности, характеризующееся увеличением показателей	Диффузное снижение вибрационной чувствительности, но больше на руках	Диффузное снижение вибрационной чувствительности
Альгезиметрия		
Снижение болевой чувствительности, характеризующееся увеличением показателей	Диффузное снижение порогов болевой чувствительности, но больше на руках	Диффузное снижение порогов болевой чувствительности
Соматосенсорные вызванные потенциалы		
Изменение латентности пиков	Увеличение латентности N9, N13	Увеличение латентности N9, N13, N20
Изменение интервалов	Увеличение интервалов N9–N13, N11–N13, N13–N20	Увеличение интервалов N9–N13, N11–N13, N13–N20

патологией от воздействия физических факторов достоверно чаще регистрируется низкоамплитудная ЭЭГ, очаговые изменения достоверно чаще преобладают в височных отведениях справа ($p < 0,05$) (табл. 1). Правое полушарие более тесно связано с дизэнцефальными структурами (таламус, эпителиамус, поводки, спайка поводков, задняя спайка, шишковидное тело, метаталамус (медиальное и латеральное коленчатые тела), гипоталамус) [10, 11].

Возникновение в этой области патологического застойного очага ведет к изменению вегетативной регуляции церебрального уровня. При ВБ и профессиональной НСТ достоверно чаще отмечалась дисфункция верхнестволовых структур ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении корково-подкорковых взаимосвязей на дизэнцефальном уровне. Межполушарная асимметрия по альфа диапазону у больных с ВБ и с профессиональной НСТ преобладала достоверно чаще в височных отведениях справа ($p < 0,05$). Процессы, происходящие в мозге как в единой морфофункциональной организации, нарушают деятельность полушарий, находят отражение в соотношениях биоэлектрических потенциалов двух гемисфер. Величина межполушарной асимметрии мощности генерируемых потенциалов определяется взаимодействием полушарий и участием в этом процессе неспецифических систем мозга — ретикулярной активирующей и таламической неспецифической систем. Эта величина

может служить интегральным показателем функционального состояния мозга [4].

Одновременно при регистрации ЭЭГ проводилось исследование ДСВП, анализ показателей которых выявил у всех групп обследованных по сравнению с группой контроля достоверное увеличение латентностей и уменьшение амплитуд ($p < 0,05$), изменение формы основных пиков слухового ответа, что выражается в изменении формы V-волны, с наличием раздвоенности пиков P2, N1 или N2, уплощение V-волны, увеличение времени остаточного шума. В результате происходит снижение скорости распространения возбуждения по афферентным проводящим путям, что в свою очередь ведет к запаздыванию появления ответа на корково-подкорковом уровне. У больных с профессиональной патологией отмечается удлинение латентности основных пиков V-волны ($p < 0,05$), что может являться дифференциально-диагностическим критерием заболеваний профессионального генеза. Воздействие локальной вибрации и шума на организм человека приводит к формированию схожих механизмов патологического ответа, характеризующихся снижением скорости распространения возбуждения по афферентным проводящим путям, в результате чего корково-подкорковый вызванный ответ появляется позднее, что свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов центрального и периферического уровня [6, 7].

Для более детального изучения влияния физических факторов на организм было проведено исследование периферической нервной системы у больных с профессиональными заболеваниями.

При анализе ЭНМГ-показателей патологические нарушения в состоянии периферических нервов наблюдались как у больных с ВБ, так и у больных с профессиональной НСТ. В первом случае наблюдаемые изменения носили более выраженный характер. Больные же с профессиональной НСТ жалоб, характерных для полиневропатии, не предъявляли, хотя на ЭНМГ имелись достоверно значимые ($p < 0,05$) изменения, что дает возможность предположить субклиническое (латентное) течение полиневропатии у данной группы больных. Дистальные нарушения чувствительности у больных с профессиональной НСТ находили и другие авторы [5].

Наряду с ЭНМГ проведено исследование вибрационной чувствительности и показателей альгезиметрии по нестандартной методике. При этом задачей нашей работы было доказать действие физических факторов на организм как на целостную систему. Поэтому данная методика выполнялась на различных участках тела в определенных точках.

Анализ показателей вибрационной чувствительности и альгезиметрии позволил выявить нарушения в состоянии периферических нервов не только у больных с ВБ, но и у больных с профессиональной НСТ. Отмечалось снижение порогов вибрационной и болевой чувствительности по всем исследуемым участкам тела. Более высокие значения вибрационной чувствительности и альгезиметрии выявлены у больных с ВБ.

Для исследования связей между центральной и периферической нервной системой при воздействии локальной вибрации и производственного шума на работающих проведены исследования соматосенсорных вызванных потенциалов у данных групп больных.

Анализ показателей ССВП показал, что у больных ВБ и у лиц с профессиональной НСТ имеются схожие нарушения проведения импульса на всем протяжении соматосенсорного пути — от периферического (на уровне волокон плечевого сплетения) до корковых отделов головного мозга, что также подтверждает общий механизм действия на организм физических факторов.

Результаты исследования ЭНМГ, вибрационной чувствительности, альгезиметрии и ССВП свидетельствуют о том, что при профессиональной патологии от воздействия физических факторов (локальной вибрации и шума) изменения происходят во всем нейросенсорном комплексе. Диффузное угнетение болевой чувствительности свидетельствует об участии центральных сенсорных механизмов [6, 13].

Для выявления общих закономерностей при действии физических факторов производственной среды на человека был проведен корреляционный анализ между показателями ЭЭГ и ЭНМГ в группах больных с ВБ и с профессиональной НСТ, в резуль-

тате которого установлено наличие как прямых, так и обратных зависимостей.

Установленные взаимосвязи между показателями ЭЭГ и ЭНМГ свидетельствуют о том, что при действии физических факторов производственной среды на организм изменения происходят как в центральной, так и в периферической нервной системе, то есть задействован весь нейросенсорный комплекс. Выявленные зависимости между нарушениями в функционировании периферических нервов на верхних и нижних конечностях и показателями ЭЭГ могут свидетельствовать о нарушении регуляторных функций ЦНС, проявляющихся в расстройстве гомеостатических механизмов ретикулярной формации.

Исследования биоэлектрической активности головного мозга животных в эксперименте показали, что при воздействии шума и вибрации наибольшие изменения на ЭЭГ в виде нарастания медленноволновой активности возникают уже после 15-дневного воздействия, сохраняются после 1 и 2 месяцев воздействия (исследования выполнены совместно с к.м.н. Е.В. Катамановой). Через 4 месяца воздействия у животных опытных групп наблюдается диффузное перераспределение биоэлектрической активности дельта- и тета-диапазона с одновременным нарастанием быстрых волн альфа- и бета-диапазона, что, вероятно, связано с вовлечением в патологический процесс верхнестебельных структур, заинтересованности нижних отделов ствола головного мозга, ретикулярной формации, что может быть немаловажным звеном патогенеза развития профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов.

Данные ЭНМГ-обследования, полученные в эксперименте, свидетельствуют об отсутствии изменений между показателями животных опытных и контрольных групп при воздействии вибрации, шума в течение 15 дней. В дальнейшем, на остальных этапах эксперимента наблюдалось статистически значимое возрастание длительности М-ответа при воздействии вибрации, снижение амплитуды мышечного ответа и увеличение времени латентного периода — при воздействии как вибрации, так и шума (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о протекании демиелинизирующих и аксонально-демиелинизирующих изменений в нервном стволе, соответствующих аксональному поражению периферической нервной системы. Выявленные нарушения в состоянии периферической нервной системы у животных, подвергавшихся воздействию физических факторов (вибрация, шум), в дальнейшем не только сохраняются, но и усугубляются.

Регистрация ВП соматосенсорной зоны коры головного мозга белых крыс в ответ на воздействие физических факторов показала статистически достоверное возрастание латентности коркового компонента (табл. 3).

Следует отметить, что при воздействии вибрации латентность пика у опытных животных

Таблица 2

Данные ЭНМГ-обследования у лабораторных животных, подвергавшихся воздействию вибрации и шума

Группа	Электронейромиографические показатели					
	Длительность М-ответа (мс)		Амплитуда М-отв. (мВ)		Латентный период (мс)	
	вибрация	шум	вибрация	шум	вибрация	шум
Воздействие 15 дней						
Опыт	4,87 ± 0,64	4,03 ± 0,60	3,30 ± 0,32	4,24 ± 0,33* ^Λ #	2,52 ± 0,20* ^Λ	1,80 ± 0,29
Контроль	4,18 ± 0,28	4,62 ± 0,62	4,11 ± 0,60	4,24 ± 1,55	2,15 ± 0,19	1,72 ± 0,25
Воздействие 1 месяца						
Опыт	6,88 ± 0,85*	3,11 ± 0,40	2,89 ± 0,37	2,50 ± 0,40*	5,09 ± 0,74* ^Λ *	2,45 ± 0,45*
Контроль	4,18 ± 0,28*	4,62 ± 0,62	4,11 ± 0,60	4,24 ± 1,55	2,15 ± 0,19*	1,72 ± 0,25*
Воздействие 2 месяца						
Опыт	5,81 ± 0,87	3,63 ± 0,45	3,38 ± 0,86	1,89 ± 0,37* ^Λ	3,8 ± 0,46* ^Λ	2,27 ± 0,25*
Контроль	3,91 ± 0,38	3,15 ± 0,53	2,96 ± 0,40	3,43 ± 0,34*	1,17 ± 0,18	1,62 ± 0,19*
Воздействие 4 месяца						
Опыт	–	3,53 ± 0,38	–	2,56 ± 0,38* ^Λ #	–	2,23 ± 0,28*
Контроль	–	3,15 ± 0,53	–	3,43 ± 0,34*	–	1,62 ± 0,19*

Примечание: * – различия между показателями опытных и контрольных групп достоверны ($p < 0,05$); ^Λ; # – различия между показателями животных опытных групп на различных этапах эксперимента достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Данные регистрации вызванных потенциалов (латентность пика, мс) соматосенсорной зоны коры экспериментальных животных

Группы	Время воздействия фактора				
	15 дней		1 месяц		2 месяца
	вибрация	шум	вибрация	шум	вибрация
Опыт	12,97 ± 0,54* ^Λ	16,65 ± 1,07*	14,00 ± 0,94*	15,92 ± 0,92*	22,6 ± 1,12* ^Λ
Контроль	12,08 ± 0,84	11,48 ± 0,69*	12,08 ± 0,84	10,60 ± 0,38*	12,85 ± 0,86*

Примечание: * – различия между показателями опытных и контрольных групп достоверны ($p < 0,05$); ^Λ – различия между показателями животных опытных групп на различных этапах эксперимента достоверны ($p < 0,05$).

наблюдается через 1 месяц воздействия фактора, в то время как у животных, подвергавшихся воздействию шума, эти изменения отмечаются уже после 15-дневного воздействия фактора. Таким образом, анализ биоэлектрической активности нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга свидетельствует о замедлении процессов первичной корковой активации нейронов головного мозга экспериментальных животных.

Ранее нами было показано, что у работающих в контакте с неблагоприятными факторами физической природы (практически здоровые рабочие, больные ВБ и НСТ) в динамике психоэмоциональное состояние не только не улучшается, но и происходит его ухудшение, а выявленные при первичном обследовании его особенности (ипохондрическая сосредоточенность на состоянии здоровья, дизадаптация, тревожность, депрессивные тенденции) являются «хроническим состоянием». При этом наличие профессионального заболевания или развивающегося нарушения в состоянии здоровья работающих, вызванные воздействием неблагоприятных условий труда, в совокупности с психологическими проблемами могут являть-

ся основой для формирования так называемого «замкнутого круга», суть которого заключается в том, что изменения в организме, возникшие в связи с нарушением здоровья, могут самостоятельно вызывать психопатологические реакции (невротические, депрессивные), которые в свою очередь могут являться причиной дальнейших соматических нарушений (Панков В.А. с соавт., 2006, 2008; Кулешова М.В. с соавт., 2009).

При исследовании поведенческой активности животных опытных и контрольных групп перед началом эксперимента достоверных различий не выявлено. В то же время сравнительный анализ показал следующее. Суммарное количество актов в группах опытных животных как при минимальном, так и при максимальном времени воздействия вибрации выше, чем у животных контрольных групп, что свидетельствует о возрастании уровня возбужденного состояния, проявляющегося в повышении общей двигательной активности, неспецифической активации поведения у крыс опытных групп. Следует отметить, что суммарное количество актов в группах опытных животных, подвергавшихся воздействию шума ниже, чем у

животных контрольных групп, что указывает на снижение общей двигательной активности.

Показатели вертикальной («вертикальная стойка», «стойка с упором») и горизонтальной двигательной активности («локомоция») у животных, подвергавшихся воздействию вибрации, значительно повышаются и сохраняются после 1 месяца воздействия, что может свидетельствовать о наличии двигательного возбуждения.

У животных опытных групп, подвергавшихся воздействию физических факторов в течение 15 дней и 1 месяца, наблюдалось незначительное увеличение количества груминга, который рассматривается как неспецифический показатель уровня эмоциональности. Выявленная стрессорная активация груминга у экспериментальных животных, возможно, связана с адаптивной необходимостью снизить уровень возбуждения, вызванного у животных под действием стрессора. Снижение количества этого акта у животных после 2 месяцев воздействия неблагоприятных факторов можно рассматривать как их негативное влияние на эмоциональную сферу животных. Кроме этого, у животных опытных групп отмечается с одной стороны снижение количества акта «сидит» в зависимости от длительности воздействия физических факторов, с другой стороны, количественные характеристики этого акта у опытных животных выше, чем у животных контрольных групп, что может указывать на эмоциональную фрустрированность и ее нарастание с увеличением длительности воздействия вибрации и шума.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническое воздействие физических факторов (в эксперименте на животных) приводит к неспецифической активации поведения, на фоне чего возрастает уровень возбужденного состояния, снижается исследовательский компонент поведения, эмоциональная активность животных, повышается тревожность.

Таким образом, полученные результаты исследований раскрывают и дополняют отдельные звенья концепции «сенсорного конфликта» как ключевого звена в патогенезе профессиональных заболеваний от воздействия физических факторов. Установлено, что при действии на организм физических факторов происходят изменения в периферической нервной системе, которые проявляются в снижении болевой, вибрационной чувствительности, уменьшении поля чувствительности, что подтверждается данными сенсометрии, замедлением скорости проведения импульса по данным ЭНМГ, нарушается проведение импульса на всем протяжении соматосенсорного пути от периферического (на уровне волокон плечевого сплетения) до корковых отделов головного мозга по данным исследования ССВП, одновременно происходят изменения в ЦНС, которые были выявлены при помощи ЭЭГ с регистрацией ДСВП, для которых характерна низкоамплитудная ЭЭГ, локализация очаговых изменений в височных отведениях справа, дисфункция верхнестебельных структур голов-

ного мозга, наличие межполушарной асимметрии по α -диапазону в височных отведениях справа, нехарактерность асимметрии по латентности и амплитуде при регистрации ДСВП. В результате такого действия физических факторов на организм происходит рассогласование корково-подкорковых взаимосвязей, что ведет к формированию очагов застойного возбуждения, в том числе и в спинном мозге, повышается тормозное влияние ствола мозга и уменьшается сенсорный вход, что в свою очередь приводит к изменению в периферической нервной системе. Выявленные особенности психоэмоционального статуса работающих (ипохондрическая сосредоточенность на состоянии здоровья, дезадаптация, тревожность, депрессивные тенденции) и поведенческой активности у животных (возбуждение, тревожность, снижение активности, эмоциональности) свидетельствуют о негативном влиянии физических факторов и во многом обуславливают формирование «замкнутого круга», способствующего дальнейшему ухудшению состояния здоровья и приводящего к длительному и стойкому течению профессиональных заболеваний.

Дальнейшие исследования по проблеме направлены на раскрытие механизмов формирования патоморфологических изменений в органах и тканях при воздействии физических факторов и установление взаимообусловленности нарушений в состоянии функциональных систем организма с развивающимися патоморфологическими изменениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. Профессиональные болезни. — М.: Медицина, 1988. — С. 125 — 144.
2. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электроэнцефалография: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1986. — 368 с.
3. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 624 с.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1991. — 345 с.
5. Измеров Н.Ф. Руководство по профессиональным заболеваниям. — М., 1996. — Т. 2. — С. 141 — 161.
6. Клиника вибрационной болезни / Э.А. Дрогичина, Н.Н. Малинская, Н.Б. Метлина [и др.] // Вибрация на производстве. — М.: Медицина, 1971. — С. 122 — 159.
7. Летавет А.А., Дрогичина Э.А. Вибрация на производстве. — М.: Медицина, 1971. — 243 с.
8. Общие закономерности формирования неспецифических патогенетических механизмов при воздействии на организм физических факторов производственной среды / В.С. Рукавишников, В.А. Панков, О.А. Лахман, Г.М. Бодиенкова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2001. — № 2. — С. 79 — 85.

9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. — М., 2003. — 305 с.

10. Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: рук-во для врачей. — СПб.: Политехника, 1996. — 320 с.

11. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. — М.: Техлит, 1996. — 247 с.

12. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб., 2002. — 266 с.

13. Bovenzi M. Vibration-induced white finger and cold response of digital arterial vessels in occupational groups with various patterns of exposure to hand — transmitted vibration // Scand. J. Work, Envir. Health. — 1998. — Vol. 24, N 2. — P. 138 — 144.

Сведения об авторах

Панков Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-40-90; e-mail: pankov1212@mail.ru)

Рукавишников Виктор Степанович — член-корр. РАМН, профессор, директор Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; e-mail: rvs_2010@mail.ru)

Картапольцева Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-невролог клиники профзаболеваний Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-47; e-mail: knvspi@mail.ru)

Кулешова Марина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории медицины труда Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-52; e-mail: mvk789@yandex.ru)

Русанова Дина Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинических исследований Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12а мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-54; e-mail: imt@irmail.ru)

Е.Н. Плахотина, С.Г. Решетников, В.В. Соловьев

БЕЗОПАСНОСТЬ НЕЙРООКСИАЛЬНЫХ БЛОКАД ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ У ПАЦИЕНТОК С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 7» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)**

Для оценки течения рассеянного склероза после кесарева сечения в условиях нейрооаксиальных блокад с использованием современных местных анестетиков проведено проспективное исследование, включающее этапное клиничко-лабораторное и специализированное неврологическое обследование в течение 12 месяцев после операции. Под наблюдением находились 17 пациенток в возрасте от 26 до 30 лет, страдающих рассеянным склерозом. Показано, что нейрооаксиальные методы анестезии с использованием современных местных анестетиков при оперативном родоразрешении не ухудшают прогноза основного заболевания.

Ключевые слова: кесарево сечение, рассеянный склероз, нейрооаксиальные методы анестезии

SAFETY OF NEUROAXIAL BLOCKADES AT SURGICAL DELIVERY IN PATIENTS WITH DISSEMINATED SCLEROSIS**E.N. Plakhotina, S.G. Reshetnikov, V.V. Solovyov****Municipal Clinical Hospital № 7, Moscow**

We realized prospective study, including staging clinicolaboratory and specialized neurological research during 12 months after the operation, to estimate the course of disseminated sclerosis after Cesarean section at the neuroaxial blockades with use of modern local anesthetics. We observed 17 patients of 26–30 years with disseminated sclerosis. It is showed that neuroaxial anesthesia techniques with modern local anesthetics at the operative delivery don't worsen the prognosis of underlying disease.

Key words: Cesarean section, disseminated sclerosis, neuroaxial methods of anesthesia

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. В мире насчитывается около 2 миллионов больных рассеянным склерозом, в России — более 200 тысяч. Как многие аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз чаще встречается у женщин детородного возраста [3, 9]. В последние годы наблюдается увеличение числа беременных, страдающих рассеянным склерозом. Это связано не только с истинным ростом заболеваемости, но и с повышением качества диагностики, улучшением медико-социальной адаптации и расширением возможностей терапии. Кроме того, исследования последних лет показали, что рассеянный склероз не оказывает негативного влияния на течение беременности и родов: частота бесплодия, невынашиваемости беременности, а также вероятность токсикозов и осложнений в родах при данном заболевании достоверно не отличается от общей популяции [1, 2]. Сформировалось мнение, что беременность не только не является фактором риска развития рассеянного склероза, но и оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания [1, 8]. Так, частота заболеваемости рассеянным склерозом у бездетных женщин в 2,5 раза выше, чем у женщин, имеющих 2 и более детей [12]. Кроме того, рассеянный склероз реже приобретает прогрессивное течение после беременности по сравнению с нерожавшими женщинами. Тяжелая

инвалидизация у женщин с рассеянным склерозом, перенесших беременность, наступает через более длительный срок [1, 6].

Вопрос родоразрешения у беременных с рассеянным склерозом решается, как правило, в пользу кесарева сечения. Относительно выбора метода обезболивания до настоящего времени единой тактики не выработано. Традиционно сложилось мнение, что регионарные методы анестезии у пациенток с уже существующими заболеваниями центральной нервной системы относительно противопоказаны из-за вероятности ухудшения течения заболевания [4, 5]. Теоретически отсутствие защитной оболочки в очагах демиелинизации может сделать спинной мозг более восприимчивым к возможному нейротоксическому действию местных анестетиков [13]. В пользу этого предположения свидетельствует факт зависимости нейротоксичности местных анестетиков от их концентрации [7, 11]. В немногочисленных исследованиях, посвященных данной проблеме, не было получено убедительных данных ни против использования регионарных методов, ни в их пользу [4, 5, 10, 13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки течения основного заболевания после оперативного родоразрешения в условиях нейрооаксиальных блокад проведено проспективное исследование с участием 17 пациенток (первородящие — 13, повторнородящие — 4), страдающих рассеянным склерозом, оперированных в период

2010 – 2011 гг. Возраст пациенток составил 27 (26; 30) лет. Субарахноидальная анестезия с использованием *S. Marcaini (bupivacaini) spinal heavy 0,5 %* в дозе, не превышающей 15 мг, была проведена 12 пациенткам. В послеоперационном периоде эти пациентки получали плановое комбинированное обезболивание нестероидными противовоспалительными препаратами и синтетическими опиоидными анальгетиками. Остальные 5 пациенток оперированы в условиях комбинированной спиноэпидуральной анестезии с использованием *S. Marcaini (bupivacaine) spinal heavy 0,5 %* для субарахноидального введения на интраоперационном этапе. Для послеоперационного обезболивания применялась комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и продленной эпидуральной инфузии *S. Naropini (ropivacaini) 0,2 %*. Продолжительность эпидуральной инфузии наропина в раннем послеоперационном периоде составила 16 (12; 18) часов, количество введенного анестетика – 110 (80; 120) мг.

Все пациентки в предоперационном периоде и на 7-е сутки после операции консультированы неврологом. Этапное неврологическое обследование через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного родоразрешения добровольно прошли только 12 пациенток. В те же сроки было проведено анонимное анкетирование всех 17 пациенток, участвовавших в исследовании.

Для оценки выраженности системной воспалительной реакции и эффективности восполнения периоперационной кровопотери, исключения дополнительных факторов, способных активировать течение рассеянного склероза, выполнен мониторинг клинических анализов крови в раннем послеоперационном периоде.

Результаты исследований представлены в виде медианы (Me) и персентилей (P25 и P75). Для межгрупповых сравнений применены критерии Фридмана, Вилкоксона. При описании качественных признаков использованы относительные частоты и доверительные интервалы (ДИ) относительных частот. Полученные данные проанализированы с использованием ППП Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Неврологическое обследование в предоперационном периоде позволило квалифицировать течение основного заболевания как хроническое, без

отрицательной динамики в неврологических симптомах за последние 6 месяцев у всех пациенток. На этапе анестезии и в раннем послеоперационном периоде не было зарегистрировано каких-либо серьезных осложнений. Объем кровопотери на интраоперационном этапе составил 600,0 (500,0; 650,0). Выявленные значимые изменения основных лабораторных показателей в периоперационном периоде не выходили за пределы допустимых величин и не имели клинического значения (табл. 1).

Под наблюдением у невролога в послеродовом периоде находились 12 из 17 пациенток. Все они в плановом порядке получали после родов иммуносупрессивную терапию при подавлении лактации. Схемы профилактики и дозировки препаратов подбирались индивидуально неврологом. Ни у одной из пациенток, получавших профилактическое лечение и наблюдавшихся у невролога, не выявлено обострения заболевания на протяжении 12 месяцев наблюдения.

В течение 3 месяцев послеоперационного периода по результатам опроса не было отмечено ухудшения течения рассеянного склероза и у пациенток, отказавшихся проходить регулярное обследование у невролога и не получавших профилактическое лечение. Через 6 месяцев после родоразрешения у одной из пациенток этой группы появились симптомы, свидетельствующие об активизации основного заболевания: ухудшение зрения, головокружение, атаксия. После этого пациентка обратилась за специализированной помощью. Однако, несмотря на проводимое лечение и достигнутую кратковременную ремиссию, через 12 месяцев после родоразрешения отмечено дальнейшее ухудшение состояния пациентки с нарастанием неврологического дефицита, присоединением расстройств функции тазовых органов и активизацией демиелинизирующего процесса по данным МРТ. Еще у одной пациентки, не наблюдавшейся у невролога и не получавшей профилактического лечения, обострение заболевания началось через 10 месяцев после оперативного родоразрешения: появилась мышечная слабость в нижних конечностях, атаксия, при обследовании выявлены новые очаги демиелинизации. При опросе через 12 месяцев у этой пациентки отмечена положительная динамика на фоне проведенной терапии.

Таким образом, по результатам проведенного исследования относительная частота обострения

Таблица 1

Основные лабораторные показатели в периоперационном периоде

Показатель	Этап исследования				P Freidman ANOVA
	До операции	После операции	I сутки	III сутки	
Гемоглобин, г/л	123 (116; 129)	124 (120,5; 125)	114 (112; 116,7)*	117 (106,5; 120)	0,031
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3 (4,2; 4,7)	4,5 (4,3; 4,6)	4,1 (4,1; 4,2)	4,1 (3,5; 4,3)	0,076
Тромбоциты, $10^9/л$	232 (211; 233)	188 (181; 215)*	220,5 (189,8; 293)	239 (232,8; 272)	0,028
Лейкоциты, $10^9/л$	9,7 (9,6; 10,0)	15,3 (13,1; 17,9)*	12,3 (11,7; 14,5)*	8,6 (8,3; 10,7)	0,039

Примечание: * – $p < 0,05$ (Wilcoxon matched pairs test).

рассеянного склероза при оперативном родоразрешении в условиях нейроаксиальных блокад составила: через 7 суток и 3 месяца после родов — 0 при 95% ДИ [0,00; 0,195]; через 6 месяцев после родов — 0,06 при 95% ДИ [0,001; 0,287] и через 12 месяцев — 0,12 при 95% ДИ [0,015; 0,364], что значительно ниже публикуемых данных: от 0,3 до 0,71 в год после родов независимо от способа родоразрешения и анестезии [1, 12]. Беременность, возможно, в результате иммуносупрессивного эффекта, оказывает благоприятное влияние на течение рассеянного склероза. По данным литературы, обострения во время беременности наблюдаются лишь у 3–10 % пациенток, чаще — в 1-м триместре, и характеризуются мягким, непродолжительным течением, как правило, с полным регрессом неврологической симптоматики. После родов риск развития обострения значительно повышается. Ряд авторов отмечают ухудшение течения заболевания с появлением новой неврологической симптоматики и активацией демиелинизирующего процесса — по данным МРТ у 30–70 % женщин, при этом 85 % из них приходится на первые 3 месяца послеродового периода [1, 2]. В нашем исследовании пик обострения рассеянного склероза после оперативного родоразрешения наблюдался во втором полугодии после родов. Учитывая, что обострение заболевания произошло у 2 из 5 пациенток, которые не наблюдались у невролога в послеродовом периоде и не получали профилактического лечения, логично в данном случае связать ухудшение течения заболевания с отсутствием профилактики в послеродовом периоде, а не с видом анестезиологического пособия.

ВЫВОДЫ

1. Нейроаксиальная анестезия с использованием современных местных анестетиков при оперативном родоразрешении пациенток со стабильным течением рассеянного склероза не ухудшают прогноза заболевания на течение года после операции.
2. Одним из факторов, способствующих обострению заболевания, является отсутствие профилактической иммуносупрессивной терапии в послеродовом периоде.
3. Для выявления всех возможных факторов, способствующих обострению рассеянного склероза после родоразрешения и подтверждения безопасности нейроаксиальных блокад, необходимы дальнейшие, более обширные и продолжительные исследования.

Сведения об авторах

Плахотина Елена Николаевна — доктор медицинских наук (115446, г. Москва, Коломенский пр-д, 4; тел.: 8 (499) 782-33-19; e-mail: enp2004@inbox.ru)

Решетников Станислав Георгиевич — заведующий отделением анестезиологии и реанимации с ПРИТ родильного дома ГКБ № 7 (115446, г. Москва, Коломенский пр-д, 4; тел.: 8 (499) 782-33-19)

Соловьев Виталий Викторович — кандидат медицинских наук (115446, г. Москва, Коломенский пр-д, 4; тел.: 8 (499) 782-33-19)

ЛИТЕРАТУРА

1. Рассеянный склероз и беременность / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова, А.В. Переседова [и др.] // Медико-социальные аспекты рассеянного склероза. — СПб., 2001. — С. 35–36.
2. Сравнительный анализ клинических и нейрофизиологических показателей у пациентов с рассеянным склерозом и острой демиелинизирующей полинейропатией / В.В. Никитина, А.А. Скоромец, И.М. Барбас [и др.] // Ж. неврол. и псих. — 2004. — Вып. 104, № 3. — С. 52–54.
3. Alonso A., Hernan M.A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review // Neurology. — 2008. — Vol. 71 (2). — P. 129–135.
4. Anesthesia for the obstetric patient with multiple sclerosis / A.M. Bader, C.O. Hunt, S. Datta [et al.] // J. Clin. Anesth. — 1988. — Vol. 1. — P. 21–24.
5. Bamford C., Sibley W., Laguna J. Anesthesia in multiple sclerosis // Can. J. Neurol. Sci. — 1978. — Vol. 5. — P. 41–44.
6. Birk K., Rudick R. Pregnancy and multiple sclerosis // Arch. Neurol. — 1986. — Vol. 43. — P. 719–726.
7. Epinephrine increases the neurotoxic potential of intrathecally administered lidocaine in the rat / K. Hashimoto, K.F. Hampl, Y. Nakamura [et al.] // Anesthesiology. — 2001. — Vol. 94. — P. 876–881.
8. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis / L.G. Annette, M.H. Stella, G. Rohit [et al.] // Arch. Neurol. — 2009. — Vol. 8. — P. 958–963.
9. Kurtzke J.F. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection // Clin. Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 6 (4). — P. 382–427.
10. Multidisciplinary approach in the management of pregnant women with multiple sclerosis / M. Khare, S. Francis, A. May [et al.] // Obstetric Anaesthesia, Abstract book. — Versailles, 2004. — P. 12–23.
11. Myers R.R., Heckman H.M. Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine // Anesthesiology. — 1989. — Vol. 71. — P. 757–762.
12. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group / C. Confavreux, M. Hutchinson, M.M. Hours [et al.] // Neurol. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 9. P. 285–291.
13. Warren T.M., Datta S., Ostheimer G.W. Lumbar epidural anesthesia in a patient with multiple sclerosis // Anesth. Analg. — 1982. — Vol. 61. — P. 1022–1023.

Н.В. Семенова

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ
БЕСПЛОДИЕМ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

В работе представлены результаты корреляционного анализа между показателями процессов перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ — АОЗ) и уровнем гормонов у 30 фертильных женщин и 71 пациентки с эндокринным бесплодием. Пациентки с бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от формы заболевания: с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), с гипергонадотропным гипогонадизмом, с надпочечниковой гиперандрогенией и с гиперпролактинемией. В ходе корреляционного анализа установлено изменение структуры взаимоотношений между гормонально-метаболическими показателями у пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: пероксидация липидов, антиоксидантный статус, эндокринное бесплодие, корреляционные связи

**FUNCTIONAL RELATIONSHIPS BETWEEN INDICATORS OF HORMONE-METABOLIC
PROCESSES IN WOMEN WITH ENDOCRINE STERILITY**

N.V. Semenova

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

The article presents the results of correlation analysis between the indices of lipid peroxidation — antioxidant defense (LPO — AOD) and the level of hormones in 30 fertile women and 71 patient with endocrine sterility. Patients with infertility were divided into 4 groups depending on the form of the disease: with polycystic ovary syndrome (PCOS), with hypergonadotrophic hypogonadism, with adrenal hyperandrogenism, with hyperprolactinemia. In the correlation analysis the changes in the structure of relationships between the hormonal and metabolic parameters in patients with infertility were determined.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant status, endocrine infertility, correlations

В настоящее время исследование процессов свободнорадикального окисления представляет большой интерес при изучении патогенетических механизмов различных нейроэндокринных заболеваний [3, 7, 8, 9]. Одним из таких заболеваний является эндокринное бесплодие, доля которого в структуре бесплодного брака составляет 25–40 % [2]. В литературе имеются данные о функциональном состоянии процессов перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ — АОЗ) при различных формах женского эндокринного бесплодия [1, 4, 5, 6]. Вместе с тем до сих пор недостаточно четко определено, в каких функциональных взаимоотношениях находятся гипоталамико-гипофизарно-гонадалярно-надпочечниковая система и процессы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты у женщин с эндокринным бесплодием. Это определило **цель** данной работы, заключающуюся в установлении характера изменений структуры корреляционных взаимосвязей между показателями гормональной системы и процессов ПОЛ — АОЗ у женщин с различными формами эндокринного бесплодия.

МЕТОДИКА

Обследована 101 женщина репродуктивного возраста. Группу сравнения (1-я группа) составили 30 фертильных женщин. Средний возраст женщин — $22 \pm 1,2$ года. В основную группу вошли жен-

щины с эндокринным бесплодием (71 пациентка; средний возраст — $30 \pm 2,1$ лет). Пациентки с эндокринным бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от формы заболевания: с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) ($n = 18$); с гипергонадотропным гипогонадизмом ($n = 12$); с надпочечниковой гиперандрогенией ($n = 22$); с гиперпролактинемией ($n = 19$). По длительности бесплодия группы были сопоставимы между собой. Исследования на здоровых испытуемых выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.). Всем женщинам проводилось анкетирование с учетом анамнестических данных, общеклиническое, гинекологическое и лабораторное исследования. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. На спектрофлуорофотометре Shimadzu RT = 5000 (Япония) измеряли содержание малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987); измерение активности супероксиддисмутазы (СОД; усл. ед.) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972); определение концентраций α -токоферола и ретинола (мкмоль/л) методом Р.Ч. Черняускене с

соавт. (1984); уровни восстановленного и окисленного глутатиона (GSH, GSSG, мкмоль/л) методом P.Y. Hissin, R. Hilf (1976). Содержание субстратов с сопряженными двойными связями (Дв. св.; усл. ед.), диеновых конъюгатов (ДК; мкмоль/л), кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ; усл. ед.) регистрировали по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989). Оценку общей антиокислительной активности крови (АОА; усл. ед.) проводили по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Определение аскорбиновой кислоты (мкмоль/л) проводили колориметрическим методом (Портяная Н.И. с соавт., 1990).

Определение концентраций пролактина (ПРЛ, мЕД/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ, мЕД/мл), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мЕД/мл) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов ООО «Диас» (Россия) и анализатора «Иммунотест». Иммуноферментным методом с использованием анализатора «Cobos» проводилось определение уровней кортизола (Корт; нмоль/л), тестостерона

(Тс; нмоль/л) (наборы «Алкор Био», Россия), 17-ОН-прогестерона (нмоль/л), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С; мкмоль/л) (наборы «DRG ELISAS», USA).

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах здоровых женщин и пациенток с разными формами эндокринного бесплодия был проведен корреляционный анализ, реализованный в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали наличие в группе контроля 4 статистически значимых корреляционных связей (1 отрицательную и 3 положительных) между показателями процессов ПОЛ – АОЗ и уровнем гормонов (табл. 1).

Таблица 1
Корреляционные взаимосвязи между показателями гипофизарно-гонадальной-надпочечниковой системы и ПОЛ – АОЗ у женщин контрольной группы и пациенток с разными формами эндокринного бесплодия

Корреляционная связь	Контроль	Бесплодие			
		СПКЯ	Гипергонадотропный гипогонадизм	Надпочечниковая гиперандрогения	Гиперпролактинемия
Дв. св. – ДК	+0,77	+0,69	+0,82	–	+0,84
Дв. св. – КД-СТ	+0,57	–	–	–	+0,56
ДК – КД-СТ	+0,67	–	+0,62	+0,65	+0,65
МДА – ФСГ	-0,63	–	–	–	–
Дв. св. – Корт	–	+0,76	–	–	–
α-ток. – ДК	–	+0,56	–	–	–
α-ток. – КД-СТ	–	+0,70	–	–	–
α-ток. – GSSG	–	+0,53	–	–	–
α-ток. – ПРЛ	–	+0,55	–	–	–
α-ток. – ФСГ	–	+0,53	–	–	–
КД-СТ – GSH	–	+0,55	–	–	–
GSSG – ретинол	–	+0,52	–	–	–
GSSG – ПРЛ	–	+0,60	–	–	–
ДК – ретинол	–	–	+0,65	–	–
Ретинол – ДГЭАС	–	–	-0,64	–	–
GSH – Корт	–	–	-0,63	–	–
СОД – 17-ОН	–	–	-0,66	–	–
АОА – 17-ОН	–	–	-0,69	–	–
КД-СТ – МДА	–	–	–	+0,63	–
Дв.Св. – GSSG	–	–	–	+0,54	–
GSSG – ФСГ	–	–	–	-0,61	–
СОД – Тс	–	–	–	+0,50	–
КД-СТ – ФСГ	–	–	–	–	+0,56
GSSG – 17-ОН	–	–	–	–	+0,56
СОД - GSSG	–	–	–	–	+0,59

Положительные корреляционные связи между Дв. св. — ДК ($r = +0,77$; $p < 0,001$), ДК — КД-СТ ($r = +0,67$; $p < 0,001$) и Дв. св. — КД-СТ ($r = +0,57$; $p < 0,001$) представляются логичными и свидетельствуют об этапности процессов липопероксидации. Учитывая, что забор крови в нашем исследовании проводился в фолликулиновую фазу менструального цикла, когда под влиянием повышенной концентрации ФСГ происходит рост фолликулов, можно предположить в этот период снижение содержания высокотоксичного продукта ПОЛ — МДА. Это подтверждается обратной корреляционной связью между ФСГ и МДА ($r = -0,63$; $p < 0,001$).

Иначе выглядят функциональные взаимосвязи в группах бесплодных женщин. Так, в группе бесплодных пациенток с СПКЯ выявлено сохранение только одной корреляционной связи, установленной в группе контроля — между Дв. св. и ДК ($r = +0,69$; $p < 0,001$). При этом появляются 9 новых корреляций положительного характера. Наибольшее количество связей в данной группе больных женщин имеет α -токоферол. Это позволяет полагать, что у пациенток с СПКЯ данный антиоксидант является ведущим в общей системе АОЗ. Прямые связи α -токоферола с ФСГ ($r = +0,53$; $p < 0,025$) и Прл ($r = +0,55$; $p < 0,017$) могут указывать на участие этого витамина в регуляции секреции гормонов аденогипофиза; с продуктами липопероксидации — ДК ($r = +0,56$; $p < 0,015$) и КД-СТ ($r = +0,70$; $p < 0,001$) и окисленной формой глутатиона ($r = +0,53$; $p < 0,025$) — свидетельствуют о дисбалансе в системе ПОЛ — АОЗ.

В группе бесплодных женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом сохраняются связи между Дв. св. — ДК ($r = +0,82$; $p < 0,001$) и ДК — КД-СТ ($r = +0,62$; $p < 0,03$), характерные для группы контроля, однако при этом появляются 9 новых корреляционных связей как прямой, так и обратной направленности. Здесь отмечаются отрицательные корреляционные взаимосвязи между компонентами АОЗ и показателями эндокринной системы: АОА — 17-ОН-прогестерон ($r = -0,69$; $p < 0,012$), СОД — 17-ОН-прогестерон ($r = -0,66$; $p < 0,019$), ретинол — ДГЭА ($r = -0,64$; $p < 0,026$) и GSH — кортизол ($r = -0,63$; $p < 0,027$). Прямая корреляция между ДК и ретинолом ($r = +0,65$; $p < 0,022$) предполагает прооксидантное действие последнего.

В группе бесплодных пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией так же, как и в группе контроля, выявлена положительная корреляционная связь между ДК и КД-СТ ($r = +0,65$; $p < 0,001$). При этом появляются 4 новых межсистемных взаимосвязи, из которых корреляция КД-СТ — МДА ($r = +0,63$; $p < 0,002$) является логичной. В условиях данной патологии тестостерон, вероятно, является прооксидантом. Увеличение его концентрации в сыворотке крови сопровождается повышением активности СОД, на что указывает положительная связь между этими показателями ($r = +0,50$; $p < 0,018$). Отмечены также разнонаправленные связи GSSG с ФСГ ($r = -0,61$; $p < 0,002$) и Дв. св.

($r = +0,54$; $p < 0,010$). Последняя взаимосвязь свидетельствует о работе глутатионовой системы в ответ на активацию процессов ПОЛ, когда происходит расход GSH, и в ответ на это повышается уровень GSSG в сыворотке крови.

В группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией выявлено сохранение звена Дв. св. — ДК ($r = +0,84$; $p < 0,001$), ДК — КД-СТ ($r = +0,65$; $p < 0,003$) и Дв. св. — КД-СТ ($r = +0,56$; $p < 0,013$), характерного для группы контроля и появление 3 новых межсистемных взаимосвязей положительного характера. Корреляции между ФСГ и КД-СТ ($r = +0,56$; $p < 0,012$) и 17-ОН-прогестерон — аскорбат ($r = +0,56$; $p < 0,013$) свидетельствует о влиянии данных гормонов на систему ПОЛ — АОЗ. СОД и система глутатиона выполняют одновременное антиоксидантное действие, на что указывает взаимосвязь СОД — GSSG ($r = +0,59$; $p < 0,008$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группах пациенток с эндокринным бесплодием происходит потеря межсистемных взаимосвязей, характерных для группы контроля, и увеличение количества новых корреляционных связей преимущественно положительного характера за счет вовлечения системы АОЗ. Возникновение дополнительных корреляционных связей связано с формированием новой структуры взаимоотношений в результате влияния неблагоприятных факторов. Это свидетельствует о том, что в изменившихся условиях происходит поиск адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Магзумова Н.М., Иноятова Ф.Х. Процессы глутатионовой детоксикации у женщин, страдающих бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. Т. LI, Вып. 3. — С. 98 — 100.
2. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П. Эндокринное бесплодие у женщин // Гинекологическая эндокринология / под ред. В.Н. Серова. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 252 — 283.
3. Особенности свободнорадикального окисления липидов и гормонального статуса у женщин с гипоталамическим синдромом в различные возрастные периоды / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 4. — С. 51 — 56.
4. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Вып. 59 (4). — С. 57 — 60.
5. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова, В.А. Петрова, Н.В. Корнакова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, № 1. — С. 52 — 55.

6. Эндокринные формы бесплодия и окислительный стресс / Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина, Н.В. Корнакова [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2011. — С. 60—88.

7. Agarwal A., Allamaneni S.S. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction // *Reprod. Biomed. Online*. — 2004. — Vol. 9. — P. 338—347.

8. Oxidative stress and the ovary / H.R. Behrman, P.H. Kodaman, S.L. Preston [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2001. — Vol. 8. — P. 40—42.

9. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, N. Bukan, G. Ayvaz [et al.] // *Human Reproduction*. — 2005. — Vol. 20 (12). — P. 3333—3340.

Сведения об авторах

Семенова Наталья Викторовна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)

Е.А. Степанова¹, С.И. Колесников²НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (Иркутск)² ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В статье показана роль неблагоприятного течения беременности и родов у матерей девочек с дисплазией соединительной ткани в формировании патологии репродуктивной системы. Выявлены наиболее значимые факторы риска: угроза прерывания беременности, преэклампсия, преждевременные роды, установлены основные фенотипические признаки синдрома соединительнотканной дисплазии. У девочек с системной дисплазией соединительной ткани нарушения менструальной функции характеризовались ранним менархе, гипоменструальным синдромом, маточными кровотечениями пубертатного периода.

Ключевые слова: синдром дисплазии соединительной ткани, девочки-подростки, нарушения менструального цикла

MENSTRUAL FUNCTION DISORDERS IN ADOLESCENT GIRLS WITH DYSPLASIA
OF CONNECTIVE TISSUESЕ.А. Stepanova¹, S.I. Kolesnikov²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

The article shows the role of mothers' adverse pregnancy and birth in the formation of pathology of the reproductive system for the girls with connective tissue dysplasia. The most significant risk factors were revealed: the threat of premature termination of pregnancy, preeclampsia, preterm birth, and also basic phenotypic features of connective tissue dysplasia syndrome were determined. Menstrual function disorders in adolescent girls are characterized by early menarche, hypomenstrual syndrome, uterine bleeding of puberty.

Key words: dysplasia of connective tissues, adolescent girls, menstrual function disorders

ВВЕДЕНИЕ

Данные государственной статистики и многочисленные исследования свидетельствуют об ухудшении репродуктивного здоровья девушек [2, 3, 10].

Существует достоверная зависимость между состоянием соматического и репродуктивного здоровья девушек-подростков [8]. У соматически здоровых девушек частота гинекологических расстройств в 1,5 раза ниже, чем у девушек, имеющих экстрагенитальную патологию.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) относятся к системным нарушениям и рассматриваются как один из интегральных показателей здоровья детей и подростков [8]. Прослеживается отчетливая связь между нарушениями становления репродуктивной системы и дисплазией соединительной ткани, трофологической недостаточностью вследствие дефектов питания во время беременности и в период детства [7].

Среди нарушений менструальной функции ведущее место занимает гипоменструальный синдром и аменорея, что свидетельствует о глубоких отклонениях в репродуктивной системе [6, 14, 15].

Цель нашего исследования: изучить особенности менструальной функции у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани и разработать методы прогнозирования нарушений менструальной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач нами проведено обследование 181 девочки в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст — $15,02 \pm 0,11$ лет). Группы пациенток были сопоставимы по возрасту. Таким образом, средний возраст обследованных девушек соответствовал II фазе пубертата по Л.Г. Тумилевичу (1975) и IV — V стадии полового развития по J. Tanner (1969).

Исследования проводились в следующих группах:

I группа — 61 девочка с нарушенной менструальной функцией и клинически выраженными признаками системной дисплазии соединительной ткани;

II группа — 60 девочек с нарушенной менструальной функцией без фенотипических признаков системной дисплазии соединительной ткани;

III группа — 60 девочек с нормальной менструальной функцией, без фенотипических признаков системной дисплазии соединительной ткани.

Формирование групп проводили на основании клинических признаков системной дисплазии соединительной ткани (СДСТ). К внешним фенотипическим маркерам СДСТ относили особенности строения скелета и связочного аппарата, аномалии прикуса, гипермобильность суставов, миопию, сколиоз, плоскостопие, гиперэластичность кожи. К висцеральным проявлениям СДСТ относили аномалии развития сердечнососудистой системы,

мочевыделительной системы, билиарной системы, диагностированные при проведении ультразвукового исследования.

Клиническое наблюдение за девочками-подростками проводили с участием следующих специалистов: педиатра, эндокринолога, невролога, окулиста, ортопеда, нефролога, оториноларинголога, детского гинеколога. Соматическая патология у девочек-подростков устанавливалась после проведенного дополнительного обследования и заключения специалистов. Особенности течения беременности и родов матери выясняли путем ретроспективного анализа медицинской документации: индивидуальной карты беременной и родильницы, истории родов, истории развития новорожденных, истории развития ребенка (ф. 112-у), медицинских карт ребенка (ф. 026-у).

С целью изучения физического развития девушек-подростков проводилась клиническая антропометрия: измерение роста, массы тела с использованием стандартных измерительных приборов.

Уровень биологического развития девочек оценивали по половой формуле и возрасту менархе. При оценке степени полового созревания использовали методику Л.Г. Тумилович с соавт. (1975). О состоянии наружных и внутренних половых органов судили на основании гинекологического обследования и данных ультразвукового исследования органов малого таза. Гинекологическое обследование проводили путем бимануальной пальпации и ультразвукового исследования.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили в положении лежа на спине продольным и поперечным сканированием на многофункциональном ультразвуковом сканере MYLAB-20 с абдоминальным датчиком 3,5Мгц по общепринятой методике с предварительной подготовкой кишечника и наполненным мочевым пузырем.

Для определения основных гормональных показателей забор венозной крови проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 5–9-й день менструального цикла) или на фоне аменореи. В качестве материала для исследования использовалась сыворотка крови.

Статистический анализ был произведен с помощью известных статистических пакетов прикладных программ различными методами параметрической и непараметрической статистики. В работе были использованы непараметрические критерии: U-критерий Манна — Уитни, Z-критерий, критерий χ^2 . Применение многофакторного дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных позволило выявить ряд информативных показателей.

В работе с девушками-подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 года, с последним пересмотром в 2000 году. Обследование девушек-подростков

проводилось с согласия родителей, оформлялось информированное согласие родителей и самой девушки-подростка на включение в программу научного исследования. На каждую пациентку составлялась программа обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным большинства исследователей, репродуктивная система является одной из самых уязвимых систем организма, реагирующих на воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, вызывающих нарушения нормального функционирования репродуктивной системы женского организма [1]. Особое место среди факторов риска для репродуктивной системы занимает перинатальная патология [10].

По мнению ряда авторов, прослеживается отчетливая связь нарушений менструального цикла с врожденной неполноценностью соединительной ткани и трофологической недостаточностью вследствие дефектов питания матерей во время беременности и девочек в детском возрасте [7].

Нами установлено, что наиболее часто патологическое течение беременности имели матери девочек с нарушенной менструальной функцией и фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани. Так, угроза прерывания беременности у матерей из данной категории девочек-подростков составила 34 случая или 55,7 % ($p < 0,0001$). Во II и III группах угроза прерывания беременности составила по 6 случаев — по 10 %. Преэклампсия в течение беременности у матерей девушек I группы присутствовала в 15 случаях (24,6 %) при $p < 0,006$, во II группе — в 8 (13,3 %), в III группе — в 3 (5 %).

Наряду с отягощенной наследственностью и неблагоприятным пренатальным периодом на формирования ДСТ могут влиять натальные церебральные повреждения [9]. Патологическое течение родов (преждевременные роды, оперативные роды, родовая травма, асфиксия) чаще имели ($p < 0,05$) матери девочек с фенотипическими проявлениями ДСТ — 10 наблюдений (16,3 %).

Наши исследования показали, что у матерей девушек II и III группы, не имеющих фенотипические признаки системной дисплазии соединительной ткани, достоверных различий в течение беременности и родов не было установлено. Преждевременные роды составляли 5 % (3 случая) и 3,3 % (2 случая); рождение детей в асфиксии не было отмечено.

По данным Г.Н. Нечаевой с соавт. (2006), в период новорожденности у детей из семей с ДСТ чаще определяется низкая масса тела, отставание в росте, в 41,2 % случаев — черты гипопластического телосложения с пропорциональным отставанием от нормы всех параметров; чаще регистрируются диспропорции телосложения.

В наших наблюдениях у новорожденных девочек с фенотипическими признаками ДСТ в 16 случаев (26,2 %; $p < 0,001$) наблюдалось дисгармоничное физическое развитие. В группе с нарушенной менструальной функцией, но без признаков

ДСТ, мы наблюдали дисгармоничное физическое развитие в 6 случаях (10 %) и 1 случае (3,2 %) — в группе здоровых девушек.

Данные, полученные нами при обследовании физического развития девушек контрольной группы, совпадают с результатами исследований, проведенных у здоровых девушек О.М. Филькиной с соавт. (2004). Они выявили нормальное физическое развитие у 60,4–81,1 % современных девушек. Показатели роста, соответствующие возрастной норме, у здоровых девочек были зафиксированы в 45 случаях (75 %), выше нормы — в 12 случаях (20 %), ниже нормы — в 3 случаях (5 %). Из 100 % ($n = 61$) обследованных пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у 34,4 % (21 случай) длина тела была выше возрастной нормы, у 26,2 % (16 случаев) — ниже нормы, и лишь у 39,3 % (24 случая) — в пределах возрастной нормы. Во II группе девочек ($n = 60$) с нарушенной функцией репродуктивной системы, но без признаков ДСТ ростовые показатели были выше возрастной нормы в 11 случаях (18,3 %), меньше нормы — в 14 случаях (23,3 %), в пределах нормы — в 35 случаях (58,3 %).

Как известно, одним из важных анатомических параметров, влияющих на половое созревание, является дефицит массы тела [2]. Очень часто дефицит массы тела приводит к гипоменструальному синдрому [8]. В основной группе у девушек-подростков с системной ДСТ ($p < 0,001$) мы констатировали дефицит массы тела ($M \pm \sigma$) — $49,82 \pm 6,98$ кг. В двух остальных группах этот показатель практически не различался — соответственно, $54,68 \pm 9,27$ и $53,87 \pm 6,93$ кг — и соответствовал возрасту.

Коэффициент соотношения массы тела к длине, косвенно свидетельствующий о степени упитанности, также был наименьшим ($p < 0,04$) в группе с ДСТ — $19,12 \pm 2,4$. В норме этот показатель варьирует от 18,5 до 24,9. В группах сравнения и контроля достоверных различий мы не получили — $20,88 \pm 2,9$ и $19,99 \pm 2,2$ соответственно. Меньшая величина коэффициента отношения массы к длине тела, свидетельствующая о меньшей упитанности девушек этой возрастной группы, по-видимому, является тем неблагоприятным фоном, на котором развиваются отклонения в формирующемся функционировании репродуктивной системы [6].

Анализ структуры морфотипов показал, что наиболее распространенным морфотипом является нормоскелия: 41 (67,2 %) — в группе с ДСТ, 45 (75 %) — в группе сравнения; у здоровых девушек — 48 случаев (80 %). Результаты обследования девушек контрольной группы совпадают с данными, полученными Н.В. Кобозевой с соавт. (1988): у практически здоровых девушек-подростков нормальный морфотип (нормоскелия) выявлен в 79,2 %. Сравнительный анализ структуры морфотипов девочек в обследуемых группах показал, что процент девочек-нормостеников среди девушек с системной ДСТ значительно ниже, чем среди их сверстниц без

фенотипических признаков ДСТ, за счет большей распространенности других морфотипов. При исследовании было выявлено, что астенический тип телосложения (19 наблюдений) в основной группе встречается в 31,1 % случаев — у каждой третьей девочки ($p < 0,004$).

В нашем исследовании мы нашли подтверждение литературных данных о высокой частоте в популяции задержки полового развития, отставания темпов [7].

Среди 181 девочки-подростка мы обнаружили в 92 случаях (50,8 %) отставание темпов полового развития в возрастной категории от 15 до 17 лет. Основную долю данного патологического состояния мы наблюдали в группе подростков с фенотипическими признаками ДСТ — 41 случай (67,2 %; $p < 0,0001$), что подтверждает прогредиентное течение ДСТ [9]. В результате исследования самый низкий индекс полового развития был отмечен в основной группе — $8,13 \pm 0,17$ баллов ($p < 0,000001$). В группе сравнения также был достаточно низкий показатель полового развития, чем у здоровых сверстниц — $10,12 \pm 0,18$ баллов ($p < 0,04$), что соответствует литературным данным. Более половины девочек (59 %) из основной группы ($p < 0,00001$) имели гипозестрогенный фенотип. Не было выявлено различий в последовательности и характере развития признаков.

В некоторых работах было показано, что у девочек с системной дисплазией соединительной ткани раннее менархе (12,5 лет) встречается намного чаще, чем позднее [5]. В группе с фенотипическими признаками ДСТ и нарушенной менструальной функцией мы также наблюдали ($p < 0,0001$) раннее наступление первых менструаций (41 случай (67,2 %)) ($M \pm \sigma$) — $12,68 \pm 0,18$ лет, что значительно отличается от среднероссийского статистического показателя — 13,6 лет [6, 8]. В контрольной группе сроки наступления менархе равнялись ($M \pm \sigma$) $12,75 \pm 0,15$ годам. У 13,1 % (8 девочек) с ДСТ и 8,3 % (5 девочек) из группы сравнения месячные наступили старше 14,5 лет.

По данным большинства исследователей, внутри группы нарушений менструального цикла ювенильные кровотечения уступили свое ведущее место гипоменструальному синдрому и аменореям. Это обстоятельство свидетельствует о более серьезных, чем в прежние годы, функциональных отклонениях репродуктивной системы [7, 12]. Чаще всего пациентки основной группы (51 девочка — 83,6 %) и группы сравнения (52 девочки — 86,6 %) предъявляли жалобы на редкие, скудные, непродолжительные месячные.

По данным большинства исследователей, в структуре гинекологической заболеваемости частота пубертатных кровотечений колеблется от 10 до 37,5 [3, 13]. В основной группе маточные кровотечения пубертатного периода составили 16,3 % (10 случаев) и диагностировались достоверно чаще ($p < 0,04$), чем в группе клинического сравнения, однако у девочек с ДСТ вторичная аменорея встречалась в 2 раза чаще (16,3 % и 8,3 % соответственно).

В работе С.А. Левенец с соавт. (2006) мы нашли подтверждение наших наблюдений, что у большинства девочек-подростков из основной группы с ДСТ расстройства ритма месячных наступали после 2–4 лет регулярных менструальных циклов, в группе сравнения нарушения менструальной функции в большинстве случаев возникали уже с менархе ($p < 0,01$).

Переход к зрелому типу функционирования репродуктивной системы предполагает постепенное, от года к году, увеличение продукции гипофизом пролактина. В нашей работе мы наблюдали гипопролактинемия ($M \pm \sigma$) — $278,79 \pm 110,9$ мМЕ/мл — только у девочек с нарушенной менструальной функцией, не имеющих признаков ДСТ ($p < 0,04$) — в 64,3 % случаев. В основной группе гипопролактинемия отмечена в 50 % случаев. Характерным для больных основной группы являлась более выраженная гипозастроения ($M \pm \sigma$) — $54,23 \pm 47,89$ пг/мл ($p < 0,00001$).

Внешние фенотипические маркеры ДСТ достоверно чаще встречались в основной группе ($p < 0,0001$): нарушения строения позвоночника — 51–83,6 %, миопии — 32–52,5 %, плоскостопие — 35–57,4 %, в группе сравнения, соответственно, 15–25 %, 18–30 % и 10–16,7 %. Анализируя висцеральные проявления ДСТ, выявлены также достоверные различия. У девушек-подростков основной группы наблюдались маркеры ДСТ (вегетососудистая дистония — 62,3 %; аномалии сердечнососудистой системы — 68,9 %; аномалии билиарной системы — 77 %; аномалии мочевыделительной системы — 54 %). В группе сравнения эти признаки встречались в 2–3 раза реже (26,7 %, 30 % и 18,3 % соответственно). Пролапс митрального клапана (ПМК) относится к числу распространенных пороков сердца и наиболее изученных проявлений дисплазий соединительной ткани [4, 9]. Являясь проявлением генерализованного дефекта соединительной ткани, ПМК часто сочетается с другими диспластическими изменениями сердца. Из 181 девочки-подростка мы обнаружили при ультразвуковом исследовании сердца пролапс митрального клапана в 72 случаях (39,7 %). Частота встречаемости этого врожденного порока сердца в популяции варьирует, по данным разных авторов, от 40 до 65 %. В основной группе наличие ПМК было достоверно выше ($p < 0,0001$) — 42 случая (68,9 %). В группах без признаков ДСТ мы не получили достоверных различий.

Наиболее распространенные фенотипические признаки, сочетавшиеся с нарушениями менструального цикла у девочек-подростков в основной группе, использовали для решения уравнений дискриминантных функций, на основании которых был разработан и запатентован способ прогнозирования нарушений менструальной функции у девочек с системной дисплазией соединительной ткани. К недостаткам различных способов прогнозирования следует отнести использование только одного критерия. Во внимание не принимается физическое развитие девочки в целом, а именно

фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, которые отражают состояние репродуктивной системы [8].

Клинические наблюдения заявляемого способа свидетельствуют о том, что использование предлагаемого технического решения позволяет осуществить прогноз нарушений менструальной функции по фенотипическим признакам ДСТ. При этом точность прогноза составила 97,7 %.

Таким образом, наши исследования показали роль неблагоприятного течения беременности и родов в формировании патологии репродуктивной системы девочек в сочетании с дисплазией соединительной ткани. Наиболее значимыми факторами риска являются: угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гестоз, асфиксия новорожденного. Дисплазия соединительной ткани в детском и подростковом возрасте проявляет себя в виде сочетания таких фенотипических признаков, как сколиоз, плоскостопие, прогрессирующие нарушения зрения, неправильный прикус, пролапс митрального клапана, нефроптоз и т.д. Нами получены результаты, свидетельствующие о сочетании недифференцированной ДСТ и нарушении менструального цикла главным образом в формировании гипоменструального синдрома. Можно высказать предположение, что метаболические и гормональные изменения у подростков обуславливают расстройства менструальной функции и усугубляют течение системной дисплазии соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаенко Н.Г., Гаврилова Л.В. Современное состояние охраны репродуктивного здоровья подростков // Здоровоохранение. — М., 2000. — № 7. — С. 26–33.
2. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков: руководство для врачей. — СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. — 574 с.
3. Долженко И.С. Репродуктивное здоровье девочек до 18 лет: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2004. — 48 с.
4. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца — СПб.: Политекс, 1998. — 94 с.
5. Клинико-анамнестические и гормональные особенности олигоменореи и вторичной аменореи у девочек-подростков с системной дисплазией соединительной ткани / С.А. Левенец, Л.Ф. Куликова, Т.А. Начетова [и др.] // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал. — М.: Медицина, 2006. — № 1. — С. 39–41.
6. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 340 с.
7. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Обращение к педиатрам России // Гедеон Рихтер в СНГ: Научно-информационный специализированный медицинский журнал. — СПб.: ОАО Светоч, 2002. — № 3 (11). — С. 14–15.
8. Куликов А.М., Кротин П.Н. Здоровье девушек: соматические и репродуктивные аспекты.

Учебное пособие для врачей-слушателей. — СПб, 2000. — 56 с.

9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями // Русский врач. — М., 2006. — № 1. — С. 19—23.

10. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек в России в начале XXI века. // Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал. — М.: Медицина, 2006.. — Прил. — С. 27—30.

11. Филькина О.М., Шанина Т.Г., Кушнир С.М. Состояние здоровья и пути совершенствования медицинской помощи детям старшего подросткового возраста. — Иваново: ОАО Издательство «Иваново», 2004. — 240 с.

12. Шилова О.Ю., Круликовская Т.Н. Дифференциально-диагностические и лечебные подходы к ведению подростков с олигоменореей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 6. — С. 22—29.

13. Bevan J.A., Maloney K.W., Hillery C.A. Bleeding disorders: a common cause of menorrhagia in adolescents // J. Pediatrics. — 2001. — Vol. 138, N 6. — P. 865—871.

14. Dormire S.L., Yarandi I.I. Predictors of risk for adolescent childbearing // Applied Nursing Research. — 2001. — N 14 (2). — P. 81—87.

15. Jewkes R., Vundule C., Mafarah F. Women's health research unit. Medical Research Council, Pretoria, South Africa // Social Science and Medicine. — 2001. — Vol. 52 (5). — P. 733—744.

Сведения об авторах

Степанова Елена Александровна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (902) 161-24-73; e-mail: doc_stepanova@mail.ru)

Колесников Сергей Иванович — Академик РАМН, профессор, ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67; e-mail: sikolesnikov1@rambler.ru)

А.Б. Таштаналиев, М.К. Образцова, Е.О. Быков, А.Г. Павлова

СЛУЧАЙ Q-ВОЛНОВОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ЖЕНЩИНЫ 35 ЛЕТ

МАУЗ «Клиническая больница № 1» (Иркутск)

В данной работе представлен клинический случай Q-волнового инфаркта миокарда у молодой женщины 35 лет. Пациентка предъявляла жалобы на боли, нехарактерные для стенокардии. В этой связи первоначальный диагноз был выставлен неверно. Через 3 месяца был диагностирован инфаркт миокарда в стадии рубцевания. Для определения дальнейшей тактики лечения была проведена коронароангиография и рекомендовано стентирование критического стеноза передней нисходящей артерии. Для профилактики подобных случаев следует рутинно использовать метод электрокардиографии во всех случаях болевого синдрома в области шеи, грудной клетки у молодых женщин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца у молодых женщин, Q-волновой инфаркт миокарда, электрокардиография, коронароангиография

THE CASE OF Q-WAVE MYOCARDIAL INFARCTION IN A 35-YEARS-OLD FEMALE

A.B. Tashtanaliev, M.K. Obratsova, O.E. Bykov, A.G. Pavlova

Clinical Hospital N 1, Irkutsk

The article presents a case of Q-wave myocardial infarction in a young woman of 35 years old. The patient complained of pains not typical for angina pectoris. Therefore, the initial diagnosis was incorrect. After 3 months myocardial infarction of cicatrization stage was diagnosed. For definition of further tactics of treatment we used coronary angiography and recommended stenting of critical stenosis on left anterior descending artery. For prophylactics of this case electrocardiography should be routinely used in all the cases of pain in the neck and thorax in young women.

Key words: coronary heart disease in young women, Q-wave myocardial infarction, electrocardiography, coronary angiography

На протяжении длительного времени ишемическая болезнь сердца (ИБС) рассматривалась как сугубо «мужская болезнь». Исходя из данного положения, в последние 2–3 десятилетия основная просветительская работа системы здравоохранения в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний была направлена на лиц мужского пола. В этой связи прослеживается определенная тенденция к снижению частоты проявлений ИБС у мужчин, однако все чаще стали фиксироваться случаи инфаркта миокарда (ИМ) у лиц женского пола [1, 3, 4, 8, 10, 15].

Особую обеспокоенность вызывает еще и тот факт, что ИМ все чаще стал диагностироваться у молодых женщин с сохраненным менструальным циклом и находящихся в детородном возрасте. Известно, что помимо традиционных факторов риска развития ИБС, в литературе описаны и другие причины возникновения данного серьезного заболевания у молодых женщин. Так, одними из причин, приводящих к ИМ у данной категории пациентов, могут быть нарушение свертываемости крови вследствие коллагенозов, приема оральных контрацептивов. Возможны спонтанные диссекции коронарных артерий, аномалии их формирования, а также описаны случаи коронарного тромбоза у лиц, употребляющих кокаин, который приводит к резкому спазму коронарных артерий [1, 2, 7, 9, 13, 14].

Большую настороженность вызывает «неклассическая» картина начала заболевания, а именно

отсутствие характерного болевого синдрома и локализация последнего. Молодые женщины могут жаловаться на непонятные боли в области шеи, шейного отдела позвоночника, в области плеч, на тошноту, а иногда и просто на общую слабость [5, 6, 8].

Данный неспецифический симптомокомплекс часто приводит к ошибке в постановке правильного первичного диагноза и дальнейшим некорректным тактическим действиям. В конечном итоге все заканчивается поздним обращением за высококвалифицированной медицинской помощью со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями.

В связи с этим целью данного сообщения является демонстрация такого клинического случая ИМ у молодой женщины 35 лет.

В марте 2012 года в отделение кардиологии МАУЗ «Клиническая больница № 1» поступила пациентка П., 35 лет, с жалобами на тянущие боли в области грудной клетки, которые не купировались приемом нитроглицерина. Из анамнеза болезни стало известно, что пациентка в ноябре 2011 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника и верхнем плечевом поясе. Данные жалобы были расценены как проявления шейно-грудного остеохондроза. Пациентке был назначен прием миодокalma, местно — нестероидные противовоспалительные мази, сеансы массажа шейного отдела позвоночника, посещение физиокабинета. Однако несмотря

на полученное лечение, жалобы на боли в шейном отделе позвоночника не купировались. Спустя три месяца, помимо постоянного болевого синдрома больная стала отмечать появление одышки при физической нагрузке. Женщина по собственной инициативе обратилась в диагностический центр, где была снята электрокардиограмма (ЭКГ), на которой были выявлены признаки перенесенного переднего ИМ. Пациентке было рекомендовано дальнейшее наблюдение и лечение в условиях специализированного стационара.

Из анамнеза жизни известно, что больная росла и развивалась нормально. Получила высшее педагогическое образование. Возраст наступления менархе — 14 лет. В 25 лет у пациентки была беременность, которая протекала без осложнений и закончилась родами с помощью кесарева сечения. В настоящее время менструальная функция сохранена. Семейный анамнез отягощен: отец перенес острый инфаркт миокарда. У матери — гипертоническая болезнь.

При общем осмотре состояние пациентки относительно удовлетворительное. Кожные покровы без признаков акроцианоза. Больная имела избыточную массу тела, что соответствовало I сте-

пени ожирения (индекс массы тела — 30,8 кг/м²). Аускультативная картина легких и сердца без патологий. Артериальное давление было повышено и составило 154/82 мм рт. ст., частота сердечных сокращений — 71 ударов в минуту. В общих анализах крови и мочи патологии не выявлено. Сахар крови — 4,7 ммоль/л. Биохимия крови: общий билирубин, ферменты печени, коагулограмма в норме. Спектр липидов в целом оказался в пределах нормальных значений: общий холестерин — 2,74 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности составили 1,15 ммоль/л, отмечено незначительное снижение липопротеидов высокой плотности — до 0,88 ммоль/л.

Инструментальные методы исследования выявили следующую картину. На снятой в отделение ЭКГ признаки перенесенного ИМ передней стенки с формированием патологического зубца QS в отведениях V1 — V2 (рис. 1).

По данным холтеровского ЭКГ-мониторирования была отмечена депрессия сегмента ST до 2 мм в отведениях с V1 по V5 при физической нагрузке (рис. 2).

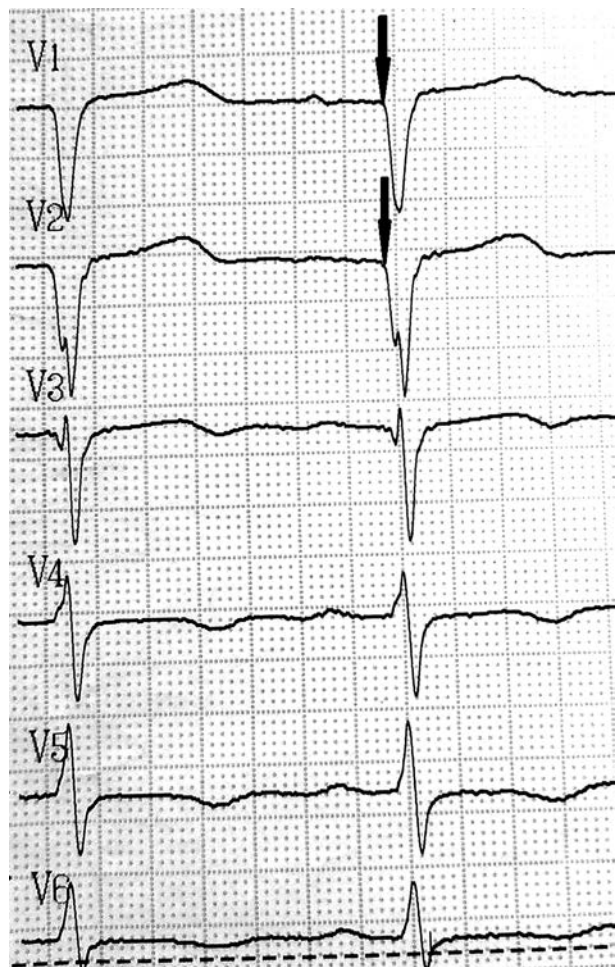


Рис. 1. ЭКГ инфаркта миокарда передней стенки, стадия рубцевания (стрелками указаны патологические зубцы QS).

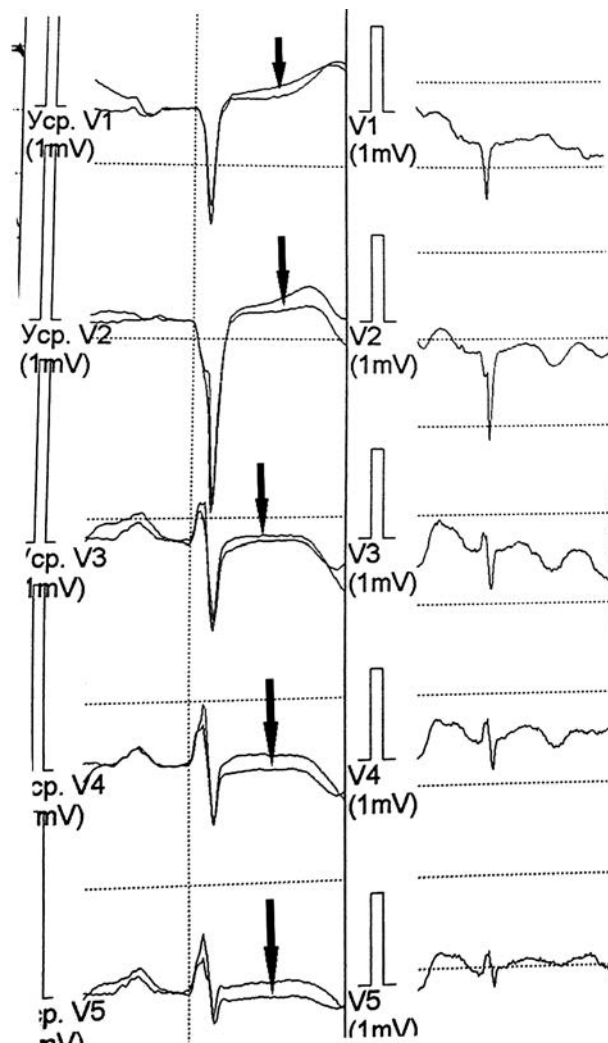


Рис. 2. ЭКГ при холтеровском мониторинге (стрелками указана депрессия сегмента ST).

Эхокардиографическое исследование выявило акинезию верхушечного сегмента, обширный гипокинез передней стенки левого желудочка, а также минимальную митральную регургитацию. Не исключена вероятность формирования аневризмы левого желудочка.

Учитывая ишемическую динамику по данным холтеровского мониторирования, для определения дальнейшей тактики лечения пациентке было рекомендовано проведение коронароангиографического исследования (КАГ). Селективная КАГ была выполнена в условиях ангиографического кабинета при отделении сосудистой хирургии на ангиографическом комплексе Shimadzu Digitex 2400 (Япония). По данным КАГ, было установлено однососудистое поражение коронарных артерий, а именно резидуальный критический стеноз передней нисходящей артерии (ПНА) в ее проксимальной части (рис. 3). В остальных бассейнах коронарных артерий поражений не выявлено.

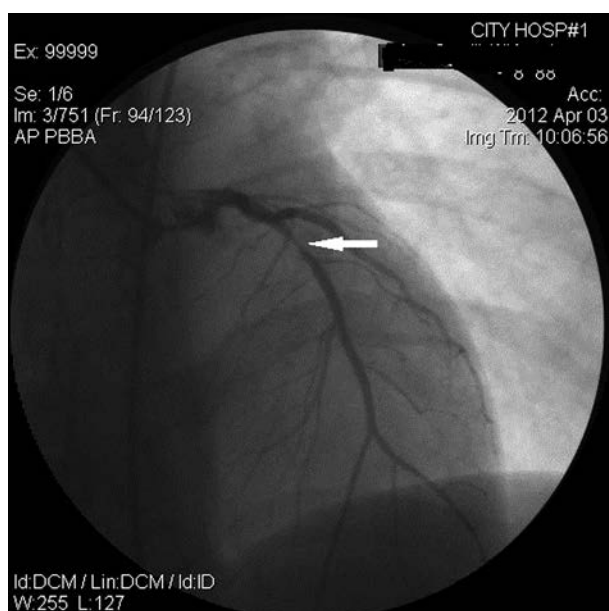


Рис. 3. Ангиограмма левой коронарной артерии (стрелкой указан критический стеноз в ПНА).

Медикаментозное лечение в условиях стационара включало в себя назначение прямых антикоагулянтов, ацетилсалициловой кислоты, препаратов клопидогреля, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов. В результате проведенного комплексного исследования больной в обязательном порядке было рекомендовано проведение баллонной ангиопластики и стентирование критического стеноза ПНА в условиях областной клинической больницы.

Приведенный выше клинический случай можно считать показателем в плане характеристики болевого синдрома у молодой пациентки. Боли у молодых женщин в области грудной клетки могут иметь как кардиальный, так и экстракардиальный генез, а также, что немаловажно, причина их возникновения может быть одновременной. В любом случае больные с непонятной болью в груди и при

наличии сердечно-сосудистых факторов риска всегда должны быть надлежащим образом обследованы [1, 11]. При этом всегда нужно помнить, что в основном у молодых здоровых женщин одним из этиологических факторов развития ИМ является спонтанная диссекция коронарных артерий, которая в большинстве случаев заканчивается фатально [12].

Касаемо приведенного случая, следует подчеркнуть, что поводом для регистрации ЭКГ при первом обращении больной в поликлинику все же имелся, а именно: наличие у пациентки факторов риска, таких, как повышенный вес, артериальная гипертензия и отягощенный анамнез, но, к сожалению, этого сделано не было.

Таким образом, представленное сообщение демонстрирует, как важно отнестись внимательно к жалобам на болевой синдром у молодых женщин и не пренебрегать рутинным методом диагностики, а именно проведением ЭКГ исследования, даже когда боли и их локализация совершенно не характерны для типичного приступа стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинический случай: инфаркт миокарда у пациентки 32 лет, страдающей дерматомиозитом / О.О. Шахматова, Ю.Ю. Курбатова, Т.В. Попкова [и др.] // Кардиологический вестник. — 2010. — Т. XVII, № 2. — С. 87–94.
2. 32-year-old woman, 3 weeks post partum, with substernal chest pain / S.S. Marc, A.J. Farouc, P.N. Staats [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 1164–1173.
3. Arnold A.Z., Moodie D.S. Coronary artery disease in young women: risk factor analysis and long-term follow-up // Cleve Clin. J. Med. — 1993. — Vol. 60. — P. 393–398.
4. Charney P. Coronary artery disease in women: what all physicians need to know // Philadelphia: American College of Physicians. — 1999. — 615 p.
5. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features / A.K. Sullivan, D.R. Holdright, C.A. Wright [et al.] // BMJ. — 1994. — Vol. 308. — P. 883–886.
6. Comparison of presentation, treatment, and outcome of acute myocardial infarction in men versus women (the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry) / P.J. Kudenchuk, C. Maynard, J.S. Martin [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 78. — P. 9–14.
7. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolysis / I. Zupan, M. Noc, D. Trinkaus, M. Popovic // Catheter Cardiovasc. Interv. — 2001. — Vol. 52. — P. 226–230.
8. Douglas P.S., Ginsburg G.S. The evaluation of chest pain in women // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1311–1315.
9. Lookman L., Lange R., Schulman S. Acute myocardial infarction in two young women without significant risk factors // J. Invas. Cardiol. — 2009. — Vol. 21. — P. 3–5.

10. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry) / F.H. Zimmerman, A. Cameron, L.D. Fisher [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 1995. — Vol. 26. — P. 654—661.
11. Schey R., Villarrea A.L., Fass R. Differential diagnosis of noncardiac chest pain in adults. Noncardiac chest pain: current treatment // Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 3, N 4. — P. 255—262.
12. Spontaneous coronary artery dissection: case report and review of literature / A. Lodha, N. Mirsakov, B. Malik, J. Shani // South. Med. J. — 2009. — Vol. 102. — P. 315—317.
13. Spontaneous coronary artery dissection associated with oral contraceptive use: A case report and review of the literature / D. Evangeloua, K.P. Letsasa, P. Korantzopoulos [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 112. — P. 380—382.
14. Steinhauer J.R., Caulfield J.B. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: A case report and brief review // Cardiovasc. Pathol. — 2001. — Vol. 10. — P. 141—145.
15. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study / E.L. Barrett-Connor, B.A. Cohn, D.L. Wingard [et al.] // JAMA. — 1991. — Vol. 265. — P. 627—631.

Сведения об авторах

Таштаналиев Алмазбек Бекибаевич – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения сосудистой хирургии МАУЗ «Клиническая больница № 1» (664022, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел.: 8 (3952) 70-37-36; e-mail: tashtanaliev@inbox.ru)
Образцова Мария Константиновна – врач-кардиолог, заведующая отделением сосудистой хирургии МАУЗ «Клиническая больница № 1»
Быков Егор Олегович – врач-хирург отделения сосудистой хирургии МАУЗ «Клиническая больница № 1»
Павлова Анна Германовна – врач-кардиолог отделения кардиологии МАУЗ «Клиническая больница № 1»

Д.Л. Файзулина ^{1,2}, В.В. Шпрах ¹, И.М. Михалевич ¹

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

² МАУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Иркутск)

В работе представлены оригинальные способы математического прогнозирования развития дисциркуляторной энцефалопатии у женщин, больных СКВ, не имеющих клинических проявлений цереброваскулярной патологии; предложена тактика диспансеризации в зависимости от результатов прогнозирования; приводится примерный перечень профилактических мероприятий, основанных на использовании систем индивидуального прогнозирования.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цереброваскулярная патология, дисциркуляторная энцефалопатия, факторы риска

RISK FACTORS AND PREDICTION OF DEVELOPMENT OF DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY IN WOMEN WITH SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS

D.L. Faizulina ^{1,2}, V.V. Shprakh ¹, I.M. Mikhalevitch ¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

² Irkutsk Municipal Clinical Hospital, Irkutsk

The article presents original methods of mathematical prediction of development of dyscirculatory encephalopathy in women with SLE without clinical manifestations of cerebrovascular pathology. Tactics of dispensary system depending on the results of prediction was proposed and approximate list of preventive measures based on the use of systems of individual prediction is presented in the article.

Key words: systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease, risk factors

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что высокая частота развития ЦВЗ является следствием определенного типа поведения, связанного с образом жизни (нездоровое питание, низкий уровень физической активности, употребление табака и злоупотребление алкоголем), приводящего к ожирению и артериальной гипертензии, к нарушениям липидного и углеводного обменов. И хотя появилось много данных о том, что эти заболевания можно предупредить, в настоящее время национальная превентивная политика требует совершенствования [1, 13, 14].

Бремя, которое ложится на экономику страны и систему здравоохранения в связи с высокой частотой ЦВЗ и, в частности, инсульта, требует поиска эффективных стратегий снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации от сосудистых заболеваний.

ЦВЗ — государственная медицинская и социальная проблема, поэтому так значимы и важны реальные условия по совершенствованию системы оказания медицинской помощи этим больным, а также по организации эффективных превентивных мероприятий [1, 6, 13].

Исследуя этиопатогенетические концепции цереброваскулярной патологии (ЦВП), чаще всего обращается внимание на традиционные факторы риска (нездоровое питание, низкий уровень физи-

ческой активности, употребление табака и злоупотребление алкоголем) и некоторые ассоциированные с ними нозологические формы (артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, облитерирующий атеросклероз периферических сосудов нижних конечностей), которые способствуют их развитию. Незаслуженно реже исследуются и упоминаются не менее значимые причины развития ЦВП: инфекционные васкулопатии и васкулиты на фоне аутоиммунных заболеваний. Наиболее приемлемой и удобной моделью для изучения таковых является системная красная волчанка (СКВ).

Результаты многочисленных экспериментальных исследований позволили расшифровать многие звенья патогенеза ишемического поражения мозга, сформулировать современные теоретические концепции развития расстройств мозгового кровообращения. Актуальность изучения инфекционных поражений сосудов, на фоне которых развивается ЦВП, обусловлена увеличением частоты заболеваний, их вызывающих (в основном аутоиммунных), преимущественно молодым и трудоспособным возрастом больных, а также их ранней инвалидизацией [3].

СКВ — распространенное хроническое заболевание преимущественно молодых женщин, развивающееся на фоне генетического несовершенства иммунорегуляторных механизмов и характеризующееся ранней инвалидизацией и высокой летальностью [2, 5].

Причинами поражения центральной нервной системы (ЦНС) при СКВ являются сосудистая васкулопатия (приблизительно 65 %), иммунокомплексный васкулит (10–15 % случаев), а также тромбозы мозговых сосудов (до 15 %) и кровоизлияние в головной мозг [5, 12]. Прогнозирование течения СКВ является актуальным и перспективным, по данным разных авторов [9].

ЦВП при СКВ представлена острыми (преходящие нарушения мозгового кровообращения, ишемические, реже — геморрагические инсульты) и хроническими нарушениями мозгового кровообращения (начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга, дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)).

Особенностью ЦВП при СКВ является наличие стандартных (артериальная гипертензия, дислипидемия, избыточная масса тела, курение, дисметаболический синдром и другие) и специфических (наличие иммунных комплексов, длительность, активность заболевания, наличие антифосфолипидного синдрома, кумулятивная доза глюкокортикоидов и многих других) факторов риска, что усложняет систематизацию и разработку тактики ведения таких пациентов [4, 8, 10].

Целью нашего исследования явилось изучение традиционных и нетрадиционных факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ, и разработка способа прогнозирования развития дисциркуляторной энцефалопатии у женщин, больных СКВ, не имеющих клинических проявлений ЦВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 143 женщины с достоверным диагнозом СКВ, находившихся на обследовании и лечении в Иркутском городском ревматологическом центре МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», на консультативном наблюдении в ГБУЗ «Иркутский областной консультативно-диагностический центр».

В исследование включались больные с отсутствием в анамнезе указаний на перенесенные травмы головного мозга, заболевания ЦНС и периферической нервной системы, не ассоциированные с СКВ. Все больные подписали протокол добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Объективная оценка состояния больного предусматривала комплексное клинико-неврологическое исследование, а также обследование соматического статуса с привлечением ревматолога, выполнение лабораторных анализов: уровень СРБ, уровень комплемента сыворотки крови, фибриногена плазмы крови, АТ к н-ДНК, АТ к фосфолипидам, исследование липидного спектра крови и проведение ряда дополнительных методов исследования: исследование глазного дна, спондилография шейного отдела, электронейромиография по показаниям, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, МСКТ и МРТ головного мозга.

Диагноз СКВ устанавливали в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации. Наличие 4 критериев из 11 соответствовало диагнозу системной красной волчанки. Диагноз АФС устанавливали согласно международным диагностическим критериям АФС.

Важным этапом в исследовании стало выявление факторов риска ЦВП у женщин, больных СКВ. Условно выделяют стандартные и специфические (связанные с СКВ) факторы риска развития ЦВП при СКВ, которые представлены в таблице 1 (указаны факторы риска только для модели прогнозирования).

Основные факторы риска ЦВП оценивались по унифицированным критериям. Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при артериальном давлении (АД) 140/90 мм рт. ст. и выше, а также при нормальном АД, если обследуемый получал адекватное антигипертензивное лечение. Избыточная масса тела (ИМТ) регистрировалось по

Таблица 1
Набор факторов риска для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ без клинических проявлений ЦВП

ФР	Градации	Буквенные обозначения, используемые в линейных дискриминантных уравнениях
Дислипидемия	0 – нет; 1 – есть	a1
Возраст	1 – до 45 лет; 2 – 45–59 лет; 3 – 60–74 года;	a2
Поражения брахиоцефальных артерий	0 – нет; 1 – есть	a3
Гипокинезия	0 – нет; 1 – есть	a4
Психоэмоциональное напряжение	0 – нет; 1 – есть	a5
Вертеброгенная патология шейного отдела позвоночника	0 – нет; 1 – есть	a6
Гематологический синдром: анемия	0 – нет; 1 – есть	a7
Нефролюпус	0 – нет; 1 – есть	a8
Акушерский анамнез	0 – нет; 1 – есть	a9
Избыточная масса тела по индексу Кетле (масса в кг / рост в м ²) > 29	0 – нет; 1 – есть	a10

индексу Кетле: масса тела в кг / рост в м² > 29. Гипокинезию констатировали, если продолжительность физической нагрузки во время досуга была менее 10 часов в неделю, а продолжительность малоподвижной работы — менее 5 часов в день. К курящим относили имевших стаж курения более двух лет, а также бросивших курить менее двух лет назад вне зависимости от количества выкуриваемых в день папирос или сигарет. Психоэмоциональное напряжение определяли в случаях частых и/или продолжительных психоэмоциональных травм. Наследственность по сердечно-сосудистой патологии считалась отягощенной, если у ближайших кровных родственников (родители, родные братья и сестры) обследуемого имелось хотя бы одно из таких заболеваний, как АГ, мозговой инсульт, инфаркт миокарда или стенокардия.

В современной литературе ту или иную степень значимости придают следующим нестандартным факторам риска: возраст дебюта заболевания, длительность заболевания, акушерский анамнез, течение, активность, АФС, поражения сердца (непосредственно ассоциированные с СКВ), синдром Рейно, гематологический синдром (чаще анемия и тромбоцитопения), капилляриты, кумулятивная доза приема глюкокортикоидов и некоторые другие [4, 7, 11].

Средний возраст больных женщин — $36,7 \pm 12,7$ лет, средний возраст дебюта возникновения СКВ — $25,1 \pm 11,2$ лет. Длительность заболевания составила $11,7 \pm 11,5$ лет.

Распределение больных по возрасту проводилось в соответствии с классификацией возрастных категорий, принятой ВОЗ. Больных молодого возраста (до 45 лет) было 101 (70,6 %), среднего (45–59 лет) — 36 (25,2 %) и пожилого (60–74 года) — 6 (4,2 %) человек.

При анализе СКВ больных с острым течением заболевания было выявлено 15 (10,5 %), с подострым — 53 (37,1 %), с хроническим — 75 (52,4 %) человек. По активности СКВ структура была следующей: больных с первой степенью активности — 41 (28,7 %), со второй степенью активности — 84 (58,7 %), с третьей — 18 (12,6 %) человек. По длительности заболевания больные были распределены по группам: до 10 лет — 86 (60,1 %), от 10 до 20 лет — 35 (24,5 %), от 20 до 30 лет — 11 (7,7 %), от 30 до 40 лет — 6 (4,2 %), от 40 лет и более — 5 (3,5 %) человек.

Статистическая обработка материала осуществлялась общепринятыми методами статистики пакета BIOSTAT, Statistica 6.1. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Оценка статистической значимости различий проводилась с помощью критериев Стьюдента и Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$.

С помощью программы Statistica 6.1 проводился дискриминантный анализ, определена прогностическая ценность ФР у женщин, больных СКВ, и выведены линейные дискриминантные уравнения для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ без ЦВП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Среди 143 женщин с СКВ цереброваскулярная патология (острая и хроническая) была обнаружена у 69 (46,3 %), соответственно, у 74 (53,7 %) женщин, больных СКВ, признаков ЦВП выявлено не было.

Хроническая ЦВП имела у 67 (46,8 %) женщин. Структура хронической ЦВП выглядела следующим образом: НПНМК были выявлены у 23 (34,3 %) человек, дисциркуляторная энцефалопатия — у 44 (65,7 %). Распределение ДЭ по стадиям оказалось следующим: больных с I стадией ДЭ — 30 (68,2 %) человек, со II стадией — 12 (27,3 %), с III стадией — 2 (4,5 %) человека.

При анализе основных (стандартных) факторов риска развития ЦВП у женщин, больных СКВ, наиболее частым оказалась гипокинезия, которая выявилась у 76,9 % больных, что подтверждают и исследования Petri et al., по данным которых, гипокинезия характерна для 70 % пациентов. Это, как правило, связано с широко распространенным среди больных СКВ ощущением слабости и поражением суставов [16]. ИМТ, по данным M. Urowitz et al., является одним из трех «классических» факторов риска (гипокинезия, дислипидемия, избыточная масса тела), которое выявляют более чем у половины больных СКВ [18]. В нашей работе ИМТ стала второй по частоте встречаемости и наблюдалась у 72 % пациентов. На третьем месте была дислипидемия, встречавшаяся у 66,4 % пациентов. По данным других авторов, дислипидемия — весьма частое лабораторное нарушение, выявляемое при СКВ. Так, в работах Formiga et al. те или иные нарушения липидного обмена выявлялись более чем у 50 % пациентов СКВ, а у сходных по полу и возрасту лиц без СКВ — только в 30 % случаев [14]. АГ разной степени и стадий выявилась у 28,1 % женщин, больных СКВ (I стадия АГ — в 12,5 % случаев, II стадия — в 20 % и III стадия — в 67,5 % случаев). Такой традиционный фактор риска, как курение, отмечен у 18,9 % больных. Антифосфолипидный синдром (АФС) выявился у 16,1 % больных, а тромбозы различных локализаций — у 12,6 %. Заболевания сердца были диагностированы у 10,5 % больных, из них мерцательная аритмия — у 3 больных (26,7 %). Поражения брахиоцефальных артерий (БЦА), по данным разных исследователей, встречается с разной частотой. Так, по данным Jimenes et al., поражения БЦА отсутствовали в группе контроля и у больных СКВ моложе 35 лет, в возрасте 35–45 лет выявлялись у 33,3 % больных против 5 % в группе контроля, в возрасте старше 45 лет — у 48 % и 33,3 % соответственно [16]. По нашим данным, патология БЦА встречалась у 35,1 % больных СКВ женщин, из них стенозирующие поражения БЦА наблюдались крайне редко — у 1,9 %. Такой традиционный фактор риска, как сахарный диабет, встречался у 2,1 %.

Способ прогнозирования ДЭ у женщин, больных СКВ, не имеющих клинических проявлений ЦВП, включает клиническое обследование больных и отличается от существующих тем, что дополнительно определяются факторы риска и рассчитываются прогностические коэффициенты

F_1 и F_2 по формулам, выведенным на основании дискриминантного анализа факторов риска, а также клинических и параклинических характеристик больных СКВ. При значении прогностических коэффициентов $F_1 \geq F_2$ прогнозируют развитие ДЭ в течение 5 ближайших лет у женщин, больных СКВ, не имеющих клинических проявлений сосудистой патологии головного мозга.

После проведения дискриминантного анализа был предложен следующий набор ФР для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ, без ЦВП (табл. 1).

Дискриминантные уравнения для прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ:

$$F_1 = -16,58 - 24,916 \times a_1 - 0,841 \times a_2 - 36,076 \times a_3 - 43,319 \times a_4 - 52,517 \times a_5 - 37,387 \times a_6 - 47,129 \times a_7 - 38,274 \times a_8 - 41,324 \times a_9 - 5,160 \times a_{10};$$

$$F_2 = -8,00 - 2,228 \times a_1 + 0,870 \times a_2 - 22,206 \times a_3 - 21,177 \times a_4 - 37,799 \times a_5 - 27,251 \times a_6 - 35,965 \times a_7 - 26,644 \times a_8 - 29,765 \times a_9 - 7,329 \times a_{10},$$

где $a_1, a_2, \dots, a_{10}$ — градации ФР (табл. 1).

Для решения задачи прогнозирования развития ДЭ у конкретной больной СКВ нужно определить у нее величину градаций каждого ФР СКВ, затем в дискриминантных уравнениях F_1 и F_2 суммировать константу дискриминантного уравнения и произведения величин градаций ФР СКВ на их дискриминантные коэффициенты. В результате получим две оценочные функции: F_1 и F_2 , соответственно, для больных СКВ без ЦВП и ДЭ. Прогностическое значение принимается по функции с большим значением. Если $F_1 > F_2$, то больной СКВ угрожает развитие ДЭ, при $F_1 < F_2$ больная не попадает в группу риска возникновения ДЭ.

Степень риска развития ДЭ оценивается с помощью прогностического индекса (ПИ), рассчитываемого по формуле:

$$ПИ = 1 + e^{-\frac{1}{(F_2 - F_1)}},$$

где e — основание натурального логарифма (2,72); $F_1 > F_2$.

Из приведенной формулы следует, что $0,5 < ПИ < 1,0$. Если ПИ находится в интервале $0,5 - 0,64$, то степень риска развития ДЭ определяется как низкая, при ПИ в интервале $0,65 - 0,84$ — как средняя, в интервале $0,85 - 1,0$ — как высокая.

Оценку эффективности предлагаемого способа прогнозирования проводили в контрольных выборках женщин больных СКВ, страдающих ДЭ. Дисциркуляторная энцефалопатия правильно предсказана у 63 из 67 больных, то есть точность прогнозирования развития ДЭ у женщин, больных СКВ, составила 85,8 %.

Тактика проведения диагностических и профилактических мероприятий у женщин, больных СКВ без клинических проявлений ЦВП, определяется в зависимости от степени риска развития у них ДЭ, примерная схема которых представлена в таблице 2.

Таким образом, внедрение оригинальных систем прогнозирования позволит выделять среди пациентов с СКВ лиц, которым в ближайшие 5 лет угрожает развитие сосудистого заболевания головного мозга, и выбирать для них оптимальные индивидуальные комплексы профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний: Методические рекомендации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.А. Пряникова [и др.]. — Москва: НИИ Инсульта ГОУ ВПО «РГМУ» Росздрава, 2006. — 18 с.
2. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте / Л.А. Калашникова, Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова [и др.] // Ж. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1997. — № 6. — С. 59—65.
3. Беккер Г.Т. Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге // Ж. невропатол. и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 1980. — № 12. — С. 1770—1774.

Таблица 2

Частота проведения диагностических и профилактических мероприятий у женщин, больных СКВ без клинических проявлений ЦВП

Мероприятия	Высокая и средняя степень активности	Низкая степень риска и его отсутствие
Динамические консультации невролога и ревматолога	3 раза в год	1–2 раза в год
Исследование липидного спектра крови и гемостаза	2 раза в год	1–2 раза в год
Дуплексное исследование брахиоцефальных артерий	2–3 раза в год	1–2 раза в год
Нейропсихологическое исследование	2 раза в год	1–2 раза в год
Курсы лечения вазоактивными и антиагрегантными препаратами продолжительностью 2–3 месяца	2–3 раза в год	1–2 раза в год
Проведение школ по диетотерапии, школ для больных СКВ с целью разбора мероприятий для профилактики обострений	2 раза в год	2 раза в год
Коррекция наиболее значимых и управляемых факторов риска	Постоянно	Постоянно

4. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования) // Терапевтический архив. — 2001. — № 5. — С. 25–29.
5. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.
6. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения — возможности метаболической терапии. Методическое пособие. — М.: ФУВ ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, 2010. — 39 с.
7. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. — М.: Литтерра, 2004. — 440 с.
8. Насонова В.А. Системная красная волчанка. — М.: Медицина, 1972. — 230 с.
9. Прогностическое значение оценки профиброгенных цитокинов и коллагена iv типа у больных системной красной волчанкой / К.А. Нагорнова, О.В. Бугрова, О.Н. Беляева, Н.А. Овчинникова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 104, № 5. — С. 77–80.
10. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам / Л.А. Калашникова, Е.Л. Насонов, Н.М. Кошелева, Т.М. Решетняк // Патифизиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19–21 окт. 1993 г.). — М., 1993. — С. 84.
11. Спирин Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: дис. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1994. — 280 с.
12. Тромбоз лёгочной артерии как проявление антифосфолипидного синдрома при системной красной волчанке / Т.И. Злобина, Н.А. Якобсон, А.Н. Калягин [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 3. — С. 91–92.
13. Шпрах В.В., Михалевич И.М. Прогнозирование развития дисциркуляторной энцефалопатии у больных с ишемической болезнью сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: Методические рекомендации. — Иркутск: РИО ИГИУВа, 2003. — 16 с.
14. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 744 с.
15. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices / M. Petri, D. Spence, L.R. Bone, M.C. Hochberg // Medicine (Baltimore). — 1992. — Vol. 71(5). — P. 291–302.
16. Jimenes S., Garcia-Criado M.A., Tassies D. Preclinical vascular disease in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome. // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44(6). — P. 756–761.
17. Lipid and lipoprotein levels in premenopausal systemic lupus erythematosus patients / F. Formiga, J.F. Meco, X. Pinto [et al.] // Lupus. — 2001. — Vol. 10. — P. 359–363.
18. Urowitz M., Gladman D., Bruce I. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus // Curr. Opin. Rheumatol. — 2000. — Vol. 2. — P. 19–23.

Сведения об авторах

Файзулина Дина Леонидовна — врач-невролог МАУЗ «Городская клиническая больница № 1», аспирант ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; e-mail: dinalf@bk.ru)

Шпрах Владимир Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

Михалевич Исай Моисеевич — заведующий кафедрой информатики и медицинской статистики ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, Б.А. Федоров

**ПЕРЕСТРОЙКА ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОГО ЗВЕНА РЕГУЛЯЦИИ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ
ГЕПАТИТАМИ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

В статье представлены результаты изучения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С с учетом нарушений менструального цикла. Обследовано 77 женщин репродуктивного возраста: 42 пациентки с хроническим течением вирусного гепатита и 35 здоровых. Определены концентрации тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, свободного трийодтиронина и свободного тироксина. Выявлены различия концентраций некоторых исследуемых гормонов у пациенток с вирусным гепатитом в зависимости от характера менструального цикла.

Ключевые слова: гормоны гипофизарно-тиреоидной системы, хронические парентеральные вирусные гепатиты В и С, менструальный цикл

**RECONSTRUCTION OF HYPOPHYSIAL-THYROID LINK OF REGULATION
OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS****E.L. Chudinova, L.F. Sholokhov, L.I. Kolesnikova, B.A. Fedorov****Scientific Centre of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk**

The article presents the results of a study of levels of hormones of hypophyseal-thyroid system in women with parenteral chronic viral hepatitis B and C in the light menstrual disorders. We examined 77 women of reproductive age: 42 patients with chronic viral hepatitis and 35 healthy controls. We determined the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, free triiodothyronine and free thyroxine. We identified some differences in the concentrations of the studied hormones in patients with viral hepatitis depending on the nature of the menstrual cycle.

Key words: hormones of the hypophyseal-thyroid system, parenteral chronic viral hepatitis B and C, menstrual cycle

Вирусы гепатита В и С являются основными причинами тяжелого инфекционного заболевания и смерти. Известно, что 57 % случаев цирроза печени и 78 % случаев первичного рака печени, склонных к хронизации, обусловлены инфекцией вируса гепатита В или С. В мире насчитывается около 2000 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В, из которых более 350 млн. инфицированы хронически, и от 500 до 700 тыс. человек ежегодно умирают от инфекции вируса гепатита В. Около 130–170 млн. человек хронически инфицируются вирусом гепатита С, и, согласно оценкам, ежегодно от болезней печени, связанных с гепатитом С, умирают более 350 тыс. человек [1, 6].

Особое значение для метаболизма тиреоидных гормонов имеет печень. Это обусловлено высокой скоростью кровотока в ней (1500 мл/мин) и прохождением через сосуды печени около 30 % минутного объема крови. Стенка печеночных капилляров хорошо проницаема для комплексов «белок — тироксин», так как эндотелий здесь формирует межклеточные фенестры. Соотношение «тироксин : трийодтиронин» в печени составляет 420 : 5, в то время как во внепеченочных внутриклеточных пространствах — 100 : 5. Отсюда предполагается, что в печени человека сосредоточено около 30 % внетиреоидного пула тироксина. За одно прохождение тироксина через

печень, около 2 % его количества превращается в трийодтиронин, и подсчитано, что печень в норме обеспечивает образование около 40 % объема дейодированного тироксина во всем организме или около 70 % объема трийодтиронина, образуемого за сутки (36 нмоль/д). Но этот показатель зависит от размера печени (а точнее от количества гепатоцитов), скорости поглощения тироксина гепатоцитами, превалирующим типом дейодиназной активности.

Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень выполняет специфические функции, связанные с транспортом и метаболизмом тиреоидных гормонов.

При многих хронических заболеваниях повышен уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови, которые (особенно полиненасыщенные жирные кислоты) ингибируют связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками крови. Это может быть одной из причин снижения уровня поглощения тироксина гепатоцитами и последующего уменьшения его дейодирования в трийодтиронин. Уменьшение поглощения тироксина гепатоцитами имеет место также при гипоальбуминемии.

Тканевой тиреоидный статус зависит не только от секреции тироксина, но также и от

уровня метаболизма тиреоидных гормонов, доставки трийодтиронина к ядерным рецепторам и распределения и функционирования самих тиреоидных рецепторов. Следовательно, реализация эффектов тиреоидных гормонов зависит от функций печени.

Многие соматические заболевания, в том числе воспалительные процессы печени сопровождаются изменением активности щитовидной железы. Известно, что гормоны гипофизарно-тиреоидной системы необходимы для нормального функционирования всех органов и систем организма, в том числе и репродуктивной, регулируя процессы их развития, созревания и специализации. В связи с этим дисфункция щитовидной железы может стать одной из причин нарушений менструального цикла, ановуляции, бесплодия и др.

Цель настоящего исследования — определение особенностей состояния гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С в зависимости от характера менструального цикла.

МЕТОДИКА

Всего было обследовано 77 женщин репродуктивного возраста. Основную группу (1) составили 42 пациентки (средний возраст — $29,4 \pm 2,4$ лет), больные хроническими вирусными гепатитами В и С (ХВГ) в стадии обострения. Критериями отбора в исследуемую группу являлись репродуктивный возраст женщин (18–40 лет), отсутствие сопутствующей эндокринной патологии. Проведено клиническое и гинекологическое обследование женщин с вирусным гепатитом. Верификация диагноза вирусного гепатита была осуществлена на основании осмотра гепатологом, жалоб пациенток, клинических признаков, серологических маркеров ВГ, биохимических показателей крови, заключения УЗИ.

В зависимости от течения менструального цикла среди пациенток с ХВГ были выделены две подгруппы. Подгруппу 1а составили пациентки, у которых при заболевании клинических проявлений нарушений менструального цикла не было

установлено. В подгруппу 1б вошли женщины, у которых были отмечены клинически выраженные нарушения менструальной функции. Данные нарушения проявлялись в виде задержки менструаций от нескольких дней до 2–3 недель, аменореи, обильных или скудных менструаций. До заболевания вирусным гепатитом у обследованных женщин отклонений в менструальном цикле не отмечалось.

Контрольную группу (2) составили 35 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Определены концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), что проводилось радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем фирмы «ДИАС» (Россия) на радиоиммунном анализаторе «Иммунотест» (Россия). Уровни свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4) изучались иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» (США).

Исследования проводились в лабораториях гинекологической эндокринологии, физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН и в гепатологическом отделении Городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде STATISTICA 6.1 Stat-Soft © Inc. (США) (правообладатель лицензии — ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН). Статистическую значимость сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по критерию согласия Колмогорова — Смирнова, устанавливались с использованием t-критерия Стьюдента для средних величин, F-критерия Фишера для дисперсии и

Таблица 1

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами в зависимости от характера менструального цикла

Группы обследованных пациенток		Тиреоидные гормоны				
		Т3 (нМ/л)	Т4 (нМ/л)	св. Т3 (пМ/л)	св. Т4 (пМ/л)	ТТГ (мЕД/мл)
1-я группа, основная (n = 42)		2,3 ± 0,12	141,0 ± 6,79	6,3 ± 0,72	15,4 ± 1,10	2,0 ± 0,13
подгруппа 1а (n = 22)		2,5 ± 0,17	147,8 ± 10,98	6,2 ± 1,25	17,2 ± 1,91	2,0 ± 0,16
подгруппа 1б (n = 20)		2,0 ± 0,15	134,0 ± 7,94	6,0 ± 0,60	13,6 ± 0,71	2,1 ± 0,22
2-я группа, контрольная (n = 35)		2,0 ± 0,07	105,9 ± 2,77	3,8 ± 0,12	15,9 ± 0,36	2,0 ± 0,13
Достоверность*	P _t < 0,05	1а–2; 1а–1б	1–2; 1а–2, 1б–2	1–2; 1а–2; 1б–2	1б–2	–
	P _f < 0,05	1–2; 1а–2	1–2; 1а–2; 1б–2; 1а–1б	1–2; 1а–2; 1б–2; 1а–1б	1–2; 1а–2; 1б–2	–

Примечание: * – приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия.

R-коэффициента корреляции Пирсона при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы были оценены уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у обследуемых женщин (табл. 1). У пациенток с ХВГ выявлено статистически значимое увеличение только уровней Т4 и св. Т3 по сравнению с контрольной группой. Уровень ТТГ среди обследованных женщин по сравнению с контрольной группой статистически значимого различия не имел.

Анализируя корреляционную зависимость уровней общих тиреоидных гормонов и их свободных фракций было установлено, что у пациенток с ХВГ появляется тесная прямая корреляционная связь между Т4 и св. Т4. Коэффициент корреляции равен $r = +0,52$ ($p < 0,001$).

На втором этапе работы были оценены уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у пациенток с ХВГ с учетом характера менструального цикла (табл. 1).

У женщин с ХВГ и ненарушенным менструальным циклом (подгруппа 1а) установлено, что показатели уровней Т3, Т4, св. Т3 статистически выше по t- и F-критериям, чем у пациенток контрольной группы, а у женщин с ХВГ и нарушенным менструальным циклом (подгруппа 1б) выявлено статистически достоверное повышение концентраций Т4, св. Т3 и снижение уровня св. Т4 по t- и F-критериям, по сравнению с контрольной группой.

Особенностью изменений концентрации тиреоидных гормонов среди женщин с ХВГ в подгруппах 1а и 1б является то, что у пациенток подгруппы 1а средний показатель Т3 выше, чем у женщин подгруппы 1б.

У женщин контрольной группы устойчивых корреляционных связей между гормонами гипофизарно-тиреоидной системы не выявлено. У женщин, больных ХВГ, в подгруппах 1а и 1б установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между Т3 и Т4 — соответственно, $r = +0,7$ ($p < 0,001$) и $r = +0,7$ ($p < 0,001$). У пациенток с ХВГ в подгруппе 1а выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между ТТГ и Т4, $r = -0,43$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у женщин с ХВГ в подгруппе с нормальным менструальным циклом наблюдается значимая положительная корреляционная связь между Т3 и Т4. У пациенток с ХВГ в подгруппе с нарушенным менструальным циклом появилась новая корреляционная связь между ТТГ и Т4 (подгруппа 1б). Следует отметить, что в подгруппе 1б сохраняется высокая положительная связь между Т3 и Т4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об изменении функционального состояния гипо-

физарно-тиреоидного звена нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы пациенток, больных гемоконтактным хроническим вирусным гепатитом по сравнению со здоровыми женщинами. Характер отклонений в изучаемых звеньях эндокринной регуляции в определенной мере связан с этиологическим фактором и активностью печеночного процесса.

Все варианты синдрома эутиреоидной патологии, свидетельствующие о дифференцированном изменении функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы, наблюдаются у пациенток с различными клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита и, вероятно, связаны с разнородностью длительности и тяжести его течения. Вместе с этим установлено, что наиболее значимые изменения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин наблюдаются при хроническом течении вирусного гепатита, сопровождающимся нарушением менструального цикла.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости оценки гормональных изменений у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами для ранней диагностики нарушений менструальной функции и последующей ее патогенетически обоснованной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А.А., Исаева О.В., Михайлов М.И. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2005. — № 4. — С. 40 — 45.
2. Виноградов Н.А. Изменение синтеза оксида азота, содержания адренокортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 11. — С. 47 — 51.
3. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 13 — 18.
4. Лок А.С. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 292 — 329.
5. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Н.В. Бушуева, П.Е. Крель, Е.И. Исаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 73 — 81.
6. Онищенко Г.Г., Дементьева Л.А. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2003. — № 4. — С. 93 — 99.

7. Показатели обмена серотонина у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени / А.С. Алексеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 146, № 11. — С. 512–514.

8. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возрас-

та с вирусным гепатитом В и С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 2. — С. 157–160.

9. Фролькис Л.С. Исследование гормонального профиля // Справочник фельдшера и акушерки. — 2009. — № 5. — С. 34–47.

Сведения об авторах

Чудинова Екатерина Леонидовна – лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, факс: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Федоров Борис Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

А.П. Шейн, А.А. Скрипников, Г.А. Криворучко

БИЛАТЕРАЛЬНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭНМГ- И ЭЭГ-ХАРАКТЕРИСТИК ПИРАМИДНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ИНСУЛЬТА И ТРАВМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА**ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России (Курган)**

С целью оценки степени выраженности межполушарного взаимодействия комплексное нейрофизиологическое (электронейромиография, электроэнцефалография) тестирование проведено у 163 человек в возрасте от 12 до 74 лет в резидуальном периоде ишемического (108 человек) и геморрагического (22 человека) полушарного инсульта в бассейне средней мозговой артерии, а также тяжелой черепно-мозговой травмы с ушибом головного мозга (33 человека). Полученные данные свидетельствуют о наличии отчетливого отрицательного влияния постинсультного/посттравматического церебрального дефекта на функциональные характеристики контралатерального («интактного») полушария головного мозга, отражающегося в пропорциональных изменениях всего спектра анализируемых нейрофизиологических признаков. Эти изменения затрагивают все тестируемые модули нейромоторного аппарата и прослеживаются в течение длительного периода после перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы.

Ключевые слова: инсульт, межполушарное взаимодействие, электронейромиография, электроэнцефалография

BILATERAL INTERRELATIONS OF ENMG- AND EEG-CHARACTERISTICS OF PYRAMID INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH THE CONSEQUENCES OF STROKE AND OF BRAIN INJURY

A.P. Shein, A.A. Skripnikov, G.A. Krivoruchko

The Russian Ilizarov Scientific Center "Restorative Traumatology and Orthopaedics", Kurgan

The aim of the work was to estimate the degree of intensity of interhemispheric interaction with use of complex neurophysiological (electroneuromyography, electroencephalography) testing of 163 patients of 12–74 years in residual period of ischemic ($n = 108$) and hemorrhagic ($n = 22$) hemispheric stroke and severe craniocerebral injury with brain contusion ($n = 33$). Obtained data testifies to the distinct negative influence of postinsult/posttraumatic cerebral defect on functional characteristics of counter-lateral ("intact") hemisphere that is reflected in proportional changes of all the spectrum of analyzed neurophysiological signs. These changes affects all the tested modules of neuromotor system and can be observed over a long period after the stroke or craniocerebral injury.

Key words: stroke, interhemispheric interaction, electroneuromyography, electroencephalography

Диализ — транссинаптическая функциональная деактивация нейронных структур, возникающая на расстоянии от очага церебрального поражения. Данный феномен развивается вследствие дефицита возбуждающих импульсов после повреждения комиссуральных путей мозга или нарушения модулирующего влияния различных нейротрансмиттерных систем. Явления диализа имеют наибольшую интенсивность в раннем восстановительном периоде инсульта [2], но при неблагоприятном течении заболевания имеют стойкий характер [3, 4], наблюдаются спустя годы после перенесенного инсульта [6] и сопровождаются вторичными морфологическими изменениями в церебральной ткани. Данная проблематика наиболее полно освещена при изучении ранних периодов заболевания [5, 7, 8], а информация о проявлениях диализа в отдаленном периоде инсульта является в настоящее время фрагментарной и требующей уточнения.

Цель исследования состояла в оценке степени выраженности межполушарного взаимодействия у пациентов с последствиями церебрального ин-

сульта или травмы головного мозга в отдаленном периоде заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Комплексному нейрофизиологическому тестированию (ЭМГ, ЭЭГ) подвергнуто 163 человека (45 женщин, 118 мужчин) в возрасте от 12 до 74 лет (средний возраст — $44,9 \pm 1,0$ лет) с последствиями ишемического (108 человек) и геморрагического (22 человека) полушарного инсульта в бассейне средней мозговой артерии, а также тяжелой черепно-мозговой травмы с ушибом головного мозга (33 человека). Пациенты обследовались в резидуальном периоде заболевания — спустя 0,5–3 года после инсульта или травмы головного мозга.

Методами глобальной ЭМГ (проба «максимальное произвольное напряжение») и стимуляционной ЭМГ (регистрация М-ответов) тестировались восемь мышц верхних конечностей (*m. deltoideus*, *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. extensor digitorum*, *m. flexor carpi radialis*, *m. flexor carpi ulnaris*, *mm. Thenar*, *mm. Hypothenar*) и три мышцы — нижних (*m. tibialis anterior*, *m.*

gastrocnemius (cap. lat.), *m. rectus femoris*). В качестве базового критерия пирамидного дефицита использовался предложенный нами цереброспинальный индекс (ЦСИ), рассчитываемый из соотношения средней амплитуды суммарной ЭМГ (проба «максимальное произвольное напряжение») и амплитуды М-ответов одноименных мышц. Указанный показатель обеспечивает возможность интегральной оценки состояния структурно-функционального «модуля» моторного аппарата «моторная кора — спинальные мотонейроны — мышца». Электроэнцефалографические исследования проводились по общепринятой схеме. Количественный анализ ЭЭГ-характеристик осуществлялся с расчетом абсолютной мощности (АМ) (параметра, характеризующего амплитуду колебаний) и относительной мощности (ОМ) (процентной представленности активности определенного частотного диапазона в структуре всех видов ритмики). Используемое оборудование — система ЭМГ и ВП «Viking-IV» (Nicolet, США), магнитоимпульсный стимулятор «Quadropuls-500» (Magstim, Великобритания) и ЭЭГ-система «Pegasus» (EMS, Австрия).

В качестве контроля использованы данные 32 здоровых испытуемых (студенты физкультурного факультета Курганского государственного университета) мужского пола 17 — 21 года.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета анализа данных Microsoft Excel 2003, дополненного программой «Attestat». Достоверность различия сопоставляемых выборок показателей оценивалась с помощью критериев Смирнова и Вилкоксона [1]; взаимосвязь признаков — с помощью коэффициентов линейной

корреляции Пирсона (r). Принятый уровень статистической значимости выводов — 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки межполушарного взаимодействия проанализированы пакеты данных ЦСИ пораженных и «интактных» конечностей в трех подгруппах пациентов, сформированных по этиологии заболевания. Средние значения ЦСИ у больных указанных подгрупп сведены в таблице 1, уровень билатеральных взаимосвязей ЦСИ представлен в таблице 2.

Таблица 2
Значения коэффициента линейной корреляции Пирсона (r), рассчитанные между цереброспинальными индексами мышц паретичных и контралатеральных конечностей у больных трех групп

Мышца	Ишемия	Геморрагия	Травма
<i>m. deltoideus</i> (cap. med.)	0,128	0,347	0,428*
<i>m. biceps brachii</i> (cap. lon.)	0,252*	0,316	0,254
<i>m. triceps brachii</i> (cap. lon.)	0,384*	0,898*	0,606*
<i>m. flexor carpi radialis</i>	0,084	0,131	0,129
<i>m. flexor carpi ulnaris</i>	0,430*	0,404	0,461*
<i>m. extensor digitorum</i>	0,479*	0,506*	0,276
<i>mm. Thenar</i>	0,047	0,210	0,327
<i>mm. Hypothenar</i>	0,215*	0,329	0,397*
<i>m. tibialis anterior</i>	0,422*	0,634*	0,555*
<i>m. gastrocnemius</i> (cap. lat.)	0,362*	0,315	0,478*
<i>m. rectus femoris</i>	0,403*	0,428*	0,450*

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

Таблица 1
Средние значения ($M \pm m$) цереброспинальных индексов мышц паретичных и контралатеральных конечностей у больных трех групп

Мышца	Контралатеральная конечность			Паретичная конечность			Контроль
	Ишемия	Геморрагия	Травма	Ишемия	Геморрагия	Травма	
<i>m. deltoideus</i> (cap. med.)	0,107 $\pm$ 0,008	0,100 $\pm$ 0,011	0,075 $\pm$ 0,007 [#]	0,040 $\pm$ 0,004	0,031 $\pm$ 0,006	0,042 $\pm$ 0,009	0,176 $\pm$ 0,011
<i>m. biceps brachii</i> (cap. lon.)	0,069 $\pm$ 0,004	0,046 $\pm$ 0,005*	0,052 $\pm$ 0,004*	0,019 $\pm$ 0,002	0,009 $\pm$ 0,002*	0,026 $\pm$ 0,004* [#]	0,085 $\pm$ 0,004
<i>m. triceps brachii</i> (cap. lon.)	0,025 $\pm$ 0,001	0,021 $\pm$ 0,002	0,024 $\pm$ 0,002	0,010 $\pm$ 0,001	0,006 $\pm$ 0,001*	0,014 $\pm$ 0,002* [#]	0,028 $\pm$ 0,002
<i>m. flexor carpi radialis</i>	0,027 $\pm$ 0,001	0,016 $\pm$ 0,002*	0,023 $\pm$ 0,002	0,009 $\pm$ 0,001	0,004 $\pm$ 0,001*	0,011 $\pm$ 0,002 [#]	0,027 $\pm$ 0,001
<i>m. flexor carpi ulnaris</i>	0,043 $\pm$ 0,002	0,033 $\pm$ 0,006	0,033 $\pm$ 0,004*	0,010 $\pm$ 0,001	0,008 $\pm$ 0,003	0,021 $\pm$ 0,003* [#]	0,035 $\pm$ 0,002
<i>m. extensor digitorum</i>	0,045 $\pm$ 0,002	0,037 $\pm$ 0,004	0,038 $\pm$ 0,003	0,012 $\pm$ 0,002	0,007 $\pm$ 0,002	0,020 $\pm$ 0,003* [#]	0,052 $\pm$ 0,004
<i>mm. Thenar</i>	0,095 $\pm$ 0,004	0,106 $\pm$ 0,010	0,091 $\pm$ 0,008	0,030 $\pm$ 0,003	0,031 $\pm$ 0,005	0,049 $\pm$ 0,007* [#]	0,103 $\pm$ 0,056
<i>mm. Hypothenar</i>	0,068 $\pm$ 0,004	0,049 $\pm$ 0,004*	0,061 $\pm$ 0,006	0,014 $\pm$ 0,002	0,005 $\pm$ 0,001*	0,024 $\pm$ 0,005* [#]	0,075 $\pm$ 0,005
<i>m. tibialis anterior</i>	0,071 $\pm$ 0,003	0,045 $\pm$ 0,005*	0,062 $\pm$ 0,005 [#]	0,029 $\pm$ 0,003	0,016 $\pm$ 0,003	0,030 $\pm$ 0,004 [#]	0,094 $\pm$ 0,008
<i>m. gastrocnemius</i> (cap. lat.)	0,011 $\pm$ 0,001	0,008 $\pm$ 0,001*	0,010 $\pm$ 0,001	0,005 $\pm$ 0,001	0,003 $\pm$ 0,001*	0,006 $\pm$ 0,001	0,016 $\pm$ 0,001
<i>m. rectus femoris</i>	0,020 $\pm$ 0,001	0,015 $\pm$ 0,001*	0,016 $\pm$ 0,001*	0,011 $\pm$ 0,001	0,010 $\pm$ 0,002	0,011 $\pm$ 0,001	0,034 $\pm$ 0,002

Примечание: * — отличие ($p < 0,05$) от ЦСИ больных с ишемическим инсультом; [#] — отличие ($p < 0,05$) от ЦСИ больных с геморрагическим инсультом.

Показано, что у лиц, перенесших ишемический инсульт, значение анализируемого показателя на стороне пареза по 11 отведениям от мышц верхней и нижней конечности было снижено в среднем на $71,9 \pm 1,8$ %. На контралатеральной стороне в отведениях от *m. flexor carpi radialis*, *m. flexor carpi ulnaris* ЦСИ оказались в пределах нормы, а в остальных отведениях — были снижены в среднем на $21,8 \pm 4,3$ %. Максимальный моторный дефицит на пораженной стороне выявлен в отведении от *mm. hypothenar* (ЦСИ снижен на 81,7 %; $p < 0,001$), минимальный — по *m. triceps brachii* (на 62,7 %; $p < 0,001$). На контралатеральной стороне снижение ЦСИ достигало 41,2 % ($p < 0,001$; *m. rectus femoris*). При оценке взаимосвязи относительных величин ЦСИ (% от нормы) мышц паретичных и контралатеральных конечностей коэффициент линейной корреляции Пирсона варьировал в диапазоне от 0,047 до 0,479 (табл. 2), причем в восьми отведениях он оказался статистически значимым ($p < 0,05$).

В подгруппе больных с ранее перенесенным геморрагическим инсультом ЦСИ паретичных мышц был снижен гораздо значительнее, чем при ишемическом типе инсульта (в среднем на $81,4 \pm 2,1$ %). В частности, способность к произвольному контролю мышечным напряжением контралатеральных конечностей у данных пациентов пострадала в десяти отведениях: ЦСИ оказался сниженным в среднем на $38,2 \pm 5,0$ %. Наиболее грубое снижение ЦСИ на пораженной стороне отмечено в отношении *mm. hypothenar* (на 93,2 %; $p < 0,001$), на противоположной — в отношении *m. rectus femoris* (на 56,5 %; $p < 0,001$). В наименьшей степени на стороне пареза пострадала *mm. thenar* (на 69,8 %; $p < 0,001$). Выявлена в различной степени выраженная положительная билатеральная взаимосвязь функционального состояния одноименных групп мышц конечностей (r варьирует в пределах от 0,131 до 0,898), оказавшаяся статистически значимой в четырех из одиннадцати отведений (*m. triceps brachii*, *m. extensor digitorum*, *m. tibialis anterior*, *m. rectus femoris*). Сопоставление средних значений ЦСИ данной подгруппы больных с показателями, полученными при обследовании лиц, перенесших ишемический инсульт, выявлено, что при геморрагическом инсульте изменения характеристик функционального статуса сенсомоторных структур имеют большую выраженность во всех анализируемых отведениях как на стороне пареза, так и в симметричных отведениях контралатеральных конечностей (табл. 1). Межгрупповые отличия оказались статистически значимы в пяти отведениях от мышц на стороне гемипареза и в шести отведениях от мышц противоположной стороны ($p < 0,01$).

У лиц, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму с ушибом головного мозга, анализируемый ЭМГ-показатель мышц паретичных конечностей оказался наиболее высоким — уровень снижения ЦСИ относительно контрольных величин составил в среднем $61,4 \pm 3,1$ %. На контралатеральной стороне ЦСИ был снижен на $28,6 \pm 5,1$ %. Наи-

более выраженный пирамидный дефицит на пораженной стороне зарегистрирован в отведении от *m. deltoideus* (ЦСИ снижен на 76,1 %; $p < 0,001$), наименее выраженный — от *m. flexor carpi ulnaris* (на 41,4 %; $p < 0,001$). На противоположной стороне наиболее пострадавшей также оказалась *m. deltoideus* (ЦСИ был ниже нормы на 57,5 %; $p < 0,001$). Коэффициент корреляции между ЦСИ симметричных отведений в данной подгруппе больных составил 0,129–0,606, причем в 7 из 11 отведений он оказался статистически значимым. Отмечено также, что значения ЦСИ мышц паретичных конечностей у данных пациентов были выше, чем аналогичные показатели у лиц, перенесших ишемический инсульт (статистически значимо в 6 отведениях). В то же время ЦСИ мышц «интактной» стороны во всех отведениях были несколько ниже, причем в трех отведениях — достоверно ($p < 0,05$). Сравнивая анализируемые показатели больных, перенесших черепно-мозговую травму, с данными, полученными в подгруппе с последствиями геморрагического инсульта, отмечен более высокий уровень сохранности моторного контроля у первых, причем в большинстве отведений (8) достоверно на стороне пареза и в 1 отведении (*m. tibialis anterior*) — на контралатеральной стороне.

Произведена оценка взаимосвязи характеристик церебральной ритмики со степенью выраженности гемипареза. Данные спектрального анализа ЭЭГ выявили, что ОМ дельта-активности над пораженным полушарием составила в среднем $26,5 \pm 1,3$ %, что оказалось выше нормы почти в 2 раза (на 81,5 %; $p < 0,001$). В отношении амплитудных характеристик отмечено превышение нормативных значений на 75,0 % (АМ = $52,5 \pm 4,0$ мкВ²). Представленность дельта-ритмики в «интактном» полушарии была выше контрольных величин на 43,8 % ($p < 0,001$ в половине отведений), составив $21,0 \pm 1,9$ %, а средняя амплитуда составила $29,8 \pm 2,7$ мкВ² (при норме $30,0 \pm 2,5$ мкВ²). Выявлена отрицательная взаимосвязь количественных характеристик дельта-активности с относительными (выраженными в процентах от контроля) величинами ЦСИ паретичных конечностей. В частности, r , рассчитанный между ЦСИ и ОМ указанной патологической ритмики пораженной гемисферы, составил $-0,445$ ($p < 0,01$). Амплитудные показатели дельта-активности коррелировали с ЦСИ несколько слабее: $r = -0,252$ ($p < 0,05$). Сходная картина отмечена и при анализе взаимосвязи аналогичных характеристик «интактного» полушария ($r = -0,321$ ($p < 0,01$) и $r = -0,155$ ($p > 0,05$) соответственно).

Степень присутствия тета-активности в отведениях от пораженного полушария составила в среднем $20,0 \pm 0,8$ % ($p < 0,001$) при норме $10,9 \pm 1,5$ %. Амплитудный показатель оказался выше нормы на 44,4 % ($p < 0,01$ по средневисочному отведению). ОМ тета-ритмики «интактного» полушария составила $18,2 \pm 1,4$ %, что превысило контрольное значение на 67,0 % ($p < 0,001$). АМ составила в среднем $26,4 \pm 3,4$ мкВ² (выше нормы

на 5,6 %). Отмечена статистически значимая отрицательная взаимосвязь ОМ тета-активности и ЦСИ как в пораженном ($r = -0,386$; $p < 0,01$), так и в «интактном» ($r = -0,403$; $p < 0,01$) полушарии, а также отрицательная взаимосвязь амплитудных показателей данного типа активности с ЦСИ (соответственно, $r = -0,246$ ($p < 0,05$); $r = -0,234$ ($p < 0,05$)).

Усредненная ОМ альфа-ритма пораженной гемисферы была зафиксирована на уровне $38,8 \pm 2,9$ %, что ниже ($p < 0,001$) нормы на 31,1 %. Амплитудные характеристики альфа-ритма были снижены ($p < 0,001$) на 57,5 % ($73,3 \pm 12,1$ мкВ²). Процентная представленность альфа-ритма, зарегистрированного над контралатеральным полушарием, составила в среднем $41,9 \pm 3,5$ % (что ниже нормы на 25,6 %; $p < 0,001$), а АМ — $77,4 \pm 14,4$ мкВ² (ниже нормы на 55,1 %; $p < 0,001$). На стороне гемипареза выявлена достоверная положительная взаимосвязь ЦСИ с показателем представленности альфа-ритма и его амплитудой, причем как пораженного, так и «интактного» полушария. Коэффициент корреляции между ЦСИ и ОМ пораженного полушария составил 0,488 ($p < 0,01$), контралатерального — 0,408 ($p < 0,01$). Коэффициенты корреляции между ЦСИ и АМ составили, соответственно, $r = 0,377$ ($p < 0,01$) и $r = 0,321$ ($p < 0,01$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о наличии отчетливого отрицательного влияния постинсультного/посттравматического церебрального дефекта на функциональные характеристики контралатерального («интактного») полушария головного мозга, отражающегося в пропорциональных изменениях всего спектра анализируемых ней-

рофизиологических (ЭЭГ и ЭМГ) признаков. Эти изменения затрагивают все тестируемые модули нейромоторного аппарата (цереброспинальный индекс «интактной» конечности в среднем по всем отведениям у обследованных больных оказался ниже контрольных величин на 28,6 %) и прослеживаются в отдаленные (более 1 года) сроки после перенесенного инсульта или черепно-мозговой травмы. Полученные данные могут оказаться полезными при разработке новых методов консервативной и хирургической реабилитации указанной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Гехт А.Б. Лечение больных инсультом в восстановительном периоде // Consilium medicum. — 2000. — № 12. — С. 521—525.
3. Contribution of diaschisis to the clinical deficit in human cerebral infarction / J.V. Bowler, J.P.H. Wade, B.E. Jones [et al.] // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 1000—1006.
4. Crossed cerebellar diaschisis and brain recovery after stroke / B. Infeld, S.M. Davis, M. Lichtensten [et al.] // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 90—95.
5. Evolution of diaschisis in focal stroke model / S.T. Carmichael, K. Tatsukawa, D. Katsman [et al.] // Stroke. — 2004. — Vol. 35. — P. 758—763.
6. Feeney D.M., Baron J.C. Diaschisis // Stroke. — 1986. — Vol. 7. — P. 817—830.
7. Johansson B.B. Brain plasticity and stroke rehabilitation // Stroke. — 2000. — Vol. 20. — P. 223—230.
8. Remote changes in cortical excitability after stroke / C.M. Butefisch, J. Netz, M. Webling [et al.] // Brain. — 2003. — Vol. 126. — P. 470—481.

Сведения об авторах

Шеин Александр Порфирьевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии движений и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России (640020, г. Курган, отд. св. № 14, а/я 1809; тел.: 8 (961) 749-14-19; e-mail: sheinar@mail.ru)

Скрипников Александр Анатольевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории физиологии движений и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России

Криворучко Галина Алексеевна — старший научный сотрудник лаборатории физиологии движений и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-002.951.21-036.22

В.А. Астафьев^{1,3}, В.И. Кулешова², А.В. Духанина¹ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ДИФИЛЛОБОТРИОЗУ
В ПЕРМСКОМ КРАЕ¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² Западный филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (Пермь)³ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

В настоящей статье рассматриваются вопросы распространения дифиллоботриоза в Пермском крае. Выявлены территории риска по заболеваемости дифиллоботриозом.

Ключевые слова: дифиллоботриоз, гельминтоз, распространенность

ESTIMATION OF AN EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON DIPHYLLOBOTHRIASIS
IN PERM KRAIA.V. Astafiev^{1,3}, V.I. Kuleshova², A.V. Dukhanina¹¹ Scientific Institute of Epidemiology and Microbiology of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk² Western Branch of Hygiene and Epidemiology Center in Perm Krai, Perm³ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The article reviews the problems of prevalence of diphyllbothriasis in Perm Krai. The territories of risk on the diphyllbothriasis morbidity are revealed.

Key words: diphyllbothriasis, helminthiasis, prevalence

ВВЕДЕНИЕ

Дифиллоботриоз — гельминтоз из группы цестодозов, зооантропонозная инвазия, протекающая с признаками преимущественного поражения желудочно-кишечного тракта и часто сопровождающаяся развитием мегалобластной анемии. Возбудителями дифиллоботриоза являются более 10 видов лентецов. На территории России наиболее широко распространен лентец широкий — *Diphyllbothrium latum*.

Распространение дифиллоботриоза связано с крупными пресноводными водоемами. Очаги дифиллоботриоза зарегистрированы в Северной Европе, Восточном Средиземноморье, Канаде, США, на Аляске. В России дифиллоботриоз регистрируется в Карелии, Красноярском крае, республике Саха, на острове Сахалин и других территориях. Пораженность рыбы в реках и озерах составляет от 10 до 86 %. Заражение человека происходит при употреблении свежей, недостаточно просоленной икры и сырой рыбы. Под воздействием продуктов жизнедеятельности паразита в организме развиваются тяжелые патологические изменения. Диагноз устанавливается при обнаружении в кале яиц или выделенных при дефекации фрагментов члеников гельминта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе, целью которой является оценка эпидемиологической ситуации по дифиллоботриозу в Пермском крае, были использованы материалы о заболеваемости дифиллоботриозом Управления Роспотребнадзора Пермского края. При оценке эпидемиологических данных использовались общепринятые параметрические и непараметрические критерии статистики с предварительным испытанием полученных материалов на нормальность распределения [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пермский край относится к числу территорий с наиболее высокой заболеваемостью дифиллоботриозом. Среднегодовой показатель этого заболевания за 2001 — 2010 гг. составил $74,4 \pm 8,9^{0/0000}$, что статистически значимо выше ($p < 0,01$), чем в целом по Российской Федерации. В то же время за этот же период выявлена устойчивая (выраженная) тенденция к снижению заболеваемости. Линейное уравнение регрессии имело вид:

$$Y = -9,8x + 125,4.$$

Темпы ежегодного прироста составили 15,6 %.

Среди заболевших преобладали взрослые, доля которых в среднем за многолетний период

составила $94,2 \pm 0,5$ %. Заболеваемость детей ($24,2 \pm 4,3$ ‰) была значимо ($p < 0,01$) ниже по сравнению со взрослым населением. Тенденция

многолетнего движения заболеваемости направлена к снижению и была значима ($p < 0,01$). Кроме того, необходимо отметить, что в течение

Таблица 1
Показатели эпидемиологической оценки ситуации по дифиллоботриозу на отдельных территориях
Пермского края за 2001–2010 гг.

№	Территория	Заболеваемость 2001–2010 гг.	Сумма рангов	Показатель наглядности (K_n , %)
1	Октябрьский	0,0	10	0,0
2	Кишертский	2,5	41	7,9
3	Суксунский	1,4	47	9,5
4	Лысьва	2,7	70	15,4
5	Уинский	3,9	70	15,4
6	ЗАТО «Звездный»	4,3	74	16,4
7	Бардымский	3,8	77	17,2
8	Горнозаводский	6,9	86	19,5
9	Ординский	6,0	87	19,7
10	Березовский	6,2	98	22,6
11	Куединский	7,9	105	24,4
12	Б-Сосновский	15,7	134	31,8
13	Кизел	13,6	134	31,8
14	Гремячинск	16,3	137	32,6
15	Кунгур	16,2	145	34,6
16	Чернушинский	17,6	149	35,6
17	Чусовой	22,8	154	36,9
18	Губаха	24,1	167	40,3
19	Александровск	23,2	170	41,0
20	Чайковский	32,1	199	48,5
21	Красновишерский	30,4	201	49,0
22	Пермь	40,7	226	55,4
23	Соликамск	61,4	239	58,7
24	Очерский	58,6	243	59,7
25	Краснокамск	74,3	263	64,9
26	Пермский	90,4	265	65,4
27	Чердынский	95,2	272	67,2
28	Березники	87,5	277	68,5
30	Сивинский	104,8	288	71,3
31	Верецагинский	107,2	291	72,1
32	Еловский	106,3	293	72,6
33	Нытвенский	120,4	317	78,7
34	Осинский	244,8	323	80,3
35	Коми-округ	165,1	329	81,8
36	Частинский	186,1	331	82,3
37	Добрянский	215,9	354	88,2
38	Усольский	334,6	372	92,8
39	Оханский	478,0	376	93,8
40	Карагайский	619,9	389	97,2
41	Ильинский	761,4	397	99,2

всего периода наблюдения доля детей среди заболевших дифиллоботриозом снижалась, и если в 2001 г. она составила 7,4 %, то в 2010 г. — всего лишь 2,8 %.

Оценивая заболеваемость дифиллоботриозом в Пермском крае как чрезвычайно высокую, следует отметить, что на отдельных административных территориях эти показатели колебались в довольно значительных пределах — от полного отсутствия случаев дифиллоботриоза (Октябрьский район) до превышения среднекраевого уровня более чем в десять раз (Ильинский район — $761,4 \pm 82,2 \text{ ‰}$). Например, в 2001 г. в Карагайском районе заболеваемость составила $1176,7 \text{ ‰}$ против $115,7 \text{ ‰}$ по Пермскому краю.

Вышеизложенное диктует необходимость провести эпидемиологическую оценку ситуации по дифиллоботриозу в Пермском крае, которая нами проводилась с использованием интегральных эпидемиологических показателей. Способ их расчета условно называется методом «по сумме занятых мест» [1, 2, 3], сущность которого заключается в том, что определяется перечень территорий и показателей для сравнения. Каждый из показателей ранжируется (от минимума к максимуму) за определенный отрезок лет, которые далее суммируются, что и является интегральным показателем (ИП) в виде суммы мест конкретного показателя или объекта.

Заключительный этап метода основан на вычислении коэффициента наглядности (K_n , %) по формуле:

$$K_n = \left(1 - \frac{S_x - S_p}{S_x - S_y}\right) \times 100,$$

где S_x — наихудшая сумма мест; S_p — сумма мест у конкретного объекта; S_y — наилучшая сумма мест. Наихудшая сумма мест (S_x) определяется по формуле:

$$S_x = x \times n_1,$$

где x — число членов динамического ряда, взятого для ранжировки; n_1 — число показателей, взятых для анализа. Наилучшая сумма мест (S_y) соответствует числу показателей, взятых для анализа или на количество лет наблюдения.

В нашем случае был взят в анализ один показатель (заболеваемость дифиллоботриозом) за десять

лет наблюдения по каждой из административных территорий, входящих в состав Пермского края. Таким образом, наилучшая сумма мест (S_y) была равна 10, наихудшая — 400. Данные по суммарному ранжированию и расчета коэффициента наглядности представлены в таблице 1.

Анализ материалов, представленных в таблице 1, показал, что в Пермском крае имеется всего лишь один район (Октябрьский), где в течение десяти лет не было зарегистрировано ни одного случая дифиллоботриоза. Все прочие территории были подразделены на пять групп по уровню заболеваемости в зависимости от суммы полученных рангов и уровня заболеваемости.

К первой группе территорий, сумма рангов которых — до 100 баллов, были отнесены территории со спорадическим уровнем заболеваемости: Кишертский, Суксунский, г. Лысьва, Уинский, ЗАТО «Звездный», Бардымский, Горнозаводский, Ординский, Березовский.

Ко второй группе территорий, сумма рангов которых — от 101 до 200 баллов, отнесены территории с низким уровнем заболеваемости: Куединский, Б-Сосновский, Кизел, г.г. Гремячинск, Кунгур, Чусовой, п. Чернушинский, г.г. Губаха, Александровск, Чайковский.

К третьей группе территорий, сумма рангов которых — от 201 до 300 баллов, отнесены территории со средним уровнем заболеваемости: Красновшерский, г.г. Пермь, Соликамск, Очерский, Краснокамск, Пермский, Чердынский, г.г. Березники, Сивинский, Верещагинский, Еловский.

К четвертой группе территорий, сумма рангов которых — от 301 до 450 баллов, отнесены территории с высоким уровнем заболеваемости: Нытвенский, Осинский, Коми-округ, Частинский.

К пятой группе территорий, сумма рангов которых — от 451 до 400 баллов, отнесены территории с чрезвычайно высоким уровнем заболеваемости: Добрянский, Усольский, Оханский, Карагайский, Ильинский.

Для выявления различий в уровнях заболеваемости по перечисленным группам районов были рассчитаны показатели заболеваемости для этих же территорий за 2001–2010 гг. (табл. 2). Установлено, что различия в показателях заболе-

Таблица 2
Показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по дифиллоботриозу на различных территориях Пермского края в 2001–2010 гг.

Уровень заболеваемости	Заболеваемость (‰)	Интервал колеблемости заболеваемости (min–max) (‰)	Доля от общего числа заболевших в Пермском крае (%)	Доля населения, проживающего на этой территории, от числа жителей Пермского края (%)
Спорадический	$3,9 \pm 0,5$	1,4–6,2	0,5	8,7
Низкий	$21,0 \pm 2,5$	7,9–32,1	5,7	19,5
Средний	$55,8 \pm 7,8$	30,4–106,3	44,7	58,2
Высокий	$178,7 \pm 9,8$	120,4–215,9	26,6	10,8
Чрезвычайно высокий	$579,5 \pm 44,0$	334,6–761,4	22,5	2,8

Примечание: различия между всеми рассматриваемыми показателями статистически значимы ($p < 0,01$).

ваемости дифиллоботриозом по группам районов были статистически значимы ($p < 0,01$). Кроме того, выявлено, что из общего числа заболевших дифиллоботриозом (20336 случаев) за десять лет в Пермском крае территории со спорадическим уровнем заболеваемости дают в «копилку» числа заболевших не более 0,5 %, при этом в этих административных образованиях проживает около девяти процентов населения края (табл. 2). Основная часть населения Пермского края проживает на территориях со средним уровнем заболеваемости. В то же время нельзя не отметить, что почти половина всех заболевших (49,1 %) регистрируются в административных образованиях, относящихся к территориям с высокими и чрезвычайно высокими уровнями заболеваемости, где проживает 13,6 % от всего населения Пермского края.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, отметим, что заболеваемость дифиллоботриозом в Пермском крае, несмотря на статистически значимую тенденцию к

снижению, значимо превышает аналогичные показатели по Российской Федерации и имеет широкое распространение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Иркутской области / В.А. Астафьев, Е.Д. Савилов, Е.Ю. Зоркальцева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 199 — 202.
2. Сазыкин В.А. Метод интегральной оценки объектов по сумме мест // Матер. обл. совещания по итогам противотуберкулезной работы за 1994 год. — Оренбург, 1994. — С. 14 — 16.
3. Сазыкин В.А., Сон И.М. Комплексная оценка эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России // Проблемы туберкулеза и болезни легких. — 2006. — № 10. — С. 65 — 69.
4. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова [и др.]. — Новосибирск: Наука-центр, 2011. — 156 с.

Сведения об авторах

Астафьев Виктор Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, профессор кафедры эпидемиологии и микробиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (664025, г. Иркутск, а/я 539; тел./факс: 8 (3952) 33-34-25)

Кулешова Валентина Ивановна — врач-паразитолог Западного филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (тел.: 8 (342) 284-18-49)

Духанина Алла Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, а/я 539; тел./факс: 8 (3952) 33-34-25)

И.В. Козлова ¹, Е.К. Дорошенко ¹, О.В. Лисак ¹, Ю.П. Джигоев ¹, М.М. Верхожина ², Т.В. Демина ³,
В.А. Рар ⁴, С.Е. Ткачев ⁴, Н.В. Фоменко ⁴, О.В. Сунцова ¹, О.О. Черноиванова ¹, А.И. Парамонов ¹,
А.О. Ревизор ³, В.И. Злобин ³

ВИДОВОЕ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (Иркутск)

³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития (Иркутск)

⁴ ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (Новосибирск)

В статье подведены итоги многолетних исследований по изучению видового и генетического разнообразия возбудителей клещевых инфекций, циркулирующих в сочетанных природных очагах Восточной Сибири. Результаты исследования свидетельствуют о высокой генетической неоднородности региональной популяции вируса клещевого энцефалита, которая представлена штаммами дальневосточного, западного, урало-сибирского генотипов, штаммами группы 886 и 178-79. Установлено инфицирование иксодовых клещей следующими патогенами: *B. garinii*, *B. afzelii*, *R. sibirica*, *R. raoultii* (генотипы *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*), *E. muris*, *A. phagocytophilum* и *Candidatus «Neoehrlichia mikurensis»*.

Ключевые слова: генетическое разнообразие, вирус клещевого энцефалита, боррелии, риккетсии, эрлихии, анаплазмы, сочетанные очаги

SPECIES AND GENETIC VARIETY OF TICK INFECTIONS PATHOGENS ON THE TERRITORY OF THE EASTERN SIBERIA

I.V. Kozlova ¹, E.K. Doroshenko ¹, O.V. Lisak ¹, Yu.P. Dzhigoyev ¹, M.M. Verkhovina ²,
T.V. Dyomina ³, V.A. Rar ⁴, S.E. Tkachev ⁴, N.V. Fomenko ⁴, O.V. Suntsova ¹,
O.O. Chernovanova ¹, A.I. Paramonov ¹, A.O. Revizor ³, V.I. Zlobin ³

¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

² Center of Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region, Irkutsk

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

⁴ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

The article sums up long-term researches of studying of species and genetic variety of tick infections pathogens in combined natural focuses of the Eastern Siberia. The results of the research testify to the high genetic variety of regional population of tick-borne encephalitis virus that is represented by the strains of Far-Eastern, West, Ural-Siberian genotypes, the strains of the group 886 and 178-79. Infection of Ixodidae by the next pathogens: *B. garinii*, *B. afzelii*, *R. sibirica*, *R. raoultii* (renomuny *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*), *E. muris*, *A. phagocytophilum* и *Candidatus «Neoehrlichia mikurensis»* was determined.

Key words: genetic variety, tick-borne encephalitis virus, *Borrelia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, combined focuses

Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции имеют широкое распространение в мире и отличаются большим этиологическим разнообразием — вирусы, риккетсии, бактерии, простейшие. Проблема заболеваний, переносчиками которых являются иксодовые клещи, в последнее десятилетие приобретает все большее значение для многих регионов России, в том числе и для Восточной Сибири, где отмечается беспрецедентный рост заболеваемости населения клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ), клещевым риккетсиозом (КР).

Современная неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в отношении клещевых инфекций в России характеризуется не только ростом известных клещевых инфекций, но и выявлением новых нозологических форм и патогенов, роль которых в региональной инфекционной патологии еще не установлена.

Чрезвычайно важным новым аспектом является то, что очаги разных клещевых инфекций

накладываются друг на друга, т.е. речь идет о сочетанных природных очагах вирусных, бактериальных и риккетсиозных инфекций. Для понимания современной обстановки, осуществления регионально ориентированной диагностики и дифференцированной профилактики клещевых инфекций в Восточной Сибири необходима достоверная информация о спектре циркулирующих на территории региона клещевых патогенов и их генетической вариабельности.

Цель исследования — охарактеризовать видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовано 172 штамма ВКЭ из коллекции Института эпидемиологии и микробиологии ФБУЗ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, выделенных из различных биологических источников в период

с 1963 по 2006 гг., собранных в природных очагах Забайкалья и Прибайкалья и 9 изолятов РНК из крови больных людей.

Изучение генетической вариабельности вируса КЭ проводили с использованием различных молекулярно-генетических подходов: реакции мГНК с панелью из 40 дезоксиолигонуклеотидных зондов [3], секвенирования фрагментов и полного генома вируса, ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флюоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами [4]. ОТ-ПЦР в режиме реального времени проводилось на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ (г. Москва). Секвенирование штаммов вируса КЭ осуществлялось в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ (г. Москва) и в Центре секвенирования ДНК СО РАН (г. Новосибирск).

Детекцию и идентификацию эрлий/анплазм и риккетсий проводили в два этапа [9, 30]. На первом этапе использовали родоспецифичные праймеры из области генов *gltA* (для риккетсий) и 16S рРНК (для эрлий). На втором этапе видовую принадлежность и генетические варианты выявленных риккетсий определяли с помощью праймеров, специфичных участкам гена *gOmpA* *R. sibirica* и *R. slovaca*. Идентификацию эрлий и анаплазм осуществляли с помощью праймеров, специфичных к *A. phagocytophilum* и *E. muris*. Детекция ДНК боррелий группы КВЛ в образцах таежных клещей проведена методом двухраундовой ПЦР с праймерами направленными к гену *rbp* специфичными для боррелий группы КВЛ [12]. Определение нуклеотидных последовательностей положительных образцов проводили в Центре

секвенирования ДНК Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск). Кроме того, часть исследований по детекции РНК и ДНК клещевых патогенов осуществлялась на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ (г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в Институте эпидемиологии и микробиологии ФБУЗ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН значительно продвинулись исследования в области нового, быстро развивающегося во всем мире научного направления, получившего название молекулярной эпидемиологии, задачей которого является осуществление эпидемиологического анализа на основе определения степени гомологии вариантов возбудителей инфекций на молекулярном уровне.

Начиная с 1990-х годов, был проведен цикл работ по изучению природной изменчивости вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Использование различных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что на территории Восточной Сибири циркулируют три генотипа ВКЭ (дальневосточный (генотип 1), европейский (генотип 2), урало-сибирский, (генотип 3) при общем доминировании и более широком распространении урало-сибирского генотипа (78,7 % выборки) (рис. 1).

Наибольшая генетическая вариабельность обнаружена в природной популяции ВКЭ, циркулирующего на территории Иркутской области, где кроме трех основных генотипов обнаружены штаммы 886-84 и 178-79 со своеобразной генетической структурой, уникальность которой была доказана с помощью полногеномного секвенирования.

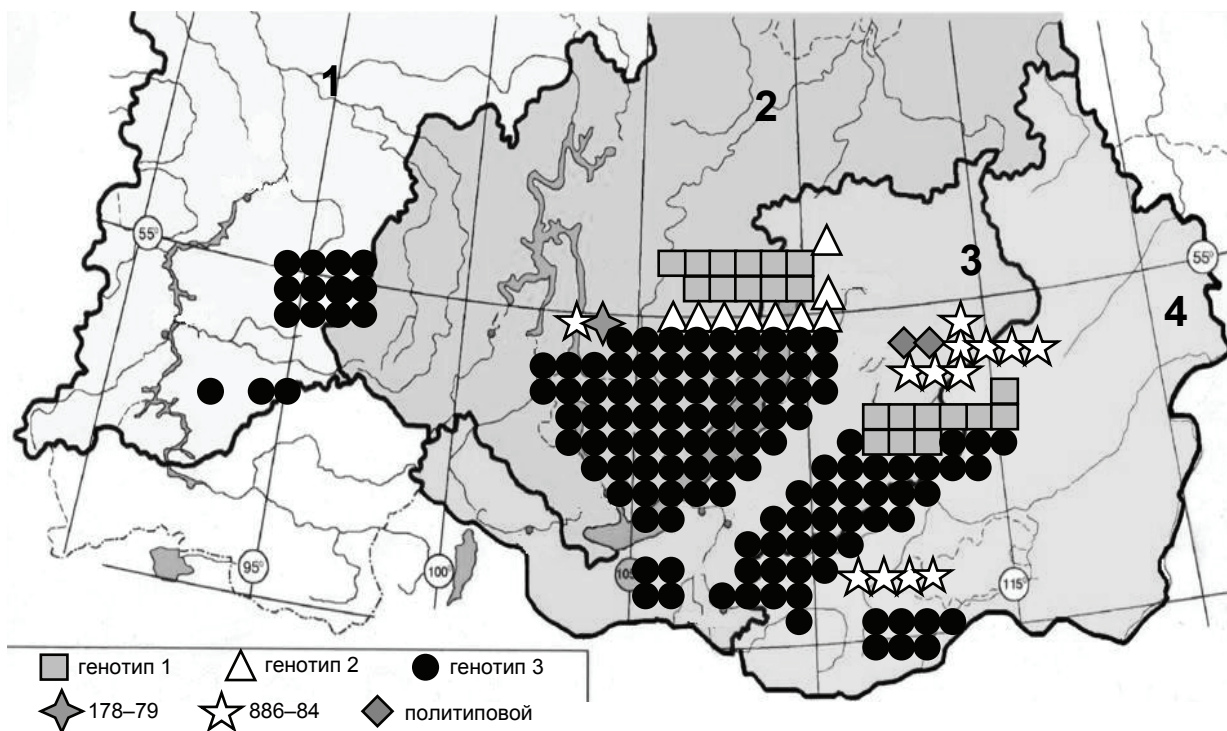


Рис. 1. Географическое распространение генотипов ВКЭ на территории Восточной Сибири: 1 – Красноярский край и Республика Хакасия; 2 – Иркутская область; 3 – Республика Бурятия; 4 – Читинская область.

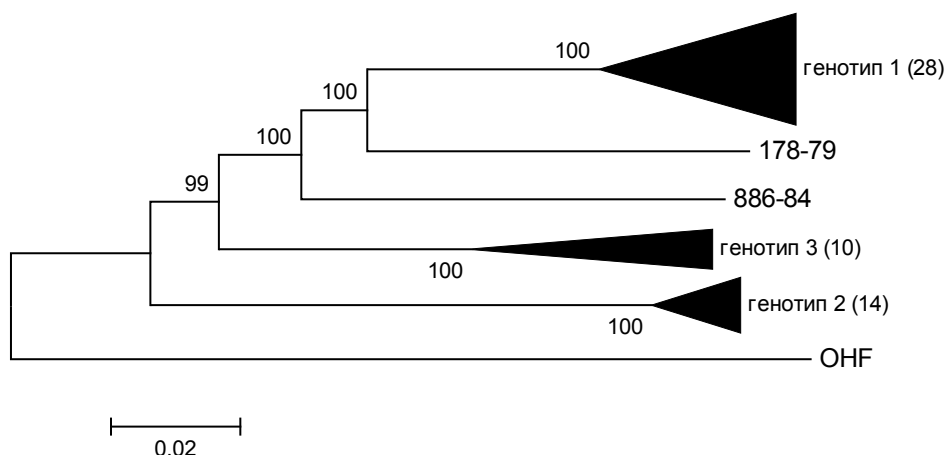


Рис. 2. Филогенетическое дерево, демонстрирующее уровень генетического родства 54 штаммов ВКЭ, полученное на основании расшифровки кодирующей области полипротеина (10242 н.п.): генотип 1 – X07755, AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450–EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205, Sofjin [28]; генотип 2 – TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379–GU183381, GU183382, GU183384; генотип 3 – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206–JN003209, GU183382, GU183384.

Сопоставление полного генома штаммов 886-84 (EF469662) и 178-79 (EF469661) с последовательностями ВКЭ, имеющимися в GenBank, показало, что на филогенетических деревьях они образуют самостоятельные ветви, не входя в состав кластеров трех основных генотипов (рис. 2). По уровню нуклеотидных и аминокислотных замен они «приближаются к границе разделения генотипов» (табл. 1) [7].

Таблица 1
Уровень нуклеотидных и аминокислотных замен между генотипами ВКЭ и штаммом 886-84 (%)
(кодирующая область полипротеина, длина 10242 н.п.)

	генотип 1	генотип 2	генотип 3
Уровень нуклеотидных замен (%) (кодирующая область полипротеина, длина 10242 н.п.)			
генотип 1	4,3		
генотип 2	16,4	2,3	
генотип 3	14,4	15,2	5,4
178–79	11,0	16,0	14,1
886–84	12,5	15,6	13,7
Уровень аминокислотных замен (%) (полная аминокислотная последовательность полипротеина, длина 3414 а.о.)			
генотип 1	1,3		
генотип 2	6,9	0,9	
генотип 3	5,3	6,2	1,9
178–79	3,1	6,1	5,2
886–84	3,9	6,0	4,2

Примечание: серым цветом выделен уровень нуклеотидных и аминокислотных замен внутри каждого генотипа.

Анализ полной аминокислотной последовательности генома штамма 886-84 подтвердил, что его генетическая структура уникальна, она представля-

ет собой «переплетение» из последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3.

На настоящий момент с помощью мГНК и секвенирования нами выявлена группа из 13 изолятов, имеющих генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84 (группа 886). Для восьми штаммов из этой группы были получены фрагменты геномов длиной 1650 н.о., кодирующие белки С, М и часть белка Е (810 н.о.) (GenBank, №№ доступа: EF469662, EU878281 – EU878283, JN936341, JN936347, JN936349 – JN936350, JN936353 – JN936355) (рис. 3).

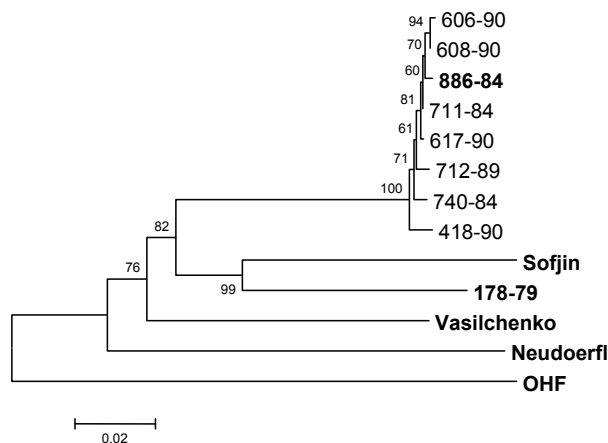


Рис. 3. Филогенетическое дерево (NJ, Kimura 2), построенное на основе анализа фрагмента генома ВКЭ, соответствующего генам С, М и части Е (1650 н.о.).

Гомология со штаммом 886-84 составила 98,2 – 99,8 %, а уровень различий между штаммами группы 886 и представителями трех основных генотипов варьировал от 13,1 % со штаммом Софжин до 16,6 % со штаммом Найдорф.

Проведенные нами исследования позволили установить, что ВКЭ «группы 886» имеет собственный ареал. Штаммы группы 886 обнаружены на

территории трех крупных регионов Восточной Сибири: Республика Бурятия, Иркутская и Читинская области. Недавно в литературе описан случай менингоэнцефалита с летальным исходом в Булганском аймаке Монголии, который был вызван изолятом, имеющим генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84 [15]. Установлена экологическая связь штаммов из этой группы со всеми звеньями трансмиссивной цепи, изучены их биологические свойства.

Нами было отмечено, что генетическое разнообразие вируса наблюдается в тех районах, где более выражено разнообразие ландшафтов, а следовательно, переносчиков ВКЭ и их прокормителей. Например, в Иркутской области это Эхирит-Булагатский район, где обнаруживаются штаммы всех трех генотипов, включая европейский, а также штаммы 886-84 и 178-79.

Показано, что роль теплокровных и иксодовых клещей в селекции штаммов разных генотипов может быть неодинаковой. Наибольшее генетическое разнообразие отмечено среди штаммов ВКЭ, изолированных от млекопитающих. Так, млекопитающие участвуют в селекции штаммов генотипов 1, 2, 3, 886-84 и так называемых микст-штаммов. Выделение штаммов генотипов 1, 3, 178-79 и 886-84 от клещей также свидетельствует об их существенной роли в формировании гетерогенной популяции ВКЭ в Восточно-Сибирском регионе.

Путем изоляции штаммов от больных людей установлено, что в региональной инфекционной патологии принимают участие все три генотипа ВКЭ, а также «микст-штаммы» (табл. 2).

Штаммы урало-сибирского генотипа (Айна/1448, 215-79, 210-79 и 413-04) вызывали ин-

паратную, менингеальную, менингоэнцефалитическую и прогрессивную формы заболевания. Штамм 1Г-98, выделенный из сгустка крови больного лихорадочной формой КЭ, был отнесен к западному генотипу. Штамм 2517-05, изолированный из сгустка крови больной прогрессивной формой КЭ, принадлежал к дальневосточному генотипу.

С помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени был выявлен один «микст-штамм» (№ 3869-03), который содержал одновременно ВКЭ урало-сибирского и западного генотипов. Штамм выделен из сыворотки крови человека с инвазивной формой КЭ. До генотипирования, выявившего наличие геномов двух подтипов, штамм прошел пять пассажей в культуре клеток и на белых беспородных мышах, что указывает на стабильность двойной инфекции.

Генотипирование девяти изолятов РНК, выделенных из проб крови больных людей, находящихся в 2009 г. на лечении в стационаре по поводу инфекционного заболевания, возникшего после укуса клеща, показало, что в 7 случаях этиологическим агентом инфекции послужил ВКЭ дальневосточного генотипа, в 2 других — урало-сибирского.

По данным ряда авторов, особенности клинического течения ИКБ и эффективность диагностики зависят от генетической структуры возбудителей [5, 14, 16, 24]. Исследователи отмечают, что использование в качестве диагностикомов региональных изолятов боррелий приводит к повышению эффективности выявления больных ИКБ на данной территории [22, 25, 27]. В связи с этим актуальным является изучение региональных особенностей видового состава боррелий, циркулирующих на территории Восточной Сибири и принимающих участие в инфекционной патологии.

Таблица 2
Генотипирование штаммов и изолятов РНК ВКЭ, выделенных от больных людей в Иркутской области

Штамм, изолят РНК	Источник выделения	Форма заболевания	Генотип
Айна/1448	Ликвор	Хронический КЭ, прогрессивная форма	3
215-79	Секц. материал	Острый КЭ, менинго-энцефалитическая форма	3
210-79	Сыворотка крови	КЭ, форма неизвестна	3
1Г-98	Сгусток крови	КЭ, лихорадочная форма	2
3869-03	Сыворотка крови	КЭ, инвазивная форма	3, 2
413-04	Сыворотка крови	КЭ, менингеальная форма, двухволновое течение	3
2517-05	Сгусток крови	Хронический КЭ, прогрессивная форма	1
А-09	РНК из крови	Хронический КЭ, прогрессивная форма	1
Ј-09	РНК из крови	КЭ, лихорадочная форма	3
Г-09	РНК из крови	КЭ, лихорадочная форма; гепатит А	1
Н-09	РНК из крови	КЭ, лихорадочная форма, средней тяжести	1
Ки-09	РНК из крови	КЭ, лихорадочная форма, средней тяжести	1
Л-09	РНК из крови	КЭ; клещевой риккетсиоз	1
S-09	РНК из крови	КЭ, менингеальная форма, тяжелое течение	1
Ко-09	РНК из крови	КЭ; ИКБ, безэритемная форма	1
В-09	РНК из крови	КЭ, лихорадочная форма, средней тяжести	3

Проведенное нами в 2009 г. генотипирование 55 образцов клещей, собранных на территории Усть-Илимского, Братского, Киренского и Бодайбинского районов Иркутской области, показало присутствие в них ДНК *B. garinii*.

С целью определения геновидов боррелий, принимающих участие в развитии ИКБ у людей, было проведено типирование 59 образцов крови, взятых в разные сроки с момента укуса клеща (табл. 3). Было установлено, что в 11 пробах содержится ДНК *B. garinii*, в 2 образцах генотипирована *B. afzelii*, в 7 пробах одновременно обнаружена ДНК *B. garinii* и *B. afzelii*.

Результаты этих исследований подтверждают полученные ранее данные о циркуляции на территории Прибайкалья двух геновидов боррелий — *B. garinii* и *B. afzelii* — и доказывают участие этих геновидов в развитии ИКБ у больных в Прибайкалье. Учитывая широкое распространение *B. garinii* и *B. afzelii* на территории Восточной Сибири, при проведении лабораторной диагностики ИКБ целесообразным было бы использование диагностиком на основе комбинации этих двух геновидов.

Совсем недавно в иксодовых клещах, собранных на территории России, а также в крови людей с безэритемной формой ИКБ был обнаружен новый вид боррелий — *B. miyamotoi*, принадлежащих к группе возбудителей клещевых возвратных лихорадок. Впервые *B. miyamotoi* была обнаружена в клещах *I. persulcatus* в Японии в 1995 г. [21], впоследствии ее находили в *I. ricinus* во Франции, Германии, Швеции [20, 29], в *I. scapularis* и *I. pacificus* — в Северной Америке [13, 18], в клещах *I. persulcatus* — в России [8, 12, 23]. В 2008 г. *B. miyamotoi* была впервые генотипирована в клещах *I. persulcatus*, отловленных на территории Иркутской области. При исследовании 519 клещей ДНК *B. miyamotoi* обнаружена в 3,9 % случаев. В 0,6% проб выявлено микстинфицирование переносчиков *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. (табл. 4)

Открытие «новой» клещевой инфекции, этиологическим агентом которой является *B. miyamotoi*, требует создания и внедрения серологических и ПЦР-методик для дифференциальной диагностики данного заболевания и выяснения степени его

распространенности в Восточной Сибири, а также детального исследования клинической картины и разработки способов лечения и профилактики.

Возбудителем КР в Иркутской области является *R. sibirica*, однако появление в последнее время сведений о новых видах риккетсий на территории юга Сибири, Северного Казахстана и Дальнего Востока [1, 2, 10, 11] свидетельствует о необходимости уточнения вопроса об этиологии этой инфекции в Прибайкалье. Проведенные нами исследования показали, что наряду с *R. sibirica* на территории региона циркулируют риккетсии *R. raoultii* (генотипы *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*, *R. sp. RpA4*), патогенность которых для человека пока не изучена.

С целью установления роли различных генотипов риккетсий в развитии КР нами проведено исследование 73 проб крови больных людей, в 14 (19,2 %) из них обнаружена ДНК риккетсий. Определение нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *rOmpA* длиной 337 п.н. у двух ампликонов показало, что оба они генетически близки *R. raoultii* генотипа *R. sp. DnS14*, что указывает на возможную роль данного генотипа риккетсий в региональной инфекционной патологии.

В последние годы в клещах тех же видов, с которыми связана передача вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) и боррелий, обнаружены возбудители *Ehrlichia muris* и *Anaplasma phagocytophilum* и описаны новые для России заболевания — моноцитарный эрлихиоз (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ).

На наличие ДНК эрлихий и анаплазм нами было проанализировано 1387 экземпляров иксодовых клещей из 10 районов Иркутской области (табл. 5).

ДНК *E. muris* обнаружена в клещах, собранных на территории всех обследованных районов. Инфицированность клещей *E. muris* варьировала в широких пределах от 5,7 % в Усть-Илимском районе до 33,8 % в Качугском районе. ДНК *A. phagocytophilum* выявлена в таежных клещах, отловленных на территории Иркутского, Слюдянского, Эхирит-Булагатского, Казачинско-Ленского и Качугского районов Иркутской области. Случаи микст-инфицирования клещей двумя видами возбудителей зафиксированы на территории Иркут-

Таблица 3

Результаты исследования в ПЦР сывороток крови людей

Число исследованных сывороток	Положительный результат абс. % ± m	в том числе			Отрицательный результат абс. % ± m
		только <i>B. garinii</i> абс. % ± m	только <i>B. afzelii</i> абс. % ± m	<i>B. garinii</i> + <i>B. afzelii</i> абс. % ± m	
59	20 33,9 ± 6,2	11 18,6 ± 5,1	2 3,4 ± 2,4	7 11,9 ± 4,2	39 66,1 ± 6,1

Таблица 4

Выявление ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. в клещах *I. persulcatus* на территории Иркутской области

Число исследованных / положительных образцов	Число положительных образцов (%)		
	<i>B. miyamotoi</i>	<i>B. burgdorferi</i> s.l.	<i>B. miyamotoi</i> + <i>B. burgdorferi</i> s.l.
519 / 162	20 (3,9 %)	139 (26,8 %)	3 (0,6 %)

Результаты исследования клещей на наличие ДНК *E. muris* и *A. phagocytophilum*

Район	Всего исследовано	<i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>E. muris</i> + <i>A. phagocytophilum</i>
Киренский	189	43 (22,8 %)	–	–
Усть-Илимский	122	7 (5,7 %)	–	–
Братский	52	4 (7,7 %)	–	–
Бодайбинский	56	4 (7,1 %)	–	–
Иркутский	390	34 (8,7 %)	22 (5,6 %)	7 (1,8 %)
Эхирит-Булагатский	339	21 (6,2 %)	9 (3,4 %)	7 (2,7 %)
Слюдянский	48	5 (10,4 %)	1 (2,1 %)	1 (2,1 %)
Казачинско-Ленский	68	4 (5,9 %)	1 (1,5 %)	–
Качугский	71	24(33,8 %)	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)
Ольхонский	52	–	–	1 (1,9 %)
Всего	1387	146 (10,5 %)	34 (2,5 %)	18 (1,3 %)

ского, Эхирит-Булагатского, Слюдянского, Качугского и Ольхонского районов. Инфицированность клещей *I. persulcatus* *E. muris* составила 10,5 %, а *A. phagocytophilum* – 2,5 %. Два вида возбудителей одновременно обнаружены в 1,3 % случаев. При исследовании клещей *H. concinna* выявлена только ДНК *E. muris* (2,9 %). В клещах рода *Dermacentor*, собранных на территории Ольхонского района, ДНК возбудителей МЭЧ и ГАЧ не обнаружена.

У образцов ДНК *E. muris* были определены нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рРНК длиной 653 н.п., они оказались наиболее схожими с соответствующим участком образца, впервые обнаруженного в клещах *Haemaphysalis* в Японии. В одном из клещей, отловленных на территории Иркутского района, генотипирована *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Секвенирование фрагмента гена 16S рРНК длиной 1299 н.п. и сравнение первичной структуры амплифицированного фрагмента с нуклеотидными структурами микроорганизмов семейства *Anaplasmataceae*, имеющимися в GenBank, показало его сходство с соответствующим участком образца *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, впервые обнаруженного в Японии в клещах *Ixodes ovatus* и грызунах [26], и нуклеотидными последовательностями образца ранее описанного, как «*Ehrlichia-like*» sp. Schotti variant и обнаруженного при исследовании клещей *I. ricinus*, собранных в Голландии, и в клещах *I. persulcatus* из Омской области [6, 17, 19].

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена groESL оперона *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* длиной 1245 н.п. оказались идентичными нуклеотидным структурам образца *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* (EU810406), которая была генотипирована недавно в образце крови пациента из Германии, что может служить свидетельством в пользу возможного участия этого вида возбудителя в инфекционной патологии человека.

В микст-инфицированных клещах нами обнаружены следующие сочетания патогенов: *E. muris* в комбинации с *A. phagocytophilum*, или

B. burgdorferi s.l., или вирусом КЭ, или *B. miyamotoi*; *A. phagocytophilum* в сочетании с вирусом КЭ. Также обнаружено микст-инфицирование клещей сразу тремя патогенами: *E. muris*, *B. burgdorferi* s.l и вирус КЭ; *E. muris*, *A. phagocytophilum* и *B. miyamotoi*.

ВЫВОДЫ

1. На территории Иркутской области существуют сочетанные очаги КЭ, ИКБ, КР, МЭЧ и ГАЧ.

2. Результаты исследования свидетельствуют о высокой генетической неоднородности региональной популяции ВКЭ на территории Восточной Сибири, которая представлена штаммами дальневосточного, западного, урало-сибирского генотипов, штаммами группы 886, 178-79. Основу популяции составляют штаммы урало-сибирского генотипа.

3. Показана уникальность генетической структуры штаммов ВКЭ группы 886 и 178-79, которые представляют собой разные варианты «переплетений» из аминокислотных последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3.

4. Получена информация о генетической вариативности возбудителей ИКБ в Иркутской области. Результаты исследований подтвердили данные о циркуляции на территории области *B. garinii* и *B. afzelii* и позволили получить доказательства участия этих геновидов боррелий в формировании заболеваемости.

5. Выявлена значительная генетическая вариативность риккетсий, циркулирующих на территории региона. Наряду с *R. sibirica* обнаружены риккетсии новых генотипов, в том числе, с неустановленной патогенностью для человека (*R. raoultii* (генотипы *R. sp.* DnS14, *R. sp.* DnS28)). Вклад риккетсий новых генотипов в региональную инфекционную патологию требует углубленного изучения.

6. На территории Иркутской области выявлено наличие природных очагов МЭЧ и ГАЧ с циркуляцией в них *E. muris*, *A. phagocytophilum* и *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*. Обнаружена высокая

степень зараженности клещей *I. persulcatus* анаплазмами, эрлихиями и возможность микстинфицирования клещей этими возбудителями.

7. Наличие на территории Иркутской области сочетанных очагов клещевых инфекций с циркулирующей патогенов различной природы (вирусной, бактериальной, риккетсиозной) и их значительная генетическая вариабельность затрудняют диагностику и профилактику этих инфекций и требуют комплексного подхода и учета новых данных о спектре и генетическом разнообразии возбудителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане / С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2005. — № 1. — С. 23–27.
2. Выявление различных видов риккетсий у иксодовых клещей, в крови людей и мелких млекопитающих на юге Западной Сибири и на Урале / Я.П. Иголкина, Н.В. Фоменко, Н.Н. Ливанова [и др.] // Бюл. сибирской медицины (Приложение 1). — 2006. — Т. 5. — С. 121–125.
3. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксиолигонуклеотидных зондов / Т.В. Демина, Ю.П. Джигоев, М.М. Верхожина [и др.] // Вопр. вирусол. — 2009. — № 3. — С. 33–42.
4. Генотипирование вируса клещевого энцефалита молекулярно-биологическими методами / Л.С. Карань, Т.А. Булгакова, Т.В. Маленко [и др.] // Геномные технологии в медицине и медобразовании на рубеже веков: Матер. Междунар. науч.-практ. конф. — Алма-Ата, 2006. — С. 70–72.
5. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. — 155 с.
6. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане / С.Н. Шпынов, Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов [и др.] // Мед. паразитол. — 2004. — № 2. — С. 10–14.
7. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита / Л.С. Карань, Г.В. Маленко, Н.Г. Бочкова [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2007. — № 4. — С. 34–40.
8. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов / Л.С. Карань, Н.А. Рудникова, Т.А. Булгакова [и др.] // Генодиагностика инфекционных заболеваний. — М.: Медицина для всех, 2004. — Т. II. — С. 35–37.
9. Разнообразие паразитарных систем с участием мелких млекопитающих и *Ixodes persulcatus* Shculze на Северном Урале / Н.Н. Ливанова, В.А. Рар, С.Г. Ливанов, Я.П. Иголкина // Сиб. экол. журн. — 2005. — Т. 10, № 5. — С. 1079–1084.
10. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. — Омск: ОмГМА, 2001. — 120 с.
11. Современные подходы к изучению *Rickettsiales* / Н.В. Рудаков, С.Н. Шпынов, И.Е. Самоilenko [и др.] // Бюл. сибирской медицины (Приложение 1). — Т. 5. — 2006. — С. 111–115.
12. Фоменко Н.В. Генетическая гетерогенность *Borrelia* spp. Западной Сибири: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07. — Иркутск, 2008. — 24 с.
13. Assessment of polymicrobial infections in ticks in New York State / R. Tokarz, K. Jain, A. Bennett [et al.] // Vector Borne Zoonotic Dis. — 2009.
14. Balmelli T., Piffaretti J.C. Association between different clinical manifestation of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato // Res. Microbiol. — 1995. — N 146 (4). — P. 329–340.
15. Characterization of tick borne encephalitis virus that caused the lethal meningoencephalitis human in Mongolia / M.A. Khasnatinov, G.A. Danchinova, U. Unursaikhan [et al.] // Inter. Conference Zoonotic infections disease and tourism. — Ulaanbaatar, 2009. — P. 88–93.
16. Cimmino M.A. Relative frequency of Lyme borreliosis of its clinical manifestations in Europe // Infection. — 1998. — N 26. — P. 298–300.
17. Detection and identification of Ehrlichia, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, and Bartonella species in Duth Ixodes ricinus ticks / L.M. Schouls, I. Van De Pol, S.G. Rijpkema, C.S. Schot // J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37. — P. 2215–2222.
18. Detection of a *Borrelia miyamotoi* sensu lato relapsing-fever group spirochete from *Ixodes pacificus* in California / J. Mun, R.J. Eisen, L. Eisen, R.S. Lane // J. Med. Entomol. — 2006. — Vol. 43. — P. 120–123.
19. Ehrlichia-like organism gene found in small mammals in the suburban district of Guangzhou of China / H. Pan, S. Liu, Y. Ma [et al.] // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2003. — Vol. 990. — P. 107–111.
20. Fraenkel C., Garpmo U., Berglund J. Determination of novel *Borrelia* genospecies in Swedish Ixodes ricinus ticks // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 3308–3312.
21. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan / M. Fukunaga, Y. Takahashi, Y. Tsuruta [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1995. — Vol. 45. — P. 804–810.
22. Genospecies and their influence on immunoblot results / B. Wilske, U. Hauser, G. Lehnert [et al.] // Wien. Klin. Wochenschr. — 1998. — Vol. 110. — P. 882–885.
23. Ixodes tick-borne borrelioses in Russia / L.S. Karan, N.A. Rudnikova, A.E. Platonov [et al.] // Abstract book of the 5th Int. Conference on Emerging Zoonoses. — Limassol, Cyprus, 2007. — P. 121.
24. Magnarelli L.A. Current status of laboratory diagnosis for Lyme disease // Am. J. Med. — 1995. — N 98. — P. 10S–12S.
25. Merljak Skocir L., Ruzic-Sabljić E., Maraspin-Carman V. Comparison of different *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains for detection of immune response in patients with erythema migrans // Int. J. Med. Microbiol. — 2007. — Vol. 5. — P. 101–119.
26. Novel genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma centrale*, and a novel *Ehrlichia* sp. In wild deer and ticks

on two major island in Japan / M. Kawahara, Y. Rikihisa, Q. Lin [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2004. — Vol. 72. — P. 1102–1109.

27. Nilsson I., von Rosen I. Serum antibodies against *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and the 41-kiloDalton flagellin in patients from a Lyme borreliosis endemic area: analysis by EIA and immunoblot // Apmis. — 1996. — Vol. 104. — P. 907–914.

28. Pletnev A.G., Yamshikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete

amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus // Virology. — 1990. — Vol. 174. — P. 250–263.

29. Richter D., Schlee D.B., Matuschka F.R. Relapsing fever-like spirochetes infecting European vector tick of Lyme disease agent // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 697–701.

30. Tick-borne pathogen detection, Western Siberia, Russia / V.A. Rar, N.V. Fomenko, A.K. Dobrotvorskyy [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2005. — N 11. — P. 1708–1715.

Сведения об авторах

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел.: 8 (3952) 33-39-51; e-mail: diwerhoz@rambler.ru)

Дорошенко Елена Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru)

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: lisak.lisa@rambler.ru)

Джигоев Юрий Павлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; e-mail: alanir07@mail.ru)

Верхожина Марина Михайловна – кандидат биологических наук, биолог микробиологической лаборатории вирусологического отделения ПЦР-лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 51; тел.: 8 (3952) 23-41-97, факс: 8 (3952) 23-13-71; e-mail: diwerhoz@rambler.ru)

Демина Татьяна Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЦЛД «Мечников» ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: demina2006@mail.ru)

Рар Вера Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8; тел.: 8 (383) 333-36-77)

Ткачев Сергей Евгеньевич – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8; тел.: 8 (383) 333-36-77; e-mail: sergey.e.tkachev@mail.ru)

Фоменко Наталья Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник ЗАО «Вектор-Бест» (e-mail: nataliyaf@ngs.ru)

Сунцова Ольга Владимировна – научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: Olga_syntsova@list.ru)

Черноиванова Ольга Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: na_sviazi@mail.ru)

Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: paramonov_a.i@mail.ru)

Ревизор Александр Олегович – аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: alexandrrev@rambler.ru)

Злобин Владимир Игоревич – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-30-16; e-mail: vizlobin@mail.ru)

О.Я. Лещенко

**ОСОБЕННОСТИ ПИТАНИЯ СОВРЕМЕННЫХ СТАРШЕКЛАССНИЦ И СТУДЕНТОК
ПО МАТЕРИАЛАМ АНКЕТИРОВАНИЯ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (Иркутск)**

По результатам анкетирования старшеклассниц и студенток Иркутской области получены данные об адекватности и состоянии их питания. У большинства старшеклассниц и студенток по показателям структурно-биологической ценности питание является неудовлетворительным.

Ключевые слова: студентки, девушки-подростки, пищевой рацион, режим питания

**DIETARY HABITS OF MODERN HIGH SCHOOL AND STUDENT GIRLS
ACCORDING TO THE QUESTIONNAIRE DESIGN**

O.Ya. Leshchenko

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

As a result of questioning of high school and student girls of Irkutsk region we got data on the adequacy and condition of their nutrition. The nutrition of most of high school and student girls is unsatisfactory according to the indices of structural and biological value of food.

Key words: students, teenage girls, dietary intake, dietary habits

ВВЕДЕНИЕ

По данным обследований девушек-подростков в различных регионах, удовлетворительный уровень питания имеют лишь 43,8 % обследованных [12]. У 33,5 % несовершеннолетних выявлено отставание в массе тела, по сравнению с ростом, гипотрофия и дистрофия. Несколько больше доля девушек, имеющих отклонения от среднего в сторону увеличения уровня питания, избыточную массу тела и страдающих ожирением. С увеличением возраста удельный вес девушек с избыточной массой тела и ожирением нарастает. При этом ожирение является в 3,6 % случаев [10].

Современное учение о потребности человека в пищевых веществах, получившее название «концепции сбалансированного питания», разработано академиком АМН СССР А.А. Покровским. Согласно ему, для нормальной жизнедеятельности организма не только необходимо питание, обеспечивающее энергозатраты и достаточное в количественном отношении, но также должны быть соблюдены сложные взаимоотношения между многочисленными незаменимыми факторами питания, каждому из которых в обмене веществ принадлежит специфическая роль. Питание является фактором, способствующим формированию оптимального алиментарного статуса и здоровья населения не только в настоящее время, но и в будущем, и обеспечивающим оптимальное физическое и нервно-психическое развитие подростка, достаточную иммунологическую резистентность и устойчивость к воздействиям внешней среды [2, 6, 10]. Качество питания зависит не только от состава и количества потребляемых продуктов, но и от характеристик экологической ниши и антропологических данных индивида; нарушения в структуре и качестве питания могут потенцировать отрицательное влияние факторов внешней среды, в том числе и факторов

социального значения [1, 4, 6, 7, 8, 9]. Установлено, что недостаток в рационе белка, йода, витамина А, фолиевой кислоты, кальция, железа приводит к задержке в развитии, повышенному риску возникновения инфекций, анемии, нарушению минерализации костей [2]. Недостаточное потребление овощей, фруктов, избыток жира в пище способствуют развитию избыточной массы тела, дислипидемий, артериальной гипертензии, анемии, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6, 7, 8, 10]. Избыточное потребление свободных сахаров при низком потреблении сложных углеводов, а именно овощей и фруктов, может способствовать развитию ожирения, сахарного диабета, кариеса [3, 4, 9, 10].

В подтверждение и развитие концепции сбалансированного питания И.М. Воронцов (1997) приводит принцип «мультикомпонентной сбалансированности питания», т.е. отношение к рациону питания должно не только быть по типу «калории и соотношение белков : жиров : углеводов», но и должно учитывать необходимое одномоментное использование широкого спектра исходных веществ. «Не включая в контроль над рационом расчеты по обеспеченности йодом или железом, мы не считаем важным заботиться о развитии интеллекта и памяти. Пренебрегая анализом обеспеченности цинком организма мальчиков, обрекаем их на проблемы роста, полового созревания и фертильности. Не подсчитывая кальцийный «паек», формируем юношеские остеохондропатии и остеохондрозы взрослого периода жизни» [2].

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Углубленное медико-социальное исследование репродуктивного здоровья и оценки условий жизнедеятельности девушек старшего школьного возраста проведено в коллективах учащихся МОУ «Ангарский лицей № 2», МОУ «Лицей № 3» г. Иркутска и средней школы п. Белореченский. Объект

исследования — девушки-учащиеся 9–11-х классов: г. Ангарск — 110 чел., г. Иркутск — 87 чел., п. Белоре-ченский — 78 чел.; средний возраст — $15,3 \pm 0,8$ лет.

Обследовано 105 девушек-студенток первого курса Байкальского государственного экономиче-ского университета экономики и права г. Иркутска (средний возраст составил $17,2 \pm 0,03$ лет).

Анкетный опрос

Исследование проводили с помощью анкеты-опросника для учащихся и студентов, созданной на основе анкеты, разработанной в Норвегии универ-ситетом г. Берчена (HBSC — Health Behavior among School-Aged Children). Анкета была протестирована в школах Москвы, Оренбурга [5]. Данная анкета была нами адаптирована, дополнена с учетом разра-боток и рекомендаций отечественных авторов [7, 8].

Вопросы анкеты были объединены в разделы: характеристика семьи (состав, профессиональ-ный статус родителей, материальное положение); характер и особенности питания; физическая активность; вредные привычки (курение, употре-бление алкоголя, наркотических веществ); само-оценка состояния своего здоровья; отношение к медицинской помощи и возможности семьи в ее получении; психологический статус и жизненные ценности; продолжительность сна в течение суток и режим дня; работа в свободное время. При этом были предложены анонимные и адресные анкеты, дублирующие отдельные вопросы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследован режим и характер питания учащих-ся, представленный в таблице 1.

Большинство опрошенных учащихся питают-ся регулярно — 3–4 раза в день (59,7 % и 53,5 % сельских и городских школьников соответственно), причем меньшая доля девушек, регулярно питаю-щихся, отмечена среди иркутянок (49,1 %) ($\chi^2 = 3,5$; $p = 0,1$). Менее 1–2 раз в день питаются 35,5 % сель-ских и 53,5 % городских девушек-подростков соот-

ветственно. Питаются только дома 50,8 % сельских девушек ($\chi^2 = 29,7$; $p = 0,04$), что значимо больше в сравнении с городскими учащимися — 18,8 %. Пре-имущественно углеводную пищу употребляют 6,6 % сельских и 18,2 % городских девушек-подростков.

Таблица 1
Особенности питания старшеклассниц (%)

Особенности питания	Сельские	Городские
Кратность приема пищи		
1–2 раза	35,5	40,9
3–4 раза	59,7	53,3
5 раз и более	4,8	5,8
Место приема пищи		
только дома	50,8*	18,8*
дома и в столовой	49,2*	81,2*
только в столовой	0,0	0,0
Характер питания		
сбалансированное	90,2*	77,5*
преимущественно углеводной	6,6*	18,2*
недостаточное по объему и качеству	3,3	4,3

Примечание: * — различия значимы при $p < 0,05$ для χ^2 .

Изучение продуктовых наборов, потребляемых старшеклассницами, показало (табл. 2), что больше хлеба (несколько раз в день) потребляют девушки из сельской местности — 67,3 % ($\chi^2 = 1,1$; $p = 0,002$) против 36,9 % городских подростков. Молоко и молочные продукты менее всего употребляют го-родские девушки.

Каждый день мясные продукты потребляют 16,1 % и 33,3 % сельских и городских старшекласс-ниц соответственно ($\chi^2 = 4,6$; $p = 0,005$). Среди сель-ских девушек наиболее велика доля лиц (35,7 %), не-сколько раз в день потребляющих мясные продук-ты, в сравнении с городскими девушками (26,7 %).

Вопросы анкеты, касающиеся питания:

1. Кратность приема пищи в сутки: 1–2 раза — 1; 3–4 раза — 2; 5 и более раз — 3	
2. Место приема пищи: только дома — 1; дома и в столовой — 2; только в столовой — 3	
3. Характер питания: сбалансированное (достаточно мясных, молочных продуктов, овощей и фруктов) — 1; преимущественно углеводное (картофель, крупы, мучные изделия) — 2; недостаточное по объему и составу — 3	
4. Как часто вы употребляете в пищу следующие продукты и напитки: раз в день — 1; несколько раз в день — 2; несколько раз в неделю — 3; несколько раз в месяц — 4; 1–2 раза за несколько месяцев — 5; никогда — 6:	
хлеб (белый или ржаной)	
цельное молоко и другие молочные продукты	
мясные продукты	
фрукты	
сырые овощи	
конфеты	
кофе	
газированные напитки	
чипсы, соленые орешки, сухарики	

Таблица 2
Частота употребления продуктов среди учащихся
старших классов (%)

Продукты	Сельские	Городские
Хлеб		
раз в день	21,8*	47,8*
несколько раз в день	67,3*	36,9*
несколько раз в неделю	0,0	8,7
несколько раз в месяц	7,3	2,2
1–2 раза в несколько месяцев	0,0	2,2
никогда	3,6	2,2
Молоко и молочные продукты		
раз в день	14,8*	32,0*
несколько раз в день	48,1	30,0
несколько раз в неделю	16,7	16,0
несколько раз в месяц	18,5	14,0
1–2 раза в несколько месяцев	0,0	2,0
никогда	1,9	6,0
Мясо		
раз в день	16,1*	33,3*
несколько раз в день	35,7	26,7
несколько раз в неделю	37,5	35,6
несколько раз в месяц	8,9	2,2
1–2 раза в несколько месяцев	1,8	0,0
никогда	0,0	2,2
Фрукты		
раз в день	16,4*	28,4*
несколько раз в день	34,5	35,9
несколько раз в неделю	36,4	28,0
несколько раз в месяц	10,9	7,7
1–2 раза в несколько месяцев	1,8	0,0
никогда	0,0	0,0
Овощи		
раз в день	16,0*	29,2*
несколько раз в день	18,0*	33,3*
несколько раз в неделю	32,0	27,1
несколько раз в месяц	20,0*	6,3*
1–2 раза в несколько месяцев	6,0	2,1
никогда	8,0	2,1
Конфеты		
раз в день	17,5	23,7
несколько раз в день	35,1	39,9
несколько раз в неделю	28,1	25,7
несколько раз в месяц	15,8*	8,5*
1–2 раза в несколько месяцев	1,8	1,2
никогда	1,8	1,2
Кофе		
раз в день	27,3	20,4
несколько раз в день	18,2	16,3
несколько раз в неделю	18,2	14,4
несколько раз в месяц	14,5	16,3
1–2 раза в несколько месяцев	7,3	10,2
никогда	14,5*	22,4*
Газированные напитки		
раз в день	7,4*	16,3*
несколько раз в день	14,8*	4,1*
несколько раз в неделю	20,4	32,6
несколько раз в месяц	40,7*	18,4*
1–2 раза в несколько месяцев	11,1	14,3
никогда	5,6*	14,3*

Чипсы, сухарики, соленые орешки		
раз в день	12,7	8,3
несколько раз в день	18,2*	2,1*
несколько раз в неделю	20,0	31,3
несколько раз в месяц	30,9	27,4
1–2 раза в несколько месяцев	12,7*	20,8*
никогда	5,6	10,2

Примечание: * – различия значимы при $p < 0,05$ для χ^2 .

Фрукты несколько раз в день потребляют 34,5 % и 35,9 % сельских и городских старшеклассниц соответственно (значимых различий нет). Овощи в своем рационе больше используют городские девушки-подростки: 1 раз в сутки – 29,2 % против 16,0 % сельских девушек ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,001$). Несколько раз в сутки потребляют овощи 33,3 % городских и 18,0 % сельских старшеклассниц ($\chi^2 = 16,8$; $p = 0,009$). Конфеты в большем количестве несколько раз в день потребляют 35,1 % сельских и 39,9 % городских девушек. Кофе несколько раз в день предпочитают 18,2 % и 16,3 % сельских и городских подростков соответственно ($p > 0,05$). Большее количество газированных напитков (несколько раз в день) употребляют жительницы села – 14,8 % против 4,1 % городских девушек ($\chi^2 = 24,3$; $p = 0,003$). Никогда не употребляют сладкие газированные напитки 14,3 % ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,06$) городских старшеклассниц против 5,6 % сельских подростков. Чипсы, сухарики, соленые орешки употребляют несколько раз в день 18,2 % сельских и 2,1 % городских девушек ($\chi^2 = 11,5$; $p = 0,002$), один раз в день – 12,7 % и 8,3 % соответственно.

Характеристика питания девушек-студенток

Нами было проведено изучение фактического питания 105 студенток Байкальского экономического государственного университета экономики и права г. Иркутска. Проведенное исследование позволило получить ориентировочные данные об адекватности и состоянии питания студентов.

В результате гигиенической оценки фактического питания студентов установлено, что ежедневно употребляют хлеб 68,9 % девушек, картофель – 45,1 %, молоко – 41,2 %, сметану – 6,8 %, кофе – 41,4 %, конфеты, шоколад – 55,4 %, крупы – 13,6 %, сливочное масло – 38,6 %. Несколько раз в неделю студентки употребляют следующие продукты: яйца – 41,4 %, макаронные изделия – 50,0 %, сыр – 27,2 %, колбасные изделия – 37,9 %, сырые овощи – 22,2 %, крупы (каши) – 26,0 %, творог – 13,9 %, сливочное масло – 16,8 %, мясо (свинина, говядина) – 43,7 %. Несколько раз в месяц в пищу употребляют курицу 29,1 % девушек, морскую рыбу – 45,9 %, речную рыбу – 43,5 %, сыр – 18,4 %, свежие фрукты – 12,7 %, сливочное масло – 22,8 %, творог – 34,7 %, кефир – 18,6 % соответственно. Среди опрошенных никогда не употребляют в пищу морскую рыбу 15,3 % девушек, речную рыбу – 26,1 %, творог – 24,8 %, сметану – 20,6 %, кефир – 30,9 %.

Большинство опрошенных характеризуют свое питание как достаточное по объему и качеству (83,3 % девушек).

Оценка кратности приема пищи в течение суток показала, что завтракают каждый день 66,7 % девушек, обедают — 62,1 %, ужинают — 70,9 %.

Никогда не употребляют пиво 40,9 % девушек. Не употребляют вино 18,8 % девушек. Не употребляют крепкие алкогольные напитки 70,5 % девушек. Несколько раз в неделю употребляют пиво 2,3 % девушек. Один или два раза в неделю употребляют пиво 6,8 % девушек. Несколько раз в месяц употребляют пиво 29,5 % девушек. По данным опроса, большинство студенток употребляют вино и крепкие алкогольные напитки «по праздникам».

ВЫВОДЫ

Из материалов проведенного исследования следует, что рацион питания школьниц и студенток отличается малым употреблением молока и молочных продуктов (сметаны, творога, сыра, кефира), морской и речной рыбы. Тем не менее, большинство девушек характеризовали свой рацион как достаточный по объему и качеству. Таким образом, обеспечение основными пищевыми продуктами многих современных девушек можно охарактеризовать как неудовлетворительное в связи с недостаточным поступлением в организм наиболее ценных и необходимых для роста и развития продуктов животного происхождения.

Большое значение для роста и развития подростков имеет рациональное сбалансированное питание. Обеспечение основными пищевыми продуктами многих подростков из малообеспеченных семей можно охарактеризовать как недостаточное.

Питание у 9,8—22,5 % старшеклассниц по показателям структурно-биологической ценности является неудовлетворительным. У 18—35 % учащихся оно недостаточно по пластическим веществам (животный белок), у 12—32 % — по витаминно-минеральным составляющим. Результаты нашего исследования весьма сходны с данными других авторов [7]; они свидетельствуют о взаимосвязи характера питания подростков с уровнем жизни семьи. Следовательно, значительная доля девушек-подростков имеет режим и суточный рацион питания, не соответствующие гигиеническим требованиям с позиций обеспечения нормального роста, развития и укрепления здоровья.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особое значение оптимальное питание имеет для растущего организма. Имеющиеся данные о характере питания детского населения отражают общие тенденции в России в отношении рациона, который слишком богат общим жиром, насыщенными жирными кислотами, при недостатке фруктов и овощей [4, 5, 6, 7, 8]. Важное место отводится изучению влияния на здоровье рациона с дефицитом белкового и витаминно-минерального компонентов [6]. Пищевой рацион детей должен быть сбалансирован в зависимости от возраста, пола, климатогеографической зоны проживания, характера

деятельности и величины физической нагрузки. При этом особое внимание в рационе детей должно уделяться аминокислотному составу белка, наличию полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и минеральных солей, а также соответствию питания по количеству и качеству потребностям подростков, поскольку растущий организм чувствителен как к дефициту, так и к избытку пищевых веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венануио В. Аспекты благосостояния, связанные со здоровьем и питанием // Бедность в России. Государственная политика и реакция населения; под ред. Дж. Кругман; пер. с англ. — М., 1998. — 147 с.
2. Воронцов И.М. Диетология развития — важнейший компонент профилактической педиатрии и валеологии детства // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 57—61.
3. Емельянова Т.П. Витамины и минеральные вещества. Полный справочник для врачей. — СПб.: ИД «ВЕСЬ», 2001. — 387 с.
4. Ермолаев Д.О., Ермолаева Ю.Н., Хазова Е.В. Прогнозирование вклада социально-бытовых факторов риска в развитии хронической соматической патологии у детей // Матер. II Регионал. науч. форума «Мать и дитя». — Сочи, 2008. — С. 262—263.
5. Исследование поведения и образа жизни подростков-школьников г. Оренбурга / Е.С. Скворцова, Н.И. Чехонадская, А.И. Карпов [и др.] // Практические аспекты укрепления здоровья и профилактики заболеваний. — М., 2000. — С. 94—107.
6. Истомин А.В., Юдина Т.В. Гигиеническая оценка и прогноз состояния фактического питания отдельных групп населения России // Гигиена и санитария. — 1996. — № 4. — С. 17—19.
7. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю. Подходы к оценке уровня санитарно-эпидемиологического благополучия образовательных учреждений для детей и подростков // Гигиена и санитария. — 2004. — № 3. — С. 47—50.
8. Максимова Т.М., Гаенко О.Н. Здоровье населения и социально-экономические проблемы общества // Пробл. соц. гиг., здравоохран. и истории мед. — 2003. — № 1. — С. 3—7.
9. Мартинчик А.Н., Батурин А.К. Фактическое потребление энергии и основных пищевых веществ детьми и подростками России в середине 90-х годов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 1998. — № 3. — С. 14—15.
10. Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — М., 2003. — 480 с.
11. Руководство программы CINDI по питанию. — ВОЗ, 2000.
12. Юрьев В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2000. — № 4. — С. 3—5.

Сведения об авторах

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-45-92)

Н.М. Мещаклова, М.П. Дьякович, С.Ф. Шаяхметов, Е.В. Сорокина

ДИНАМИКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ СОВРЕМЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Выявлены особенности нарушений здоровья у работников современных химических производств в динамике медицинских обследований и количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов. Установлено, что в динамике обследования у работающих наблюдался значительный рост случаев среднего и высокого рисков функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, пограничных психических расстройств, ЖКТ и печени. Отмечено увеличение уровней заболеваемости системы кровообращения, нервной системы и психических расстройств. Выявлен достоверный рост рисков, ассоциированных экспозиционной токсической нагрузкой у работников основных профессий в производстве каустика и поливинилхлорида.

Ключевые слова: работники химических производств, заболеваемость по результатам медосмотров, риски основных общепатологических синдромов, экспозиционная токсическая нагрузка

DYNAMICS OF HEALTH DISORDERS IN EMPLOYEES OF MODERN CHEMICAL ENTERPRISES**N.M. Meshchakova, M.P. Dyakovitch, S.F. Shayakhmetov, E.V. Sorokina****Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk**

We revealed the peculiarities of health disorders in the employees of modern chemical enterprises in the dynamics of medical examinations and quantitative risk assessment of the basic pathological syndromes. It was determined that significant growth of cases of medium and high risk of functional disorders of cardiovascular system, boundary psychical disorders, gastrointestinal tract and liver was observed in dynamics. We registered the increase of levels of morbidity of circulatory system, nervous system and psychiatric disorders. Reliable increase of risk levels associated with exposure toxic load in workers of the basic professions in caustic soda and polyvinyl chloride productions was detected.

Key words: employees of chemical enterprises, morbidity according to the results of medical examinations, risk of pathological syndromes, exposure toxic load

В литературе имеются многочисленные исследования, посвященные хроническим профессиональным интоксикациям. Вместе с тем, недостаточно разработаны вопросы, касающиеся этиологической роли тех или иных химических загрязнителей в развитии повышенной заболеваемости у работающих, что обусловлено относительно низкими уровнями воздействия химических веществ на производстве, нередко затрудняющими связь выявленных нарушений здоровья с влиянием химического фактора.

Ангарским филиалом ВСНЦ ЭЧ СО РАМН в динамике ряда лет проводились исследования по изучению условий труда и состояния здоровья работников современных химических производств, испытывающих длительное воздействие различных поллютантов.

Ранее проведенными нами исследованиями показано, что условия труда работающих в производствах каустика, поливинилхлорида (ПВХ) и эпихлоргидрина (ЭПХГ) характеризуются комплексом неблагоприятных производственных факторов, среди которых основное гигиеническое значение имеют химические вещества нейротропного действия: ртуть — в производстве каустика, винилхлорид (ВХ) и дихлорэтан (ДХЭ) — в производстве ПВХ, эпихлоргидрин (ЭПХГ) и хлористый аллил (ХА) — в производстве эпихлоргидрина. Ка-

тегория профессионального риска по химическому фактору в настоящее время является средней для работников производства каустика, малой — средней — для работников производства ПВХ и ЭПХГ. Это обусловлено тем, что за последние 5–10 лет наблюдалось заметное снижение концентраций вредных веществ в рабочей зоне указанных производств (ртуть — от 1,2 до 5 ПДК; ВХ — от 0,6 до 2 ПДК; ХА и ЭПХГ — до 0,5 ПДК).

Цель исследований: выявить в динамике особенности нарушений здоровья у работников современных химических производств на основе количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов и результатов медицинского обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследований являлись работники основных профессий производств каустика и ПВХ на ОАО «Саянскхимпласт», а также работники производства ЭПХГ на ООО «Усолехимпром».

Гигиенические исследования в указанных производствах, оценку тяжести напряженности труда работников проводили и оценивали в соответствии с Р 2.2.2006-05 [3]. Для ретроспективного изучения состояния воздушной среды в указанных производствах проводилась выкопировка данных о загрязненности воздуха рабочей зоны вредными

веществами за 10 – 19-летний период до 2011 г., по данным органов санэпиднадзора и ведомственных лабораторий предприятий¹. Оценка экспозиционной токсической нагрузки с учетом потребления воздуха за смену в зависимости от тяжести трудового процесса и индивидуального риска, ассоциированного с ней, выполнена на основе данных литературы [2, 4].

Изучение состояния здоровья работников указанных производств в динамике проводилось в связной выборке по результатам исследований в 2005 г. (1-й период исследований) и в 2009 г. (2-й период исследований).

Для диагностики предболезненных состояний у работников была использована автоматизированная система количественной оценки рисков основных общепатологических синдромов РООС [1]. К группе с минимальным риском были отнесены работники, при обследовании которых были установлены величины РООС по всем синдромам не более 0,75. В группу среднего риска вошли лица с РООС от 0,76 до 0,95; в группу высокого риска – работники с РООС не менее 0,95. РООС были оценены по первому и второму этапам исследований, соответственно, у 428 и 373 работников указанных производств. Изучение заболеваемости работников осуществлялось в динамике по результатам медицинских обследований, проведенных специалистами клиники Института. По первому и второму периодам исследований всего было обследовано, соответственно, 732 и 418 работников основных профессий указанных производств.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ загрязненности воздуха рабочей зоны вредными веществами показал, что в производстве каустика наиболее значительные концентрации ртути регистрировались в цехе ртутного электролиза (от 0,08 до 0,2 мг/м³) с 1987 по 1992 гг. (превышение ПДК в 8 – 20 раз). В дальнейшем наблюдалось резкое снижение концентраций ртути (до 0,015 – 0,03 мг/м³), сохранявшееся в этих пределах практически до перехода на новую технологию в 2005 г.²

В производстве ПВХ с 1995 по 2000 гг. средние концентрации ВХ в рабочей зоне незначительно превышали гигиенический норматив (до максимального значения 2,8 ПДК), в дальнейшем уровни загрязнения к 2009 г. снизились до 0,5 – 1,2 ПДК, однако в период 2010 – 2011 гг. наблюдалось некоторое повышение концентраций ВХ (до 2 ПДК).

Ретроспективный анализ загрязненности воздуха рабочей зоны в производстве ЭПХГ показал, что концентрации ЭПХГ в рабочей зоне до 2005 г. регистрировались практически на одном уровне (от 0,93 до 1,01 мг/м³), составляя в среднем 0,5 ПДК, с дальнейшим снижением концентраций

(до 0,35 ПДК) с 2006 г., сохраняясь на этом уровне по настоящее время. Что касается другого вредного вещества, загрязняющего воздух рабочей зоны в данном производстве – хлористого аллила (ХА), то высокие уровни его регистрировались в первые шесть лет наблюдения (1995 – 2000 гг.), в среднем до 10 ПДК. В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение его концентраций, которые в настоящее время регистрируются на уровне 0,4 – 0,5 ПДК.

Количественная оценка РООС по результатам анонимного опроса в динамике показала, что доли работников со средним и высоким риском заболеваний в указанных производствах ко второму периоду исследований (2009 г.) возросли до 66 – 69 % по сравнению с 30 – 40% в 2005 г. При этом в структуре рисков наиболее распространенными оказались риски функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (23,8 – 31,6 %), по сравнению с первым периодом (14,8 – 21,1 %), и пограничных психических расстройств (ППР) (4,4 – 13,9 и 8,16 – 14,7 % соответственно).

Выявлены особенности в структуре рисков у работников отдельных производств (рис. 1). Прежде всего, обращает на себя внимание существенное увеличение во втором периоде исследований доли рисков функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у работников всех производств (14,81 и 23,8 % соответственно в производстве каустика, 21,1 и 31,6 % – в производстве ПВХ, 17,7 и 27,05 % – в производстве ЭПХГ). В производствах ПВХ и каустика отмечалось некоторое возрастание доли рисков ППР (4,4 и 8,1 % и 12,6 и 14,47 % соответственно).

Увеличение доли рисков функциональных нарушений со стороны эндокринной системы наблюдалось у работников производств каустика и ЭПХГ (3,7 и 5,53 % и 2,5 и 5,7 % соответственно). Вместе с тем, у работников производств каустика и ПВХ ко второму периоду исследований отмечалось снижение доли рисков относительно функциональных нарушений со стороны ЖКТ и печени (27,7 и 18,3 % и 28,8 и 18,3 % соответственно), функциональных нарушений мочевыделительной системы – в производстве ЭПХГ (16,4 и 7,3 %).

Установлено, что ко второму периоду исследований распространенность случаев среднего и высокого рисков значительно возросла по основным общепатологическим синдромам во всех производствах, за исключением производства ЭПХГ относительно функциональных нарушений мочевыделительной системы (табл. 1). При этом достоверное увеличение показателей наблюдалось относительно функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы во всех производствах, а также ППР и неврологических расстройств – в производствах каустика и ПВХ. Установлено также, что ко второму периоду исследований у лиц, занятых в производстве каустика и ЭПХГ, количество случаев высокого риска ППР ($26,0 \pm 3,8$ и $21,2 \pm 4,4$ на 100 обследованных соответственно) оказались достоверно выше, по сравнению с работниками производства ПВХ

¹ Исследования выполнены совместно с научными сотрудниками лаборатории физико-химических методов исследования ВСНЦ ЭЧ СО РАМН к.б.н. Н.А. Тараненко, к.б.н. Л.Г. Лисецкой

² В настоящее время каустик производят новым методом, не связанным с использованием ртути.

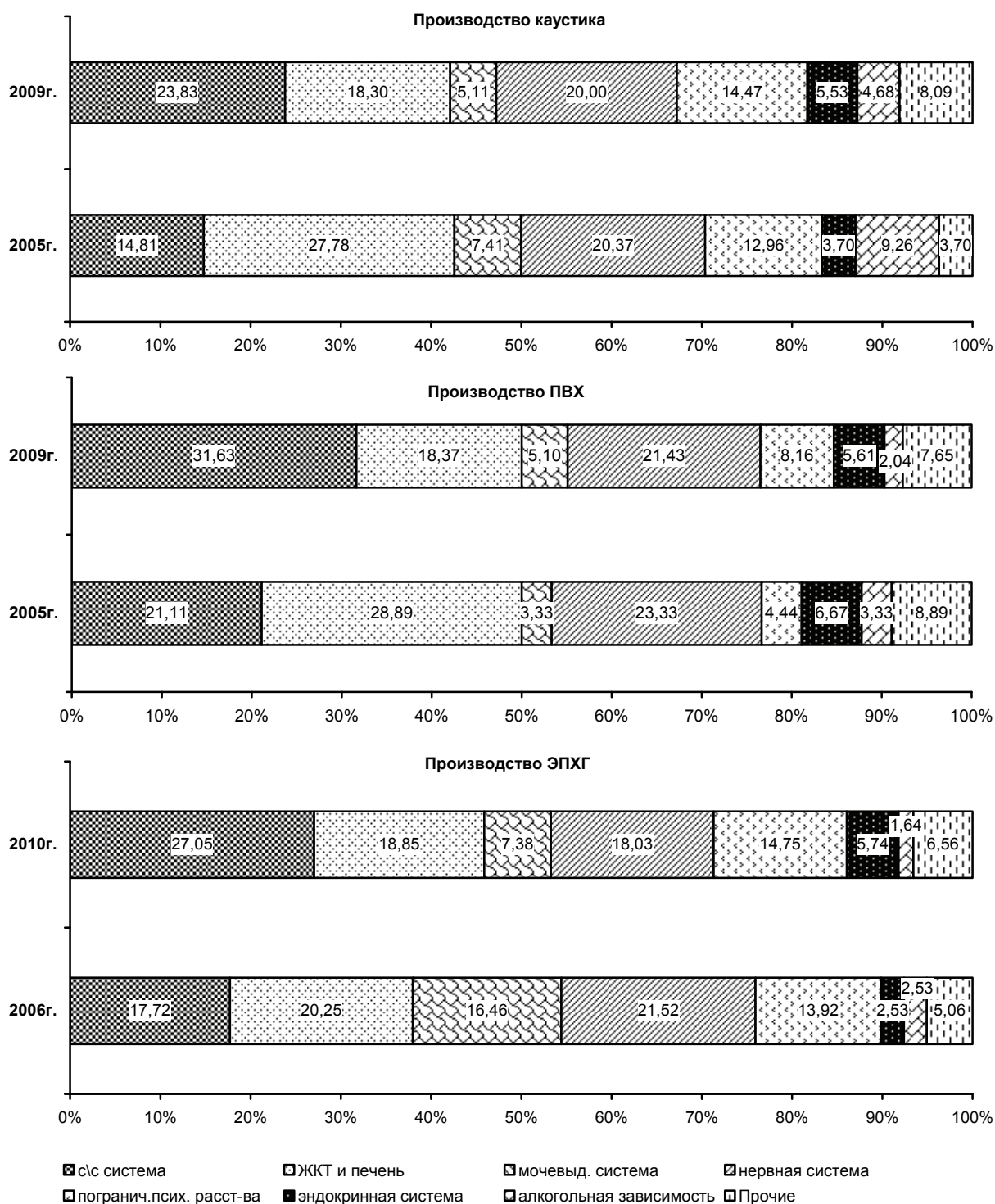


Рис. 1. Структура величин среднего и высокого рисков основных общепатологических синдромов в динамике исследований у рабочих химических производств.

($10,3 \pm 2,4$; $p < 0,05$). В производствах каустика и ЭПХГ ко второму периоду исследований увеличилось количество случаев высокого риска функциональных нарушений ЖКТ и печени ($14,6 \pm 3,5$ и $33,0 \pm 4,1$; $17,4 \pm 3,9$ и $27,1 \pm 4,8$ на 100 обследованных; $p < 0,05$).

Выявлены особенности распространенности рисков у лиц основных профессий в указанных производствах в динамике исследований. Так, у

аппаратчиков и слесарей производства каустика ко второму периоду исследований выявлено достоверное увеличение случаев высокого риска неврологических нарушений ($14,63 \pm 5,5$ и $43,7 \pm 7,2$; $9,76 \pm 4,6$ и $37,7 \pm 6,7$ на 100 обследованных соответственно) и ППР ($4,88 \pm 3,4$ и $31,0 \pm 6,7$; $2,44 \pm 2,4$ и $25,0 \pm 5,9$ соответственно), функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы ($0,0$ и $39,5 \pm 7,1$; $4,9 \pm 3,4$ и $45,2 \pm 6,8$), ЖКТ и печени

Таблица 1

Распространенность случаев средних и высоких величин рисков основных общепатологических синдромов у рабочих химических производств (на 100 обследованных)

Наименование синдромов	Производства		
	Каустика	ПВХ	ЭПХГ
Неврологические нарушения	$10,7 \pm 3,0$ $35,6 \pm 4,2$	$15,9 \pm 3,2$ $26,9 \pm 3,6$	$18,5 \pm 4,0$ $25,9 \pm 4,8$
Пограничные психические расстройства	$6,8 \pm 2,5$ $26,0 \pm 3,8$	$3,1 \pm 1,5$ $10,3 \pm 2,4$	$12,0 \pm 3,4$ $21,2 \pm 4,4$
Функциональные нарушения мочевыделительной системы	$3,9 \pm 1,9$ $9,1 \pm 2,5$	$2,3 \pm 1,3$ $6,4 \pm 1,9$	$14,1 \pm 3,6$ $10,6 \pm 3,3$
Функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы	$7,8 \pm 2,6$ $42,4 \pm 4,3$	$14,4 \pm 3,0$ $39,7 \pm 3,9$	$15,0 \pm 3,7$ $38,8 \pm 5,3$
Функциональные нарушения ЖКТ и печени	$14,6 \pm 3,5$ $33,0 \pm 4,1$	$19,7 \pm 3,5$ $23,1 \pm 3,4$	$17,4 \pm 3,9$ $27,1 \pm 4,8$

Примечание: над чертой – показатели в первый период исследований; под чертой – показатели во второй период исследований.

($14,6 \pm 5,5$ и $40,0 \pm 7,1$; $17,1 \pm 5,9$ и $26,0 \pm 6,1$). В производстве ПВХ у аппаратчиков ко второму периоду исследований наблюдалось достоверное увеличение случаев риска неврологических нарушений и ППР ($11,67 \pm 4,1$ и $26,98 \pm 5,6$; $3,33 \pm 2,3$ и $11,1 \pm 4,0$ на 100 обследованных соответственно), нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы ($5,0 \pm 2,8$ и $38,1 \pm 6,1$). Подобная динамика изменений уровней риска у слесарей отсутствовала, однако у них имело место увеличение случаев риска по болезням ЖКТ и печени ($3,57 \pm 3,5$ и $22,6 \pm 7,5$ соответственно). В производстве ЭПХГ у слесарей в динамике исследований наблюдался достоверный рост случаев риска неврологических нарушений и ППР ($6,25 \pm 4,3$ и $34,6 \pm 9,3$; $3,13 \pm 3,1$ и $23,08 \pm 8,3$ на 100 обследованных соответственно), функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы ($3,1 \pm 3,1$ и $46,15 \pm 9,8$ соответственно). У аппаратчиков данного производства рост указанных рисков функциональных нарушений в динамике исследований был незначительным.

По результатам медицинских осмотров в структуре заболеваемости работников указанных производств динамике обследования выявлены некоторые особенности. Так, в производстве каустика во второй период обследования, по сравнению с первым, наблюдалось заметное увеличение доли выявленных болезней системы кровообращения

(2,2 и 10,8 % соответственно), нервной системы и психических расстройств (НС и ПР) (9,1 и 13,6 %), болезней ЖКТ (5,6 и 11,5 %), эндокринных заболеваний (2,2 и 6,5 %). В производстве ПВХ имело место увеличение доли выявленных заболеваний НС и ПР (7,5 и 14,0 % соответственно), болезней ЖКТ (6,0 и 10,8 %), костно-мышечной системы (14,5 и 19,4 %). В производстве ЭПХГ в динамике обследования наблюдалось увеличение процента выявленных заболеваний со стороны дыхательной системы (1,3 и 8,7 %), несколько увеличилась и доля болезней системы кровообращения (20,2 и 25,1 %).

Установлено, что ко второму периоду обследования уровни заболеваемости достоверно возросли по болезням системы кровообращения у работников всех производств, по НС и ПР — в производствах каустика и ПВХ, по болезням ЖКТ — в производстве каустика (табл. 2).

При этом уровни заболеваемости со стороны НС и ПР, не имевшие существенных различий в указанных производствах в первом периоде обследования, во втором периоде были достоверно выше у работников производств каустика и ПВХ по сравнению с производством ЭПХГ ($33,1 \pm 5,0$ и $25,3 \pm 3,9$ против $12,9 \pm 3,3$ на 100 обследованных соответственно; $p < 0,05$). В то же время у работников производства ЭПХГ распространённость болезней системы кровообращения, преваляровавших у них

Таблица 2

Уровни заболеваемости работников по результатам медицинских осмотров у рабочих химических производств (случаи на 100 осмотренных)

Наименование классов болезней (по МКБ-10)	Производства		
	Каустика	ПВХ	ЭПХГ
Психические расстройства, болезни нервной системы	$15,8 \pm 3,5$ $33,1 \pm 5,0$	$15,5 \pm 3,1$ $25,9 \pm 3,9$	$20,5 \pm 4,2$ $12,9 \pm 3,3$
Болезни системы кровообращения	$3,8 \pm 1,7$ $26,3 \pm 4,5$	$6,2 \pm 1,9$ $42,2 \pm 5,0$	$39,3 \pm 5,8$ $62,1 \pm 7,3$
Болезни ЖКТ	$9,8 \pm 2,7$ $27,8 \pm 4,6$	$12,4 \pm 2,8$ $20,5 \pm 3,5$	$20,5 \pm 4,2$ $25,0 \pm 4,6$
3 заболевания и более, %	$25,6$ 45,9	$34,2$ 31,9	$35,0$ 41,4

Примечание: над чертой – показатели в первый период обследования; под чертой – показатели во второй период обследования.

Таблица 3

Средние величины рисков, ассоциированных с экспозиционной токсической нагрузкой у работников основных профессий химических производств

Наименование профессий	Производства		
	Каустика	ПВХ	ЭПХГ
Аппаратчики	$0,78 \pm 0,03$ $0,86 \pm 0,02^*$	$0,96 \pm 0,01$ $0,98 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,04$ $0,66 \pm 0,03$
Слесари-ремонтники	$0,83 \pm 0,03$ $0,90 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,02$ $0,99 \pm 0,01^*$	$0,74 \pm 0,04$ $0,82 \pm 0,03$

Примечание: над чертой – показатели в первый период исследования; под чертой – во второй период исследования;
* – достоверность различий показателей в динамике исследований ($p < 0,05$).

и в первый период обследования ($39,3 \pm 5,8$ на 100 работающих), значительно увеличилась в динамике обследования ($62,1 \pm 7,3$ против $26,3 \pm 4,5$ и $42,7 \pm 5,0$ в других производствах; $p < 0,05$).

Характерно, что в производстве каустика в динамике обследования выявлено существенное увеличение доли часто болеющих лиц (в 3 и более раз) (25,6 и 45,9 %). Среди работников других производств существенного увеличения данного показателя в динамике обследования не наблюдалось.

Расчёт средних экспозиционных токсических нагрузок в профессиональном аспекте показал несущественное их увеличение ко второму периоду обследования. Вместе с тем выявлено (табл. 3) достоверное увеличение средних величин рисков, ассоциированных с токсической нагрузкой, у аппаратчиков производства каустика ($0,78 \pm 0,03$ и $0,86 \pm 0,02$ соответственно; $p < 0,05$) и у слесарей производства ПВХ ($0,99 \pm 0,01$ и $0,92 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Уровни загрязнения воздуха рабочей зоны вредными веществами в производствах каустика, ПВХ и ЭПХГ за последние 5–10 лет значительно снизились (до концентраций от 0,3 до 2 ПДК).

2. В динамике исследований у работников указанных производств наблюдается увеличение распространённости случаев среднего и высокого рисков по всем основным синдромам, за исключением функциональных нарушений мочевого выделительной системы в производстве ЭПХГ. Достоверное увеличение случаев риска неврологических расстройств и ППР, функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и печени наблюдается у аппаратчиков и слесарей в производстве каустика; рисков неврологических расстройств, ППР и функциональных нарушений

сердечно-сосудистой системы – у аппаратчиков производства ПВХ и у слесарей производства ЭПХГ.

3. По результатам медицинских осмотров в динамике обследования наибольшие уровни заболеваемости отмечаются относительно болезней системы кровообращения, нервной системы и психических расстройств. Наиболее высокие уровни выявленной патологии отмечаются у работников производств каустика и ПВХ. В то же время у работников производства ЭПХГ наблюдается значительный рост патологии системы кровообращения.

4. У аппаратчиков производства каустика и слесарей производства ПВХ выявлен достоверный рост величин рисков, ассоциированных с экспозиционной токсической нагрузкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гичев Ю.П. Методологические и методические аспекты разработки информационных экспертных систем для цели прогнозирования состояния здоровья // Использование АСКОРС в практике диспансеризации и оздоровления трудящихся промышленных предприятий: Матер. 3-го Всесоюзного совещания-семинара. – Черкассы, 1990. – С. 5–18.
2. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление риском влияния окружающей среды на здоровье население. – М.: Эдиториал УРСС, 1999. – 256 с.
3. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – Р 2.2.2006-05. – М., 2005. – 144 с.
4. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – Р 2.1.10.1920-04. – М., 2004. – 143 с.

Сведения об авторах

Мецакова Нина Михайловна – доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории медицины труда Ангарского филиала ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел. 8 (3955) 55-75-52)

Дьякович Марина Пинхасовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Ангарского ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-90-66; e-mail: marik914@rambler.ru)

Шаяхметов Салим Файзинович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Ангарского ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел. 8 (3955) 55-40-77)

Сорокина Екатерина Викторовна – младший научный сотрудник Ангарского ВСНЦ ЭЧ СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел. 8 (3955) 55-75-52)

Н.Н. Несмеянова, Л.М. Соседова

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА ШКОЛЬНИКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ
В ГОРОДАХ С РАЗВИТОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ****Ангарский филиал ФБГУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

Проведены комплексные исследования по оценке общей резистентности организма школьников старших классов, проживающих на урбанизированных территориях. Представлен анализ результатов микробиологических и иммунологических исследований верхних дыхательных путей школьников (ВДП). Выявлены изменения микробиологического статуса дыхательных путей, снижение местного иммунитета ВДП и общей резистентности организма, которые в дальнейшем могут привести к развитию клинически выраженной патологии или обострению заболеваний органов дыхания. Обоснована необходимость осуществления обследованным подросткам коррекционных мероприятий с целью профилактики заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: микробиота, верхние дыхательные пути, резистентность, донозологическая диагностика

**RESISTANCE OF ORGANISM OF SCHOOLCHILDREN LIVING IN THE CITIES
WITH DEVELOPED CHEMICAL INDUSTRY**

N.N. Nesmeyanova, L.M. Sosedova

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

Complex researches on the evaluation of common resistance of organism of senior classes schoolchildren living in the urbanized territories was performed. The analysis of the results of microbiological and immunological studies of upper respiratory ways (URW) in schoolchildren is presented in this paper. The changes in the microecological status of respiratory ways, the decrease in the local immunity of the URW and common organism resistance that may later promote the development of clinically expressed pathology or the aggravation of the diseases of the respiratory organs were revealed. The need of performing of the correction measures for the teenagers examined with aim to prevent the diseases of the respiratory organs was grounded.

Key words: microbiota, upper respiratory ways, resistance, prenosological diagnostics

Многокомпонентное и многофакторное воздействие окружающей среды на детское население, наиболее уязвимое в ряду поколений, ведет к снижению функциональной активности иммунной системы организма, что проявляется в повышении заболеваемости [5]. Заболевания органов дыхания, среди прочих экологически обусловленных нарушений здоровья подростков промышленных городов, вызывают особый интерес, т.к. дыхательная система находится в тесном контакте с окружающей средой и в первую очередь реагирует на ее загрязненность.

Слизистые оболочки защищают внутреннюю среду организма человека от проникновения чужеродных веществ и микробов. При этом колонизационную резистентность респираторного тракта определяют как иммунологическая реактивность хозяина, так и нормальная микробиота. Изменения бактериальных сообществ как наиболее чувствительного и пластичного компонента взаимосвязанной саморегулируемой экосистемы наступают значительно раньше отклонений в клинко-физиологическом статусе организма и часто являются причиной многих заболеваний [2].

Определяющим в снижении риска развития заболеваний органов дыхания у школьников вследствие неблагоприятного техногенного воздействия является вопрос внедрения в практику здравоохранения донозологической диагностики экологически обусловленных нарушений здоровья, исследования безопасных и информативных методов исследования [3, 9].

Цель работы: оценить резистентность организма детей старшего школьного возраста, проживающих на территориях с химическим производством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами настоящего комплексного исследования являлись школьники старших классов (15–16 лет) г. Ангарска (I группа) и школьники г. Саянска (II группа), проживающие в городах Иркутской области с развитой химической промышленностью. Микробиологические исследования верхних дыхательных путей (ВДП) осуществлены унифицированными методами (Приказ МЗ СССР № 535), активность лизоцима слюны — нефелометрическим методом В.Г. Дорофейчук (1968). Для исследования глубокой микрофлоры кожи был применен классический метод агаровых отпечатков Н.Н. Клемпарской (1959) на кровяном агаре. Математико-статистические методы — пакет прикладных программ MS Excel 97, версия 7.0.

На момент обследования все школьники были здоровы или в стадии ремиссии. Исследования осуществлены с информированного согласия родителей детей или других законных представителей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ выполненных исследований показал высокую микробную обсемененность слизистых оболочек верхних дыхательных путей как у школьников г. Ангарска ($937655,6 \pm 221401,3$ колониеобразующих единиц, снимаемых на тампон (КОЕ/тампон) в зева, $380153,8 \pm 115835,9$ КОЕ/тампон в носовой полости), так и у школьников г. Саянска ($1448554,0 \pm 1001865,9$ КОЕ/тампон в зева и $4034206,2 \pm 1507911,0$ КОЕ/тампон со слизистой носа). Доля лиц с обсемененностью слизистых оболочек зева микроорганизмами в степени 106 и

выше среди школьников II группы значительно ($34,0 \pm 4,8\%$), чем в I группе ($19,3 \pm 8,6\%$). Также среди школьников II группы чаще встречалось обсеменение микроорганизмами слизистой носа в высокой степени — соответственно, $24,0 \pm 4,3\%$ и $7,9 \pm 2,5\%$. Три четверти обследованных лиц в каждой группе были с обсеменённостью микроорганизмами слизистых оболочек зева и носа выше физиологической нормы (соответственно, 104 и выше и 103 и выше).

Доказано, что представители нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей, а это в основном условно-патогенные микроорганизмы (УПМ), при снижении неспецифической резистентности макроорганизма могут вызвать инфекционный процесс. Наличие энтерококков в ротовой полости рассматривается как дисбактериоз начального отдела пищеварительного тракта [4]. Характеристика качественного состава микробиотозов слизистых оболочек ВДП школьников имеет свои особенности (табл. 1).

Из представленных данных (табл. 1) видно, что количество вегетирующих энтерококков на слизистой зева школьников I группы значительно превосходит таковой показатель у подростков II группы, у них же чаще высевался стафилококк. А частота встречаемости случаев превышения показателя порога эпидемиологической опасности стафилококков на слизистой носа у школьников обеих групп стремится к 100 %.

Количество стафилококков, выделенных со слизистых оболочек верхних дыхательных путей школьников Ангарска, — 209 штаммов, из них коагулазопозитивных стафилококков (КПС) — $43,5 \pm 5,2\%$; со слизистых верхних дыхательных путей школьников г. Саянска — 212 штаммов, из них КПС — $60,4 \pm 4,3\%$. Общеизвестно этиологическое значение золотистых стафилококков при различных гнойно-воспалительных процессах, однако в последнее десятилетие установлено, что значимыми микроорганизмами при воспалении верхних и нижних дыхательных путей часто являются и коагулазонегативные стафилококки (КНС), в основном эпидермальные, а также энтерококки и стрептококки группы *viridans* [7].

В то же время антагонистическая активность стрептококков группы *viridans* в комплексе с другими биологическими свойствами нормофлоры определяет колонизационную резистентность ВДП. Факт увеличения количества микроорганизмов свидетельствует о сдвиге баланса взаимоотношений макроорганизма и вегетирующей аутофлоры в сторону облегчения условий её суще-

ствования вследствие ослабления резистентности хозяина. Причём, общее количество вегетирующей микробиоты на слизистых ВДП зафиксировано у школьников II группы, а увеличение количества условно-патогенных бактерий энтерококков в зеве и стафилококков в носовой полости — в I группе обследованных. Необходимо заметить, что общее количество микробов возросло на слизистой оболочке зева школьников г. Саянска за счёт увеличения стрептококков группы *viridans*, а в носовой полости увеличилось количество коринебактерий.

Известно, что макроорганизм в ответ на неблагоприятное воздействие, активизирует защитный потенциал зеленающих стрептококков, тем самым сдерживая колонизацию биотопа условно-патогенными бактериями [1]. В каждом конкретном случае взаимоотношение микробиоты и хозяина, направление их взаимодействий зависит от состояния трёх факторов: биологии микроорганизма, механизмов защиты организма и факторов среды, препятствующих или облегчающих реализацию потенциальных возможностей данных биотических факторов, однозначно можно сказать лишь о том, что колонизационная резистентность слизистых оболочек ВДП снижена в обеих обследованных группах и в большей степени у школьников г. Ангарска.

Важным звеном неспецифической резистентности органов дыхания является лизоцим слюны. Исследуя активность этого фермента секрета ротовой полости у старшеклассников, выявлено, что данный показатель в границах нормы встречался реже у школьников I группы (табл. 2).

Наличие высоких показателей уровня активности лизоцима в слюне говорит об активации данного фактора защиты организма, что свидетельствует о напряжённости иммунитета, однако нередко активация является одной из стадий развития патологического процесса и при дальнейшем развитии может привести к срыву адаптации [6]. Низкие показатели активности лизоцима настораживают в отношении угнетения иммунитета, формирующегося в условиях воздействия на детский организм неблагоприятных факторов. При анализе результатов исследований статистически значимых различий в уровне активности лизоцима у школьников обследованных групп не выявлено, однако прослеживалась тенденция в I группе школьников к угнетению иммунитета слюны, а во II группе — к увеличению напряжённости иммунитета.

Нами были изучены некоторые показатели аутомикрофлоры кожи (АМФК), учитывая, что

Таблица 1
Условно-патогенная микрофлора слизистых оболочек ВДП школьников г. Ангарска и г. Саянска

Группа	Обсеменённость слизистых оболочек зева			Обсеменённость слизистых оболочек носа: стафилококк ≥ 1000 КОЕ/тампон
	Энтерококк ≥ 10000 КОЕ/тампон	Пневмококк ≥ 10000 КОЕ/тампон	Стафилококк ≥ 1000 КОЕ/тампон	
Школьники г. Ангарск ($n = 114$)	$52,1 \pm 4,6$	$5,1 \pm 2,0$	$37,7 \pm 7,4$	$95,6 \pm 2,0$
Школьники г. Саянск ($n = 100$)	$6,1 \pm 10,7^*$	$3,1 \pm 12,3$	$26,8 \pm 8,9$	$89,0 \pm 3,3^*$

Примечание: * — статистически значимые различия между I и II группами при $p < 0,01$.

Активность лизоцима слюны у школьников городов Ангарск и Саянск

Группа	Активность лизоцима, %	Доля лиц с активностью лизоцима, %		
		Ниже нормы	Норма (40,0–52,0 %)	Выше нормы
Школьники г. Ангарск (n = 193)	44,3 ± 1,35	37,8 ± 5,7	31,6 ± 6,0	30,6 ± 6,0
Школьники г. Саянск (n = 184)	45,7 ± 1,02	27,2 ± 6,3	40,2 ± 5,7	32,6 ± 6,1

общая микробная обсеменённость кожи — это интегральный показатель, характеризующий неспецифическую резистентность организма, определяющий его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды. Глубокая нормофлора кожи практически здоровых людей отличается стабильностью, однако воздействие вредных факторов окружающей среды вызывает изменения и в микробиоценозе кожи.

Исследования показали, что у половины школьников г. Ангарска и г. Саянска обнаружилась повышенная микробная обсеменённость кожных покровов: II степени (от 10 до 50 КОЕ/см²) и III степени (от 50 КОЕ/см² и выше). Следует отметить, что высокую (III) степень обсеменения кожи у подростков регистрировали единично. У 54,9 ± 4,0 % старшеклассников г. Ангарска и у 49,0 ± 7,1 % старшеклассников г. Саянска выявлялись микроорганизмы, обладающие гемолитической активностью.

Показатель АМФК служит для раннего выявления нарушений адаптационных возможностей организма, иммунной реактивности и позволяет оценить на донологическом уровне степень неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды. Повышенный и высокий уровень АМФК свидетельствует о снижении антимикробной активности кожи и, соответственно, сниженной общей иммунологической резистентности организма. В совокупности с характеристикой микробиологической и иммунологической составляющей ротовой полости и носоглотки это указывает на достаточно высокую вероятность развития у данных лиц заболеваний верхних дыхательных путей при отсутствии коррекционно-оздоровительных мероприятий [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты комплексного исследования микрoэкологического состояния слизистых оболочек ВДП и неспецифической резистентности организма подростков при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды промышленных городов по ряду показателей, характеризующих как состояние микробиоты данного биотопа, так и состояние макроорганизма, выявлено снижение местного иммунитета респираторного тракта и общей резистентности организма школьников

г. Ангарск и г. Саянск. Проведённый комплекс диагностических исследований позволяет отнести обследованных школьников, проживающих в городах с развитой химической промышленностью, к группе риска и обосновать необходимость осуществления коррекционных мероприятий с целью профилактики заболеваний органов дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батуро А.П., Романенко Э.Е., Мокроносова М.А. Микробиоценоз носоглотки больных страдающих крапивницей // Ж. микробиологии. — 2006. — № 7. — С. 82–85.
2. Дисбактериозы — актуальная проблема медицины / А.А. Воробьёв, Н.А. Абрамов, В.М. Бондаренко, Б.А. Шендеров // Вестн. РАМН. — 1997. — № 3. — С. 4–7.
3. Захарченко М.П., Редько А.А. Проблемы организации профилактики экологически обусловленных патологических состояний // Гиг. и сан. — 2006. — № 5. — С. 89–92.
4. Калмыкова А.И. Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья. — Новосибирск, 2001. — 203 с.
5. Комплексные вопросы управления риском здоровью в решении задач обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия на муниципальном уровне / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Мой [и др.] // Гиг. и сан. — 2007. — № 5. — С. 16–18.
6. Королёва Е.П., Трунов Б.В. Состояние неспецифической антиинфекционной резистентности медицинских работников // Мед. труда и пром. экология. — 2002. — № 12. — С. 21–27.
7. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьёв А.А. Условно патогенные микроорганизмы при заболеваниях дыхательных путей у больных региона Московской области // Ж. микробиологии. — 2000. — № 1. — С. 81–84.
8. Пономарёва Л.И., Виноградов А.Ф., Алексеева Ю.А. Состояние глоточной миндалины и формирование здоровья детей // Рос. вест. перинатол. и педиат. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 109–113.
9. Рахманин Ю.Н., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гиг. и сан. — 2004. — № 6. — С. 48–50.

Сведения об авторах

Несмеянова Наталья Николаевна — кандидат биологических наук, врач-бактериолог клинко-диагностической лаборатории клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-40-79, факс: 8 (3955) 55-40-77; e-mail: imt@irmail.ru)

Соседова Лариса Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: 8 (3955) 55-40-79, факс: 8 (3955) 55-40-77; e-mail: imt@irmail.ru)

В.С. Рукавишников, Н.В. Ефимова

О ПРОБЛЕМЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ**Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)**

В работе рассматривается основная проблемы гигиены окружающей среды и медицинской экологии: отсутствие единства методологических подходов к выявлению экологически обусловленных нарушений здоровья (ЭОНЗ).

Ключевые слова: методологические подходы, экологически обусловленные нарушения здоровья, критерии

ABOUT THE PROBLEM OF ENVIRONMENTAL-CAUSED HEALTH DISORDERS**V.S. Rukavishnikov, N.V. Efimova****Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk**

The article reviews the main problem of environmental hygiene and medical ecology – the absence of unity of methodological approaches to the detection of environmental health disorders (EHD).

Key words: methodological approaches, ecologically caused health disorders, criterion

Среди всего многообразия нарушений здоровья достаточно условно выделяют патологические состояния, развитие которых связано с генетическими дефектами, нарушения, вызванные воздействием факторов окружающей среды, третья (промежуточная) группа – где генетические нарушения предрасполагают, но внешние факторы являются «толчком», пусковым механизмом развития патологии.

Начиная со второй половины прошлого века, большое количество работ было посвящено проблеме выявления экологически обусловленных нарушений здоровья человека [1, 2, 3, 6, 10]. Однако критерии, по которым те или иные изменения, нарушения в состоянии здоровья можно было бы отнести к экологически обусловленным, в настоящее время практически не разработаны. Отсутствие классификации экологической патологии не позволяло создать четкую систему дифференциации. Подразделение всех возможных экзогенных изменений здоровья по силе связи с этиологическим фактором на детерминированные и индуцированные требует определить различия основных методических подходов к их идентификации.

При идентификации экологически детерминированных заболеваний необходимо определить: во-первых, критерии для распознавания индексных случаев при массовом скрининге; во-вторых, критерии для подтверждения диагноза, после массового скрининга.

Определение случаев должно включать как тяжелые, так и субклинические формы. Критерии идентификации «индексных случаев» должны быть достаточно специфическими, чтобы отделить интересующий случай от заболеваний другого происхождения. Обычно используется комплекс симптомов, признаков, лабораторных, токсикологических данных, результатов параклинических методов исследования. Взятые в отдельности ука-

занные признаки могут быть неспецифичными и нечувствительными. Однако их группирование и относительная тяжесть симптомов (хотя бы в индексных случаях) увеличивают их значимость для идентификации болезни. При проведении такого расследования необходимо определить:

- орган-мишень и характерные симптомы, что позволит предположить связь в воздействием конкретного фактора окружающей среды;
- специфические группы населения, которые наиболее уязвимы (к ним могут относиться дети, хронические больные, лица, проживающие вблизи источника загрязнения и др.).

Идентифицируя случаи экологически детерминированных заболеваний, следует учесть большой разброс клинических проявлений, что может быть связано с различиями уровней и длительности воздействия, а также возрастно-половых, генетических особенностей, вредных привычек, условий питания. При первичной разработке критериев важно включить в исследование группу сравнения, чтобы выявить специфические проявления.

Независимо от уровня воздействия и выраженности клинических проявлений одним из основных критериев, позволяющих идентифицировать нарушения в здоровье как экологически обусловленные, является обнаружение в биосубстратах химических или биологических агентов, поступивших из внешней среды, или продуктов их метаболизма в организме. Лабораторные токсикологические исследования должны быть направлены на качественное и количественное определение ксенобиотика. Установлено, что при хроническом отравлении усиливается значение выявления более тонких гомеостатических компенсаторных механизмов, биохимических, функциональных, морфологических сдвигов [3, 8].

Огромное значение для подтверждения экологической природы заболевания и выявления связи с фактором окружающей среды имеют патолого-

анатомические исследования. Изучение тканей, полученных при биопсии или аутопсии, позволяет обеспечить выявление ключевого фактора в идентификации болезни. Гистологическая картина помогает определить специфические органы-мишени и тип пораженных клеток или окончательно указать на причину болезни, не связанную с факторами окружающей среды. Подтверждением полученных выводов может служить эксперимент на животных, который позволит смоделировать реальную ситуацию и провести необходимый комплекс исследований на различных этапах развития патологии.

Следует отметить, что при оценке данных токсикологических, химических, биохимических исследований следует учитывать период времени, прошедший от момента воздействия или от начала первых клинических проявлений.

Остановимся подробнее на использовании методов эпидемиологического анализа. Оценка риска для здоровья, связанного с воздействием факторов окружающей среды, предусматривает прежде всего установление причинной зависимости между действием агента и откликом со стороны организма. Если связь недостаточно сильная, как в случае экологически индуцированных заболеваний, выявление подобного отклика представляется очень сложным. Трудности возникают, потому что экологически индуцированные болезни мультифакториальны. При диагностике таких изменений в здоровье следует учитывать комплексное воздействие факторов, длительность возможного латентного периода, химико-физические, токсикологические и прочие свойства воздействующих агентов, вариабельность реактивности среди индивидуумов. Мультифакториальный характер формирования здоровья и достаточно сложная иерархическая структура управления в системе здравоохранения с неизбежностью приводят к их декомпозиции и необходимости анализа по двум измерениям: «дисциплинарному» и «территориальному». При гигиенической диагностике санитарно-эпидемиологического благополучия на крупных административных территориях нельзя не использовать основные принципы пространственного подхода. Концепция неразрывной связи между природными и антропогенными системами неоднократно обсуждалась многими учеными в рамках различных научных дисциплин (медицина, география, геоэкология, физика, социология, информатика, нелинейная динамика, синергетика и др.) [2, 4, 5, 7].

Говоря о значении эпидемиологических исследований, следует учитывать, что роль подобных наблюдений на практике весьма универсальна. Результаты данных наблюдений предусматривают одновременно выявление влияния на состояние здоровья тех или иных вредных воздействий, анализ ранних (донозологических) сдвигов и нарушений, а также разработку профилактических и реабилитационных мероприятий.

В основе установления связи между состоянием здоровья популяции и качеством окружающей среды лежат две группы наблюдений:

- эпидемиологические исследования, имеющие целью установление общих закономерностей в распространенности и выраженности изменений в состоянии здоровья населения, подвергающегося воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды;

- углубленное изучение здоровья отдельных групп населения.

Следует подчеркнуть, что эпидемиологические исследования должны включать прежде всего наблюдение за наиболее чувствительными субпопуляциями. Особую важность имеет стандартизация методов обследования и анализа данных, что должно обеспечивать согласованность и сопоставимость результатов.

Эпидемиологические исследования осуществляются в двух направлениях:

- обобщение результатов мониторингового состояния конкретной среды с изучением состояния здоровья населения;

- выборочные исследования репрезентативных групп населения с использованием современных клинико-диагностических (иммунологических, биохимических, физиологических и др.) методов.

Наиболее существенным обстоятельством, которое необходимо учитывать при проведении исследований, является наличие большого количества разнообразных воздействий, влияющих на население, как в процессе их производственной деятельности, так и вне профессионального контакта. Кроме того, при эпидемиологических исследованиях, проводимых на всем населении (обычно по данным отчетной медицинской документации), следует иметь в виду разнородность анализируемой популяции, включающей детей, пожилых лиц, хронических больных и т.д. Поэтому стремление расценивать все регистрируемые изменения здоровья как следствие влияния экологических факторов техногенной природы без учета или элиминации других воздействий, может привести к неоправданному преувеличению экологической опасности.

В связи с этим в процессе исследования необходимо выбрать такие условия, при которых влияние изучаемых факторов будет доминирующим. При этом следует установить наличие и оценить возможность влияния других факторов. Параметры сопутствующих факторов должны соответствовать гигиеническим нормативам. Элиминировать роль природно-климатических факторов можно использованием региональных фоновых стандартов состояния здоровья и сравнением с контрольным объектом.

Эпидемиологические исследования, направленные на выявление сдвигов в здоровье населения, обусловленных действием техногенных факторов, должны строиться в соответствии со строгой программой, которая включает следующие этапы:

- 1) эколого-гигиеническая оценка состояния объекта;
- 2) гигиенические исследования доминирующего фактора окружающей среды;

- 3) изучение состояния здоровья населения;
- 4) анализ математических и логических связей системы «окружающая среда — здоровье населения».

При оценке объекта исследования необходимо выявить зоны, в которых отмечаются нарушения гигиенических требований к условиям жизнедеятельности, так называемые «территории риска».

При оценке опасности факторов малой интенсивности преимущественное значение приобретают методы ранней диагностики патологических и предпатологических нарушений. Основным критерием при выборе методов является их информативность, при этом они могут иметь как специфический, так и неспецифический характер. Так, например, для ингаляционного воздействия бензола наиболее информативными являются показатели кроветворения, для ртути и сероуглерода, которые действуют на вегетативные центры и лимбические структуры мозга, — функциональное состояние нервной системы.

Весьма сложной, но необходимой задачей является определение скрытых сдвигов в организме, которые нередко носят неспецифический характер, и отдаленных эффектов. Известно, что не любые реакции организма в ответ на воздействие внешних факторов являются вредными для здоровья [2, 4, 9]. Гигиенически значимыми неблагоприятными откликами можно считать:

- 1) нарушения в состоянии здоровья или отклонения комплекса показателей, характеризующие развитие патологических синдромов в критических для данного фактора органах и системах, а также в системах, ответственных за сохранение гомеостаза;

- 2) достоверные отклонения от нормы комплекса показателей, характеризующих состояние критических органов и регуляторных систем. Причем, более показательным является не отклонение от нормы средней величины в группе обследованных, а доля лиц в группе, имеющих показатели, выходящие за пределы нормы.

Кроме того, для соответствующей оценки выявляемых сдвигов в здоровье следует учитывать нарастание изменений при увеличении экспозиции и воспроизводимость выявленных отклонений при повторных исследованиях в аналогичных условиях.

При диагностике экологически обусловленных изменений в здоровье следует применять комплекс методов, направленных на выявление предпатологических сдвигов в соответствующих системах организма, наиболее информативных (специфических) при воздействии регистрируемых факторов.

При дифференциации патологических процессов от большого числа адаптационных реакций, протекающих в организме, необходимо учитывать, что адаптационные реакции находятся в пределах физиологических колебаний. Даже если при адаптационных процессах средние величины показателей в опытной и контрольной группе имеют достоверные отличия, частота отклонений, выходящих за пределы физиологической нормы, в опытной и

контрольной группе идентична. Адаптационные реакции обычно не имеют тенденции к нарастанию при увеличении воздействия, в то время как даже начальные проявления заболевания сопровождаются корреляционной зависимостью от уровня воздействия, а также усилением связей между показателями, характеризующими функциональное состояние критической системы [4].

Известно, что восприимчивость организма к воздействию факторов окружающей среды зависит от ряда причин, среди которых важное место занимают пол и возраст обследуемых. Особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям детский организм, находящийся в процессе роста, развития, функциональной неустойчивости и гормональной перестройки.

Как указывают многие исследователи, эпидемиологические исследования имеют слабую чувствительность [1, 5, 6]. Получение достоверных выводов возможно лишь в случаях, когда рост числа заболеваний значителен. В связи с этим для выявления экологически индуцированных заболеваний на 1-м этапе необходимо выявить не только территории риска, но и наиболее информативные признаки, характеризующие состояние окружающей среды и здоровья. Предварительная экспертная оценка математических моделей систем «факторы окружающей среды — показатели здоровья» позволяет снизить финансовые и временные затраты на проведение эпидемиологических исследований.

Обобщая вышеизложенное и учитывая предлагаемую систематизацию экологически обусловленных изменений здоровья, считаем необходимым выделить основные критерии их идентификации.

Для идентификации наблюдаемых эффектов как экологически обусловленных необходимо установить существование как минимум трех условий: наличие вредного фактора; наличие биологического эффекта, регистрируемого на уровне организма и/или популяции; наличие причинно-следственных связей между фактором и эффектом.

Математическое подтверждение причинно-следственных связей служит весьма важным аргументом при идентификации явлений как экологически обусловленных. Они необходимы при изучении ранее неизвестных медицинской науке экопатий, стохастических эффектов, возникающих среди популяции. В то же время для доказательства связи конкретных случаев экопатий, описанных в медицинской литературе, имеющих четкую клиническую картину и установленный факт экспозиции, математический метод не объяснителен.

Для экологически детерминированных заболеваний выделяют некоторые общие черты. Прежде всего, это выявление в клинической картине характерных симптомов, не встречающихся при других нозологических формах; во-вторых, это групповой «гнездовой» характер распространения нарушений среди населения. Обязательными признаками экопатий являются не только наличие четко дифференцируемых клинических симптомов

комплексов, но и наличие градиентов взаимосвязи «доза — эффект» и «время — эффект», при которых простые статистические связи, не согласующиеся с разумным биологическим объяснением, отвергаются.

Для дифференциации детерминированных и индуцированных экологически обусловленных заболеваний следует рассматривать анализируемый случай на соответствие критериям. Причем при хорошо изученных детерминированных состояниях будут выявляться практически все критерии, хотя для постановки предварительного диагноза экологии достаточно выявить три первых критерия (контакт с вредным фактором, зависимости типа «доза — эффект» и «время — эффект»; биомаркеры; специфический симптомокомплекс). Прочие критерии будут служить подтверждением выдвинутой диагностической гипотезы.

Идентификация индуцированных экологий более сложная задача. Заключение возможно сделать при выявлении следующей группы критериев: наличие вредного фактора, выявление зависимости «время — эффект», ухудшение общественного здоровья, сила ассоциативных связей подтверждается достоверностью различий с вероятностью более 0,95; тенденция к нормализации показателей при устранении воздействия; соответствие экспериментальным данным.

Выявить доклинические экологически обусловленные изменения в состоянии здоровья можно при наличии критериев, характерных для индуцированных состояний, и дополнительных:

1. Длительное (возможно и внутриутробное) воздействие вредных факторов окружающей среды малой интенсивности.

2. Выявление сдвигов в физическом, нервно-психическом развитии детского населения, изменение состояния здоровья популяции, определяемые с помощью лабораторных и параклинических методов, при сравнении с показателями в контрольных группах, не подвергающихся воздействию вредного фактора.

3. Соответствие воздействующей дозы и стадии адаптационного процесса.

Использование предлагаемых критериев при анализе роли экологических факторов в формировании здоровья населения позволит дать адекватную оценку риска для здоровья и разработать пути его сохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буштуева К.А., Случанко И.С. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды. — М., 1979.
2. Казначеев В.П., Казначеев С.В. Адаптация и конституция человека. — Новосибирск, 1984.
3. Сидоренко Г.И., Кутепов Е.Н. Методология изучения состояния здоровья населения // Гигиена и санитария. — 1998. — № 4. — С. 35—39.
4. Основные положения общей теории функциональных систем // Физиология функциональных систем / Под ред. К.В. Судакова — Иркутск, 1997. — С. 103—120.
5. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. — М., 1986. — 208 с.
6. Aldrich T., Griffith S., Cooke C. Environmental epidemiology and risk assessment. — N.-Y., 1993. — 274 p.
7. Korhonen J., Snkin J.-P. Analysing the evolution ecosystems: concepts and application // Ecological Economics. — 2005. — Vol. 33852 (2). — P. 169—186.
8. Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning / S. Ekino, M. Susa, T. Ninomiya [et al.] // J. Neurol. Scienc. — 2007. — Vol. 262 (1—2). — P. 131—144.
9. Oceahialam B.N. The urban environment as a cardiovascular disease risk factor // TAF Preventive Medicine Bulletin. — 2011. — Vol. 10, N 3. — P. 369—372.
10. Sexton K., Callahan M.A., Bryan E.F. Estimating exposure and dose to characterize health risk: The role of human tissue monitoring in exposure assessment // Environ. Health Perspectives. — 1995. — Vol. 103, Suppl. 1.3. — P. 13—29.

Сведения об авторах

Рукавишников Виктор Степанович — член-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (e-mail: rvs_2010@mail.ru)

Ефимова Наталья Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской экологии Ангарского филиала ВСНЦ СО РАМН (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел.: 8 (3955) 55-40-85; e-mail: medecolab@inbox.ru)

О.В. Ушакова

**АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ДЕРМАТОЗАМИ
В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития (Иркутск)**

Представлены результаты анализа заболеваемости профессиональными дерматозами в Иркутской области за период с 2006 по 2010 гг. Выявлены особенности клинического течения патологии кожи и наиболее значимые этиологические факторы в различных профессиональных группах. Установлено преобладание аллергодерматозов в структуре профессиональных поражений кожи. Анализ частоты распределения обследованных лиц по отраслям промышленности позволил констатировать наибольшую распространенность аллергических заболеваний среди медицинских работников – 46,2 %. В химической промышленности отмечено формирование патологии кожи на фоне токсических поражений органов дыхания, в машиностроении и металлургии – склонность к торпидному течению кожного процесса.

Ключевые слова: профессиональные дерматозы, распространенность, диагностика, условия труда

ANALYSIS OF OCCUPATIONAL DERMATOSIS MORBIDITY IN IRKUTSK REGION

O.V. Ushakova

**Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk
Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk**

The results of the analysis of the incidence of professional dermatosis in the Irkutsk region for the period from 2006 to 2010. The features of the clinical course of disease of the skin and the most important etiological factors in various occupational groups. Prevalence of allergic occupational structure in the skin lesions. Analysis of the frequency distribution of the surveyed persons by industry allowed to ascertain the highest prevalence of allergic diseases among health care workers – 46, 2 %. In the chemical industry, the formation of pathological skin against toxic lesions of the respiratory system, in mechanical engineering and metallurgy – the tendency to torpid course of skin process.

Key words: occupational dermatitis, the prevalence, diagnosis, conditions of work

Среди профессиональных заболеваний важное место занимает патология кожи, которая, являясь внешним барьером организма, первой реагирует на воздействие факторов внешней среды. В последние годы в России отмечается рост числа профессиональных дерматозов, сопровождающийся трансформацией характера и течения профессиональных поражений кожи [2, 3]. Причиной этого является увеличение контингента рабочих, имеющих производственный контакт с аллергенами, применение новых, ранее неизученных в аллергенном отношении соединений, недостатки технологических процессов и оборудования, способствующие прямому контакту с алергоопасными веществами. Многие авторы отмечают, что несовершенство системы предварительных и периодических медицинских осмотров также способствует росту профессиональной патологии кожи [4]. Для современной промышленности характерны низкие уровни воздействующих факторов, их комплексный или комбинированный характер [6]. Комбинированное воздействие аллергенов может способствовать развитию поливалентной сенсибилизации организма работающих. В структуре профессиональной заболеваемости кожи в Российской Федерации преобладают аллергические дерматозы [1, 3]. Формирование профессиональной патологии в Иркутской области обусловлено высокой концентрацией

промышленности и резко меняющейся в последние годы иммунореактивностью населения [4].

Целью настоящего исследования является изучение состояния заболеваемости профессиональными дерматозами в Иркутской области и региональных особенностей течения данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, впервые направленных с подозрением на профессиональный дерматоз в клинику Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН за период с 2006 по 2010 гг. Диагноз профессионального заболевания кожи устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, аллергологического обследования с учетом профессионального маршрута и санитарно-гигиенической характеристики рабочего места пациента. Аллергологическое обследование проводилось путем капельного и компрессного кожного тестирования с использованием аллергенов, присутствующих на рабочих местах обследованных лиц. Оценка реакции проводилась по общепринятой в профессиональной дерматологии шкале показателей интенсивности кожной реакции через 24, 48, 72 часа и с учетом правил, установленных Международной исследовательской группой по изучению контактного дерматита: от-

рицательная реакция («–» – нет изменений кожи), слабоположительная реакция («+» – эритема, отек), положительная реакция («++» – эритема, отек, везикуляция), резко положительная реакция («+++» – появление пузырей или эрозий) [7]. Исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации, требованиям приказа МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе установлено, что за последние 5 лет впервые с подозрением на профессиональное заболевание кожи в клинику направлено 84 пациента, диагноз подтвержден в 26,2 % случаев. После периодических медицинских осмотров направлено только 58 % пациентов, 42 % пациентов поступили в клинику после активного обращения за медицинской помощью, что свидетельствует о снижении эффективности медицинских осмотров. Профессиональная патология кожи чаще выявлялась у женщин – 86,5 %, что согласуется с данными литературы [1, 3, 5, 8]. Это связано с особенностями строения и состава кожи (меньшая толщина, большее содержание липидов), приводящих к большей проницаемости кожи для экзогенных химических факторов.

При изучении структуры патологии кожи в зависимости от клинической формы выявлено преобладание экземы и аллергического контактного дерматита (рис. 1). Такие формы профессиональных дерматозов, как профессиональная крапивница, фотодерматит, токсикодермия, меланодермия, эксудативная эритема регистрировались в единичных случаях. Анализ аллергенов, с которыми больные контактировали в процессе профессиональной деятельности, показал, что наиболее часто профессиональную сенсibilизацию вызывают медикаменты (61,8 %) и дезодоранты (14,2 %), вклад органических растворителей и смазочно-охлаждающих жидкостей в развитие сенсibilизации – 18,7 %, солей металлов – 2,9 %, бактериологических средств – 2,4 %, Средний стаж до установления диагноза

в центре профпатологии составлял $18,8 \pm 0,6$ лет, причем отмечены значительные колебания стажа от 1–3 лет в контакте с аллергенами в пищевой промышленности, службе быта до 15–18 лет – в химическом производстве, здравоохранении.

Анализ частоты распределения обследованных лиц по отраслям промышленности позволил констатировать наибольшую распространенность аллергических заболеваний среди медицинских работников – 45,4 % (рис. 2). В группе медицинских работников профессиональная патология кожи встречалась у медицинских сестер, врачей-хирургов, анестезиологов, стоматологов, фармацевтов, лаборантов бактериологических лабораторий, имеющих длительный и постоянный контакт с комплексом лекарственных соединений и дезинфицирующих средств. Установлено, что гиперчувствительность чаще вызывали антибиотики – 42 %, дезинфицирующие средства – 30 %, витамины – 11,8 %. Поливалентная медикаментозная сенсibilизация наблюдалась у 80 % больных.

При анализе показателей заболеваемости работающих в химической промышленности (13,7 %) отмечено развитие профессиональной аллергопатологии кожи на фоне уже имевшихся токсических поражений органов дыхания. Поражения кожи локализовались на руках, лице в виде экзематозных процессов у 31 % больных. Наиболее часто дерматозы формировались при воздействии органических растворителей, смазочно-охлаждающих жидкостей, отвердителей, эпоксидных и поливинилхлоридных смол. В машиностроительной, металлургической промышленности сочетанное действие сильных аллергенов (металлы, формальдегид) с веществами, повреждающими целостность кожных покровов, привело к развитию профессиональных аллергических заболеваний кожи через 3–5 лет от начала работы. Выявлена склонность к торпидному течению аллергопатологии, хронизации кожных процессов.

При анализе санитарно-гигиенических характеристик условий труда обследованных лиц установлено, что 45,5 % пациентов работали только в условиях с естественной вентиляцией. У 10 %

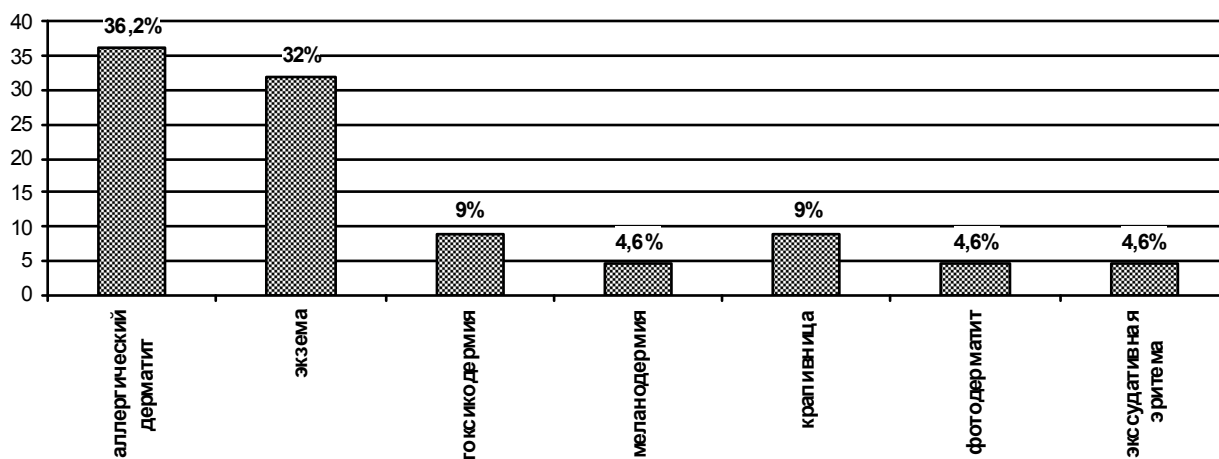


Рис. 1. Структура профессиональных дерматозов в зависимости от нозологической формы.

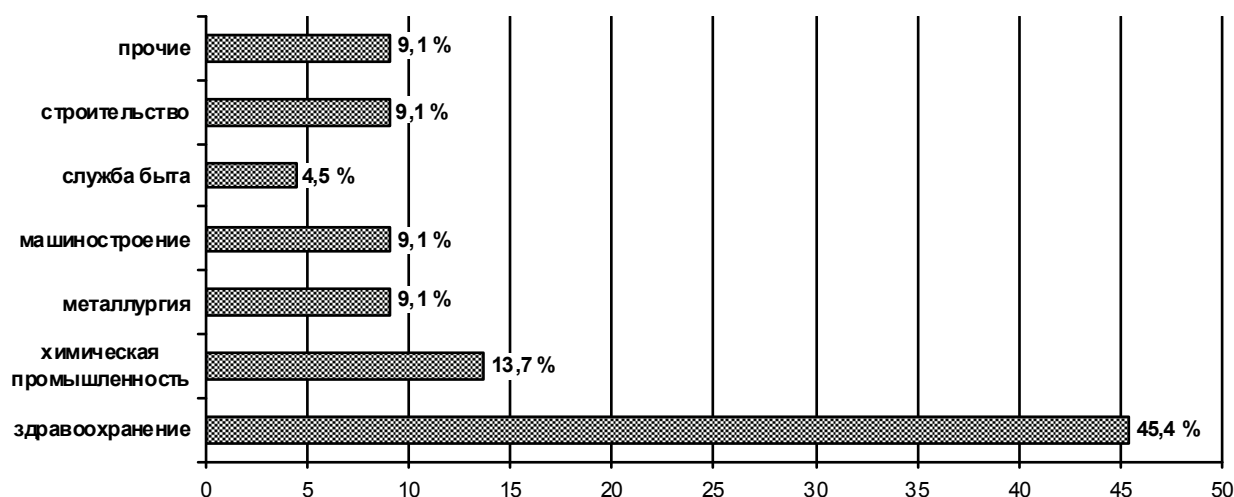


Рис. 2. Распределение профессиональных дерматозов по отраслям экономики (2006–2010 гг.).

больных на рабочих местах система вентиляции была неисправна или работала неэффективно.

Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны проводилось менее чем у половины больных (42,7 %), превышения предельно допустимых концентраций вредных веществ в этой группе обнаружены у 73 % обследованных (от 1 до 10 ПДК), у 57,3 % обследованных пациентов замеры не проводились из-за отсутствия необходимого оборудования. Детальный анализ использования средств индивидуальной защиты кожи показал, что 75 % обследованных пользуются средствами индивидуальной защиты, в большинстве своем — это перчатки и маски, единичные случаи использования защитных кремов и паст, 25 % пациентов не используют или редко используют СИЗ.

При динамическом наблюдении в 40 % случаев отмечено прогрессирование профессиональной кожной патологии, у 60 % пациентов кожный процесс стабилизировался.

При анализе причин прогрессирования профессиональных дерматозов установлено, что наиболее часто прогрессирование вызвано нерациональным трудоустройством пациентов (65 %), реже прогрессирование связано с присоединением бытовой сенсибилизации и расширением спектра аллергенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема распространенности профессиональных дерматозов является актуальной в Иркутской области. Основные клинические формы профессиональных дерматозов — экзема, контактно-аллергический дерматит. В регионе снижается выявляемость профессиональной патологии кожи на медицинских осмотрах, что свидетельствует о необходимости дополнительной подготовки врачей-дерматовенерологов общемедицинской сети по

вопросам профпатологии. Медицинские работники являются группой риска по развитию профессиональных поражений кожи, требующей проведения эффективных профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измерова Н.И. Клиника, диагностика и система профилактики современных форм профессиональных аллергических дерматозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 47 с.
2. Измеров Н.Ф. Прошлое, настоящее и будущее профпатологии // Мед. труда и пром. экология. — 2001. — № 2. — С. 29–30.
3. Масагутова Л.М., Бакиров А.Б., Шагалина А.У. О состоянии профессиональной аллергической заболеваемости в республике Башкортостан // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2011. — № 1. — С. 34–37.
4. Медико-социальные проблемы работающих на крупных промышленных предприятиях Иркутской области / П.К. Кауров, В.С. Рукавишников, В.А. Панков [и др.] // Проблемы гигиены труда и профессиональной заболеваемости в Восточной Сибири. — Ангарск, 2002. — С. 7–14.
5. Профессиональные заболевания кожи у медицинских работников / С.В. Поповкина, Н.И. Измерова, Л.А. Иванова, В.В. Чикин // Мед. труда и пром. экология. — 2011. — № 11. — С. 43–47.
6. Тарасова Л.А. Современные формы профессиональных заболеваний // Мед. труда и пром. экология. — 2003. — № 5. — С. 29–33.
7. Marks F.G. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens // G. Am. Acad. Dermatol. — 1998. — Vol. 38. — P. 911–918.
8. White J.R. Occupational dermatitis // BMJ. — 2000. — Vol. 313. — P. 487–489.

Сведения об авторах

Ушакова Оксана Валентиновна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН, ассистент кафедры профпатологии и гигиены ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел.: 8 (3955) 55-75-61; e-mail: ushakova_o_v@mail.ru)

Н.И.Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Е.П. Белозерцева

ГЕНДЕРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ РИСКА КАК ОСНОВНОЙ ТРИГГЕРНЫЙ ФАКТОР ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СТУДЕНТОК

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)

Изучена структура гинекологической заболеваемости по причинам госпитализаций в стационар 590 студенток. Ведущими причинами госпитализаций студенток явились самопроизвольные и неуточненные аборт в I–II триместрах гестации (21,53 %); угрожающие прерывания беременности до 26 недель беременности (20,00 %); медицинские аборт (18,14 %) и их осложнения (12,03 %). Сделано заключение о сопряженности гинекологической патологии с гендерным поведением риска и низким уровнем репродуктивных и контрацептивных знаний студенток.

Ключевые слова: гендерное поведение, гинекологическая заболеваемость, студентки

GENDER RISK BEHAVIOR AS A MAIN TRIGGER FACTOR OF GYNECOLOGIC MORBIDITY OF FEMALE STUDENTS

N.I. Frolova, T.E. Belokrinitskaya, E.P. Belozertseva

Chita State Medical Academy, Chita

The structure of gynecologic disease for the reasons of hospitalization of 590 female students is studied. The leading place in students gynecologic disease structure was occupied the spontaneous and not specified abortions in I–II trimesters of gestation (21,53 %), threats of interruption of pregnancy till 26 weeks of gestation (20,00 %), artificial abortions (18,14 %) and complications of abortions (12,03 %). Conclusion: a gynecologic pathology of students is associated to gender risk behavior and low level of reproductive and contraceptive knowledge.

Key words: gender behavior, gynecologic diseases, female students

Современные медико-демографические показатели, определившиеся в России к началу третьего тысячелетия, характеризуются снижением показателей рождаемости, значительным ухудшением состояния репродуктивного здоровья как женщин, так и мужчин, здоровья детей и подростков [2, 5].

Основой репродуктивного потенциала любой популяции является молодёжь. К началу XXI века произошли существенные изменения сексуального и репродуктивного поведения подростков и молодёжи, которые в конечном итоге способствовали значительному росту их роли в формировании показателей абортов, рождаемости, материнской заболеваемости и смертности, а также прогрессирующему увеличению гинекологической заболеваемости. Негативным последствием перечисленных тенденций является снижение потенциала здоровья каждого последующего поколения по отношению к предыдущему, количественное и качественное снижение репродуктивного потенциала нации в целом [3, 6, 7, 8, 9].

Характерной особенностью современной молодёжи является отсутствие психологических установок на сознательное отношение к своему здоровью. Усугубляет ситуацию «поведение риска» подростков и молодых людей, а именно приверженность к курению, наркотикам, психотропным веществам, ранняя сексуальная активность на фоне низкого уровня знаний о контрацепции и профилактике сексуально-трансмиссионных заболеваний [1, 4, 10, 11, 12, 13].

На общем фоне большого числа исследований по этой проблеме в России и за рубежом остаются недостаточно изученными репродуктивное здоровье и гендерное поведение у девушек-студенток, проживающих в Забайкальском крае. Между тем,

резюмируя данные многочисленных исследований, следует заключить, что этот аспект проблемы требует незамедлительного решения, поскольку студенческая молодёжь является не только репродуктивным, но и интеллектуальным потенциалом и основой генофонда любой нации.

Цель исследования — оценить триггерные факторы, определяющие гинекологическую заболеваемость студенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проанализировано 590 карт стационарных больных (учетная форма № 003/у) студенток, обучавшихся в вузах г. Читы и госпитализированных в гинекологическое отделение МУЗ «Родильный дом № 2 г. Читы» за 2009 — 2010 годы. Возраст девушек колебался от 17 до 27 лет. Поскольку в картах стационарных больных не указывается курс обучения, мы распределили студенток по возрастам: 17 — 18, 19 — 20, 21 — 22, 23 — 24, 25 и более лет, что позволило выделить младшие и старшие возрастные группы (табл. 1).

Для сравнения исследуемых групп по качественным бинарным признакам использовался критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез оценивали с помощью t-test, считая статистически достоверными значения p менее или равными 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что наиболее распространенные причины госпитализаций студенток в гинекологический стационар связаны с беременностями и

Таблица 1

Распределение студенток по возрасту

Возрастная группа	17–18 лет	19–20 лет	21–22 лет	23–24 лет	25–26 лет	Всего
Абсолютное количество	153	247	148	37	5	590
Относительное число (%)	25,93	41,86	25,09	6,27	0,85	100

их осложнениями. Так, первое по частоте место в когорте обследованных пациенток заняли прерывания беременности — самопроизвольные и неуточненные аборт в I–II триместрах гестации — 21,53 % (127/590); второе — угрожающие прерывания беременности до 26 недель гестации — 20,00 % (118/590); третье — медицинские аборт — 18,14 % (107/590); четвертое — осложнения абортов — 12,03 % (71/590); пятое — обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза — 7,97 % (47/590). Далее в порядке ранжирования распределились послеродовые эндометриты — 6,95 % (41/590); острые воспалительные заболевания органов малого таза — 6,27 % (37/590); нарушения менструального цикла (дисменорея, ДМК) — 4,07 % (24/590); осложненные кисты яичников (разрывы, кровоизлияния) — 1,19 % (7/590); прервавшиеся эктопические беременности — 0,68 % (4/590); доброкачественные опухоли яичников (кистомы) — 0,34 % (2/590); полип цервикального канала — 0,34 % (2/590); прерывание беременности по медицинским показаниям на сроке 20 недель — 0,17 % (1/590); абсцесс бартолиновой железы — 0,17 % (1/590); киста гартнерова хода — 0,17 % (1/590) (рис. 1).

При оценке структуры причин госпитализаций в гинекологический стационар в зависимости от возраста нами выявлены существенные отличия в младшей и старшей возрастных группах. Наибольшее количество госпитализированных деву-

шек-студенток было в возрасте от 17 до 20 лет: в группе 17–18 лет — 25,90 % (153/590); 19–20 лет — 41,86 % (247/590). После пика заболеваемости, который пришелся на 19–20 лет, далее отмечалось прогрессивное снижение числа госпитализированных студенток. Их удельный вес в возрастной группе 21–22 года составил 25,08 % (148/590); в 23–24 года показатель снизился в 4 раза и составил 6,27 % (37/590) ($p\chi^2 < 0,001$). У девушек 25–26 лет эта величина составила 0,85 % (5/590), т.е. снизилась в 29,51 раза по сравнению с возрастной группой 21–22 лет ($p\chi^2 < 0,0001$) и в 7,38 раза — в сравнении с 23–24-летними ($p\chi^2 < 0,001$) (рис. 2).

Анализ нозологических форм гинекологических заболеваний, послуживших причиной госпитализаций студенток различных возрастных групп, также выявил существенную неоднородность. Однако следует особо отметить, что в возрасте 17–22 лет основными поводами для госпитализаций были прерывание незапланированной беременности и осложнения абортов. Большая часть девушек старше 23 лет была госпитализирована в гинекологический стационар в связи с угрозой прерывания желанной беременности.

В возрастной группе 17–18 лет наиболее распространенные причины госпитализаций студенток связаны с нежеланными беременностями и их осложнениями. Первое по частоте место заняли госпитализации в связи с операцией медицинского



Рис. 1. Структура гинекологических заболеваний студенток по причине госпитализаций (%): ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

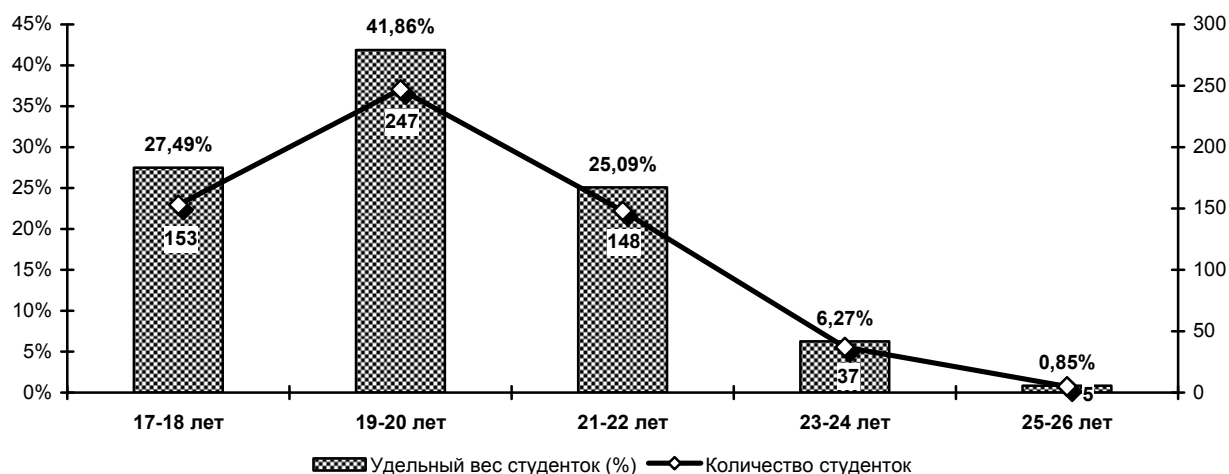


Рис. 2. Распространенность гинекологической патологии у студенток в зависимости от возраста.

аборта — 32,68 % (50/153); второе — самопроизвольные и неуточненные аборты в I—II триместрах беременности — 24,84 % (38/153); третье — угрозы прерывания беременности до 27 недель гестации — 11,76 % (18/153). Далее в порядке значимости распределились острые воспалительные заболевания — 9,15 % (14/153), из которых 7,84 % (12/153) составили острые сальпингоофориты и 1,31 % (2/153) — острые бартолиниты; обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза — 6,54 % (10/153), осложнения медицинских абортов (острые эндометриты, гематометры, остатки плодного яйца) и нарушения менструального цикла — по 5,88 % (9/153), послеродовые эндометриты — 4,58 % (7/153). Значительно реже и с одинаковой частотой обнаруживались разрывы кист яичников и полипы цервикального канала — по 1,31 % (2/153).

В возрастной группе 19—20 лет структура причин госпитализаций студенток в гинекологический стационар оказалась несколько иной, хотя в целом также была связана с нежеланными беременностями и их осложнениями. Первое по частоте место заняли госпитализации в связи с осложнениями медицинских абортов (острые эндометриты, гематометры, остатки плодного яйца) — 21,46 % (53/247). Следует отметить, что в гинекологическом стационаре был выполнен каждый пятый из этих абортов — 20,75 % (11/53), основная их часть была произведена в женских консультациях, частных центрах, «по договоренности». Длительность пребывания в лечебном учреждении после производства операции медицинского аборта у девушек с возникшими впоследствии осложнениями в среднем составила 1—2 часа, что обусловлено, согласно проведенными нами ранее исследованиями, стремлением скрыть от окружающих факт аборта. Из числа осложнений абортов 9,43 % (5/53) возникли после медикаментозных абортов, произведенных самой девушкой приобретенными на «черном» рынке препаратами для прерывания беременности, ввезенными из КНР, что свидетельствует о финансовой недоступности медикаментозного аборта для студенток.

Второе место по причинам госпитализаций в гинекологический стационар заняли самопроизвольные и неуточненные аборты в I—II триместрах — 23,89 % (59/247); третье — угрожающие прерывания беременности до 26 недель гестации — 19,03 % (47/247).

Послеродовые эндометриты в возрастной группе 19—20 лет встречались с частотой 8,50 % (21/247), что в 1,86 раза больше, чем в возрасте 17—18 лет (4,58 %; $p\chi^2 < 0,05$).

У девушек 19—20 лет изменилась структура воспалительных заболеваний женских гениталий: чаще стали встречаться обострения хронических сальпингоофоритов — 7,29 % (18/247), чем впервые возникших острых аднекситов — 4,86 % (12/247). Нарушения менструального цикла стали встречаться в 2,08 раза реже — 2,83 % (7/247), против 5,88 % (9/153) в возрасте 17—18 лет ($p\chi^2 < 0,05$). Среди причин госпитализаций появились прервавшиеся эктопические беременности — 1,22 % (3/247) и кисты яичников — 0,81 % (2/247) ($p\chi^2 = 0,000$). Частота осложненных кист яичников не изменилась в сравнении с предыдущей возрастной группой — 1,62 % (4/247) против 1,31 % в 17—18 лет ($p\chi^2 > 0,05$).

В возрастной группе 21—22 лет среди причин госпитализаций стали лидировать угрозы прерывания беременности — 26,35 % (39/148). Эта тенденция сохранилась у старших девушек: в 23—24 года — 29,73 % (11/37) ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$); в 25—26 лет — 60 % (3/5) ($p\chi^2_{21-22} < 0,05$).

Частота производимых медицинских абортов в этих трех сравниваемых группах, напротив, прогрессивно снижалась, составив в 21—22 года 21,62 % (32/148); в 23—24 года — 16,22 % (6/37); в 25—26 лет — 0 % (0/5) ($p\chi^2_{21-22} = 0,000$; $p\chi^2_{23-24} = 0,000$).

Другим поводом для госпитализаций в этой когорте студенток были самопроизвольные и неуточненные выкидыши в I—II триместрах гестации: в 21—22 года — 16,89 % (25/148); в 23—24 года — 10,81 % (4/37) ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$); в 25—26 лет — 20 % (1/5) ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$; $p\chi^2_{22-23} < 0,05$).

Удельный вес острых сальпингоофоритов как причин госпитализаций в возрастных груп-

пах 21–22 и 23–24 лет повысился в 5,33 раза: с 2,03 % (3/148) до 10,81 % (4/37) (соответственно, $p\chi^2_{21-22} < 0,001$) и составил 0 % у студенток 25–26 лет ($p\chi^2_{21-22} = 0,000$; $p\chi^2_{23-24} = 0,000$). Частота обострений хронических аднекситов у этих девушек этих групп в динамике снижалась, составив в возрасте 21–22 лет — 10,14 % (15/148), в 23–24 года — 8,11 % (3/37) ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$); в 25–26 лет — 0 % ($p\chi^2_{21-22} = 0,000$; $p\chi^2_{23-24} = 0,000$). Аналогичные тенденции выявлены в отношении острого послеродового эндометрита: в 21–22 года — 7,34 % (11/148), в 23–24 года — 5,41 % (2/37) ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$); в 25–26 лет — 0 % ($p\chi^2_{21-22} = 0,000$; $p\chi^2_{23-24} = 0,000$).

Нарушения менструального цикла среди причин госпитализаций студенток от 21 к 26 годам возрастали, составив 3,38 % (5/148) в 21–22 года, 2,70 % (1/37) — в 23–24 года ($p\chi^2_{21-22} > 0,05$) и увеличиваясь практически в 5 раз в 25–26 лет — 20 % (1/5) ($p\chi^2_{21-22} < 0,001$; $p\chi^2_{23-24} < 0,001$).

Острая гинекологическая патология, потребовавшая экстренного хирургического вмешательства, зарегистрирована у студенток 21–22 лет: прервавшаяся трубная беременность — в 0,68 % (1/148); разрыв кисты яичника — в 0,68 % (1/148) и не встретилась в старших возрастных группах (23–24, 25–26 лет) ($p\chi^2_{21-22} = 0,000$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным триггерным фактором гинекологических заболеваний у студенток по причине госпитализаций в стационар является их гендерное поведение риска вследствие низкого уровня репродуктивных знаний и безответственного отношения к своему здоровью. Увеличение доли сексуально активных девушек в процессе обучения в вузе и незнание основ безопасности гендерных отношений определяют и различия структуры гинекологических заболеваний и нарушений между младшими и старшими возрастными группами. Наиболее распространенные причины госпитализаций в когорте студенток связаны с беременностями и их осложнениями, что создает реальную угрозу репродуктивному здоровью современной студенческой молодежи, которая является основой не только генофонда, но и интеллектуального потенциала нации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрыницкая Т.Е., Лобачева Л.Л., Миронова Е.Д. Сексуальные отношения глазами подростков // Планирование семьи. — 2000. — № 3–4. — С. 24–25.
2. Даутова Л.А., Кулавский В.А. Репродуктивное поведение населения в аспекте современных

медико-демографических показателей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 3. — С. 6–10.

3. Кротин П.Н. Репродуктивный потенциал современных девушек-подростков и пути его сохранения // Гедеон Рихтер в СНГ: науч.-информ. мед. журнал. — 2001. — № 3 (7). — С. 16–18.

4. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Реалии и перспективы совершенствования охраны репродуктивного здоровья девочек-подростков // Доклад в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва, 2005. — Режим доступа: <http://www.rusmg.ru/php/content.php?id=1042> (дата обращения 26.11.2009).

5. Кулаков В.И., Фролова О.Н. Репродуктивное здоровье в Российской Федерации // Народонаселение. — № 3. — 2004. — С. 4–8.

6. Радзинский В.Е. Репродуктивный потенциал России — грани проблемы, перспективы коррекции // Матер. Всерос. конгр. «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты». — М., 2010. — С. 280–282.

7. Савельева И.С. Репродуктивное поведение и репродуктивное здоровье глазами подростков: потребности и нужды // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — № 4. — С. 23–33.

8. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — № 4. — С. 10–15.

9. Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Несвячая Л.А. Оптимизация репродуктивного поведения подростков — резерв снижения материнской смертности юных женщин. — РМЖ. — 2007. — № 22. — С. 1651.

10. Anderson J.E., Mueller T.E. Trends in sexual risk behavior and unprotected sex among high school students, 1991–2005: the role of substance use // J. Sch. Health. — 2008. — Vol. 78 (11). — P. 575–580.

11. Vivancos R., Abubakar I., Hunter P.R. Sexual behaviour, drugs and alcohol use of international students at a British university: a cross-sectional survey // Int. J. STD AIDS. — 2009. — Vol. 20 (9). — P. 619–622.

12. Woodhead N., Chung S.E., Joffe A. Protective and risk factors for sexually transmitted infections in middle school students // Sex Transm. Dis. — 2009. — Vol. 36 (5). — P. 280–283.

13. Methamphetamine use is independently associated with recent risky sexual behaviors and adolescent pregnancy / L.B. Zapata, S.D. Hillis, P.A. Marchbanks [et al.] // J. Sch. Health. — 2008. — Vol. 78 (12). — P. 641–648.

Сведения об авторах

Фролова Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: taasyaa@mail.ru)

Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: tanbell@rambler.ru)

Белозерцева Евгения Петровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: belev.chita@mail.ru)

Е.А. Шмелева ¹, Т.Н. Фирсова ¹, С.М. Попкова ², Е.Б. Ракова ², Л.В. Сердюк ², М.М. Губин ³**АНТИТОКСИЧЕСКИЕ ПОТИВОДИФТЕРИЙНЫЕ АНТИТЕЛА В СЫВОРОТКАХ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ ПРИ РАЗНЫХ СХЕМАХ ВАКЦИНАЦИИ**¹ ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (Москва)² ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)³ ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (Москва)

В работе анализируется напряженность иммунитета к дифтерии по уровню антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в Англии, Италии, Латвии, Литве, России и Финляндии. В России смещение заболеваемости в период эпидемии в 1993–1996 гг. на старшие возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 году в Национальный календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых каждые 10 лет после последней ревакцинации подростков в 14 лет. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии не нашла отражения в Национальных календарях профилактических прививок других стран, в том числе европейских, за исключением Финляндии. На основании полученного анализа авторами для оптимизации вакцинопрофилактики дифтерии предлагается: перенести ревакцинацию детей с возраста 18 месяцев на возраст 3–6 лет (по схеме Италии, Англии, Финляндии); вакцинацию взрослых проводить индивидуально с учетом содержания антитоксических антител в сыворотке крови.

Ключевые слова: дифтерия, вакцинопрофилактика, антитоксические антитела

ANTITOXIC ANTIDIPHThERIAL ANTIBODIES IN BLOOD SERUM OF HEALTHY ADULTS UNDER DIFFERENT VACCINATION SCHEMESЕ.А. Shmelyova ¹, T.N. Firsova ¹, S.M. Popkova ², E.B. Rakova ², L.V. Serdyuk ², M.M. Gubin ³¹ Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevskiy, Moscow² Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk³ VIPS-MED Ltd., Moscow

Intensity of immunity to the diphtheria is analyzed in the article according to the levels of antitoxic antibodies in blood serum of healthy adults from 20 to 51 years and older who live in England, Italy, Latvia, Lithuania, Russia and Finland. In Russia displacement of morbidity during the epidemic of 1993–1996 to the older age groups caused inclusion of compulsory revaccination of adults every 10 years after the latest vaccination of teenagers in 14 years in National calendar of prophylactic vaccination in 1998. Chosen tactics of vaccinal prevention wasn't included in National calendars of prophylactic vaccination of other countries including European except for Finland. On the basis of the analysis for the optimization of vaccinal prevention of diphtheria the authors propose: to transfer revaccination of children from the age of 18 months to the age of 3–6 years (like in Italy, England and Finland), to realize vaccination of adults individually taking into account the content of antitoxic antibodies in blood serum.

Key words: diphtheria, vaccinal prevention, antitoxic antibodies

Дифтерия — классическая токсикоинфекция, этиологическим фактором которой является дифтерийный токсин, продуцируемый токсигенными *C. diphtheriae* tox+. Инфекция распространяется воздушно-капельным путем и поражает в основном детское население. В 1924 г. Рамоном для профилактики этого заболевания был предложен препарат дифтерийный анатоксин. Массовый охват детского населения профилактическими прививками дифтерийным анатоксином привел к резкому снижению заболеваемости во всем мире. Огромный успех в борьбе с дифтерией способствовал распространению мнения многих ученых о возможности ликвидации заболевания дифтерией и иррадикации ее возбудителя. Однако, уже в 50–60-е годы прошлого столетия работами прежде всего отечественных эпидемиологов было показано, что в иммунных коллективах продолжается свободная циркуляция возбудителя дифтерии и скрытый эпидемиологический процесс [10, 11].

К настоящему времени во всем мире для поддержания эпидемиологического благополучия в отношении основных детских инфекционных заболеваний (дифтерия, коклюш, столбняк, корь, краснуха), согласно Национальным календарям профилактических прививок, проводится вакцинация детей и подростков и слежение за напряженностью поствакцинального специфического иммунитета [19, 20].

В 90-е годы (1993–1996 гг.) на фоне низкой заболеваемости во всем мире возникает эпидемия дифтерии в Российской Федерации и некоторых странах СНГ (табл. 1), которая обходит стороной другие государства, в том числе и европейские. Основной причиной возникновения эпидемии считался низкий уровень коллективного антитоксического иммунитета как следствие недостаточной иммунопрофилактики населения. При этом впервые доля взрослых, заболевших во время эпидемии, составила 74,5–82,2%, а детей — 17,8–25,5% [4, 8, 13]. Смещение заболеваемости на старшие

Таблица 1

Случаи дифтерии в странах Европы (данные ВОЗ на декабрь 2008 года)

Страна	2007	2006	2005	2004	2003	2002	2001	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994	1993	1992	1991
Латвия	18	32	20	20	26	45	91	264	81	67	42	112	369	250	12	8	5
Россия	91	178	353	505	655	778	909	771	838	1409	4037	13687	35631	39703	15229	3897	1869
Литва	0	0	0	0	0	3	0	2	6	2	2	11	43	38	8	9	1
Италия	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
Англия	3	3	0	0	3	6	4	2		0		4	1	4	5	3	1
Финляндия	0	0	0	0	0	0	2			0	0	3	3	1	4	0	0

возрастные группы послужило основанием для включения в 1998 году в Национальный календарь профилактических прививок РФ обязательной ревакцинации взрослых каждые 10 лет после последней ревакцинации подростков в 14 лет [4, 16]. Избранная тактика вакцинопрофилактики дифтерии не нашла отражения в Национальных календарях профилактических прививок других стран, в том числе европейских, за исключением Финляндии.

Целью работы явилось определение уровня антитоксических противодифтерийных антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в Англии, Италии, Латвии, Литве, России и Финляндии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение антитоксических антител проводили в сыворотках крови здоровых взрослых людей-доноров из шести стран Европейского континента. Всего изучено 411 проб сывороток крови (табл. 2).

Антитоксические противодифтерийные антитела определяли с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), разработанного авторами [3, 14, 15]. В качестве антигена использовали очищенный несорбированный дифтерийный анатоксин, предоставленный ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Для определения антитоксических IgG применяли конъюгат антител к γ -цепям иммуноглобулина человека, меченного пероксидазой хрена производства компании «Сорбент Лтд.».

Расчет количества (мкг/мл) антитоксических антител в сыворотках осуществляли с помощью компьютерной программы MSFL ELA.exe (Козлов Л.В., 1995). Для обработки полученных данных проводили среднеарифметический расчет показателей концентрации антител. Распределение показателей антитоксических антител в сыворотках крови популяций людей, т.е. напряженность иммунитета, вычисляли с помощью биномиального вариационного ряда распределения признака. Метод популяционного анализа позволяет охарактеризовать и сравнить распределение показателей концентрации антитоксических антител среди всего обследованного контингента из той или иной страны [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей концентрации антитоксических антител в сыворотках крови здоровых взрослых

Таблица 2
Противодифтерийные антитоксические антитела в сыворотках здоровых взрослых людей различных возрастных групп

Страна	Возраст	Концентрация, мкг/мл	Кол-во сывороток
Латвия	20–30	368 ± 65	14
	31–40	276 ± 29	28
	41–50	189 ± 28	20
	51 и старше	65 ± 14	23
Россия	20–30	178 ± 16	25
	31–40	159 ± 18	25
	41–50	26 ± 11	7
	51 и старше	29 ± 6	10
Литва	20–30	157 ± 24	33
	31–40	151 ± 26	28
	41–50	125 ± 22	27
	51 и старше	—	—
Италия	20–30	103 ± 32	10
	31–40	60 ± 11	10
	41–50	49 ± 7	11
	51 и старше	29 ± 6	10
Англия	20–30	65 ± 12	33
	31–40	51 ± 13	25
	41–50	28 ± 3	30
	51 и старше	—	—
Финляндия	20–30	769 ± 148	7
	31–40	44 ± 27	4
	41–50	73 ± 26	20
	51 и старше	16 ± 3	11

людей разных возрастных групп показал, что наибольшая концентрация антитоксина зарегистрирована в сыворотках 20–30-летних взрослых людей из Латвии, России, Литвы и Финляндии (368 ± 65, 178 ± 16, 157 ± 24 и 769 ± 148 мкг/мл соответственно) (табл. 2). Содержание антитоксина в сыворотках лиц этой же возрастной группы из Италии и Англии составляло 103 ± 32 и 65 ± 12 мкг/мл соответственно, что примерно в 3 и 7 раз меньше, чем в Латвии, в 2 и

3 раза — чем в России, в 1,5 и 2,5 раза — чем в Литве и в 7,5 и 12 раз меньше, чем в Финляндии.

Концентрация антитоксических антител в сыворотках людей в возрастной группе 31 — 40 лет снижалась и в группе 41 — 50-летних составляла 189 ± 28 , 26 ± 11 и 125 ± 22 мкг/мл (Латвия, Россия, Литва), 49 ± 7 , 28 ± 3 и 73 ± 26 мкг/мл (Италия, Англия, Финляндия) (табл. 2). Наименьшая концентрация антитоксических антител определялась у лиц в возрасте 51 год и старше из Финляндии, России, Италии

(16 ± 3 , 29 ± 6 и 29 ± 6 мкг/мл соответственно), более высокая — у жителей Латвии (65 ± 14 мкг/мл).

Таким образом, с увеличением возраста показатели концентрации антитоксина в крови здоровых взрослых людей независимо от ревакцинации во всех странах уменьшались (рис. 1). Так, у лиц в возрасте 51 год и старше он составлял 16 ± 3 и 65 ± 14 мкг/мл — в Финляндии и Латвии соответственно (т.е. в странах, где регистрировались самые высокие показатели в возрасте 20 — 30 лет) и

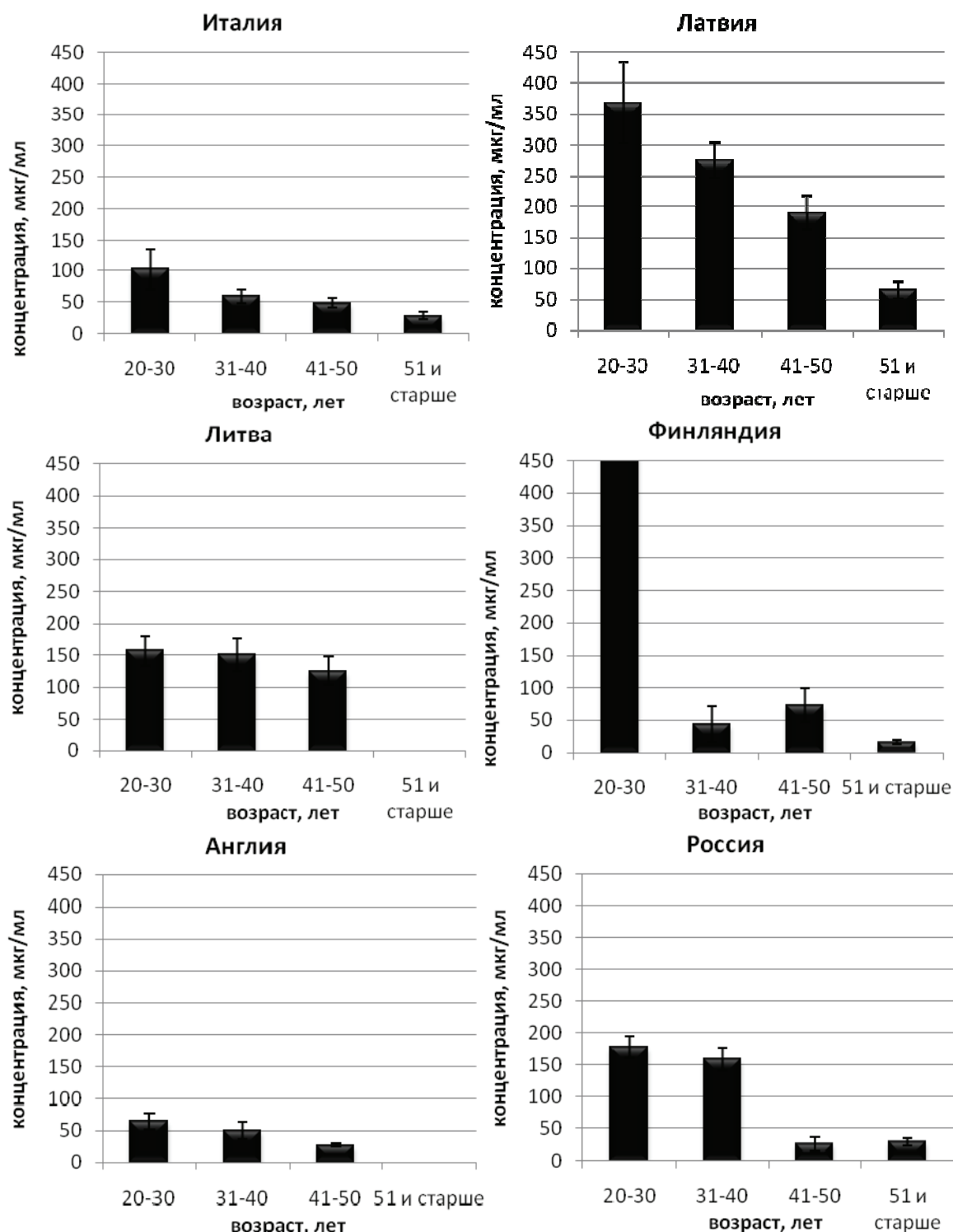


Рис. 1. Уровень противодифтерийных антитоксических антител (мкг/мл) в сыворотках взрослых.

29 ± 6 мкг/мл — в Италии (после Англии — самые низкие показатели в возрасте 20–30 лет).

Необходимо отметить, что в возрастном интервале от 20 до 50 лет самые низкие уровни антитоксина в крови выявлены у жителей Англии (рис. 1) и значительно более высокие — у россиян и жителей Прибалтики, но к 41–50 годам их показатели приближаются к зафиксированным в Италии, Англии и Финляндии.

Понятно, что высокая концентрация антитоксических антител в крови у лиц в возрасте 20–30 лет индуцирована прежде всего ревакцинацией (Россия, Финляндия) и интенсивным антигенным раздражением от массивной циркуляцией возбудителя среди населения в виде транзитного или длительного носительства (Латвия, Литва) [17, 18].

Снижение концентрации антитоксина в крови людей от 20 до 51 года и старше объясняется особенностями иммунного ответа в онтогенезе. С

возрастом уменьшается синтез иммуноглобулинов G и увеличивается роль иммуноглобулинов A, а также специфической и неспецифической местной мукозальной защиты [1, 6, 9].

Высокие концентрации антитоксина в крови ревакцинированных взрослых и носителей *C. diphtheriae* tox+ отражают гипериндукцию антитоксических антител, большую напряженность гуморального иммунитета, который не препятствует персистенции возбудителя в организме. Известно, что у длительных носителей показатели не только гуморального, но и клеточного звена иммунитета отличаются от нормы составом лимфоцитов, повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgG и IgE [1, 2, 5, 9, 14]. У таких индивидуумов состояние иммунореактивности можно охарактеризовать как вторичное иммунодефицитное, сопровождающееся патологией ротоглотки и ее микродисбиозом [1, 2, 5, 6].

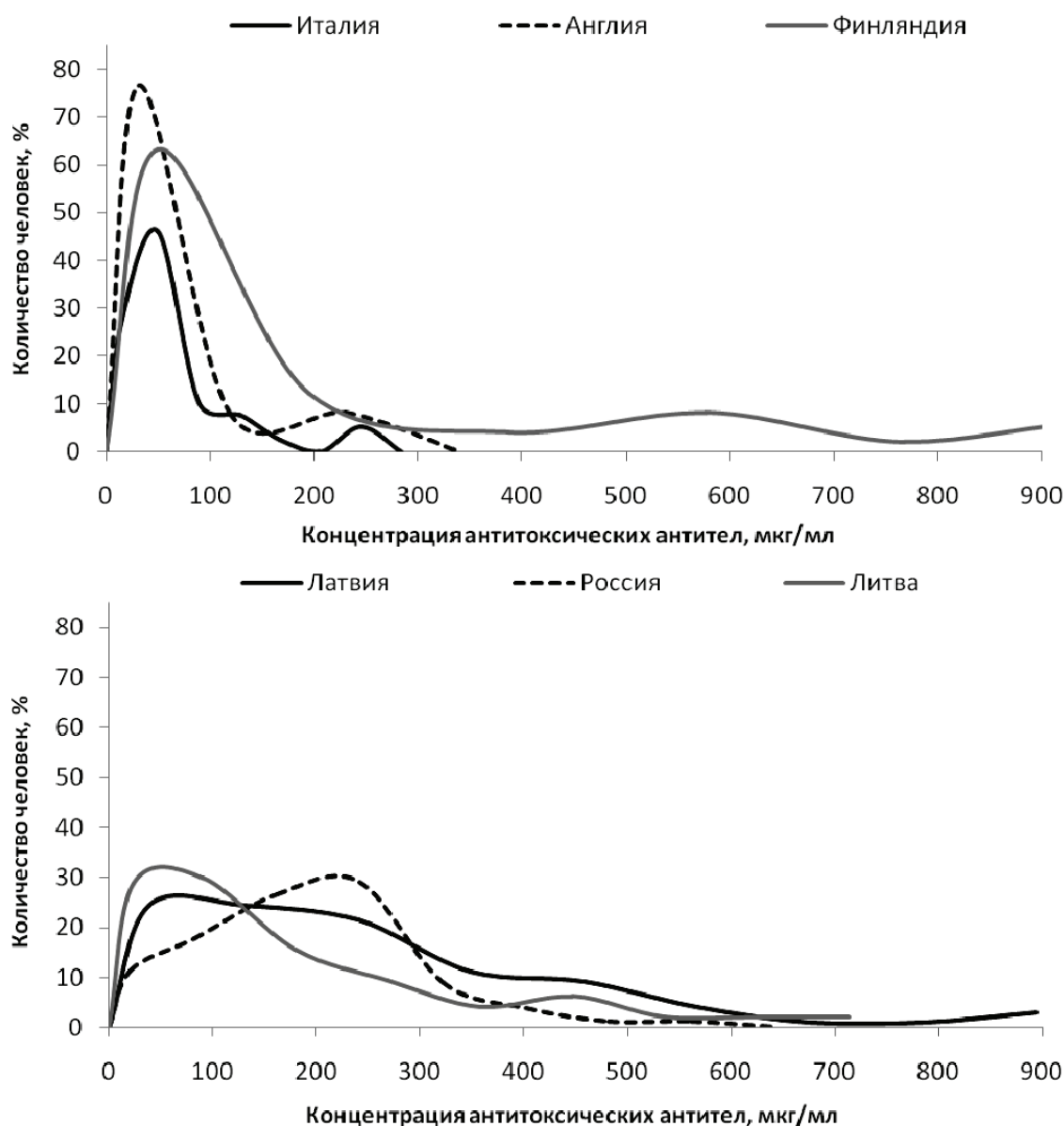


Рис. 2. Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных антитоксических антител, содержащихся в сыворотках взрослых людей из разных стран Европы.

Напряженность антитоксического иммунитета в популяциях взрослых из разных стран, определяли с помощью расчета биномиального вариационного ряда распределения признака [7]. Анализ показал, что в таких странах, как Англия, Италия, Финляндия, профили распределения показателей концентрации антител являются бимодальными. Значительная часть взрослого населения этих стран (до 70, 60, 50 %) содержала антитела в низких концентрациях (от 12 до 135 мкг/мл, 1-й модальный пик), и меньшая — в более высоких концентрациях (2-й модальный пик). Только у отдельных лиц из Финляндии концентрация антитоксина в крови достигала 800 мкг/мл и более (рис. 2).

Профили распределения показателей концентрации антитоксических антител у лиц из Италии, Англии, Финляндии практически соответствуют нормальному бимодальному эволюционно закрепленному вариационному ряду.

В популяциях взрослых из Латвии, России и Литвы профили распределения концентрации антитоксических антител отличаются от нормального распределения, характерного для взрослых из Англии, Италии, Финляндии. Первый модальный пик представляет собой удлиненное плато, отражающее наличие большого количества людей в популяции с высокой концентрацией антитоксина (от 400 до 800 мкг/мл), что свидетельствует о гипертенженности антитоксического иммунитета. Показатели концентрации 2-го модального пика сливаются с показателями 1-го. Бимодальное распределение признака в этих группах индивидуумов отсутствует. При том, что ситуация считается нормальной, когда большее количество людей в популяции обладает оптимальным ответом на любое антигенное воздействие, то есть у большего процента людей в популяции концентрация индуцированных антител умеренная (1-й модальный пик), а у меньшего процента — выше оптимальной нормы (2-й модальный пик).

Итак, использование метода бимодального распределения вне зависимости от возраста людей с оптимальными невысокими концентрациями антитоксина в крови составляют большинство (1-й модальный пик) в популяциях Италии, Англии, Финляндии, в то время как в Латвии, России и Литве — меньшинство. На иммунной структуре популяции неблагоприятно сказывается большая доля индивидуумов с гипертитрами антитоксина в крови, так как повышенный синтез антитоксических антител сопровождается изменением иммунной реактивности, формированием вторичного иммунодефицита, патологией дисбиотического состояния ротоглотки и носительством. Увеличение количества носителей повышает плотность циркуляции возбудителя среди населения. В популяции, где выявлены отклонения от бимодального распределения концентрации антитоксических антител, изменение иммунной структуры сопровождается снижением уровня специфической коллективной защиты. Подтверждением этому служат случаи заболевания дифтерией в Латвии и России (табл. 1).

Отличия в показателях напряженности популяционного противодифтерийного иммунитета в разных странах побудило нас к рассмотрению схем профилактических прививок разных национальных календарей (рис. 3).

Как правило, вакцинация против дифтерии охватывает детей до года и включает в себя три инъекции, но начало введения дифтерийного анатоксина в комплексе со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной, используемые дозы, состав антигенов и интервалы между инъекциями в каждой стране отличаются [20]. Так, в Латвии и России вакцинация проводится в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев; в Литве прививать начинают с 2-месячного возраста с интервалами в 2 месяца (2, 4 и 6 месяцев); в Италии — в возрасте 3 и 5 месяцев и затем 3-я инъекция — в 11–12 месяцев; в Англии — в 2, 3, 4 месяца; в Финляндии — в 3,5 и 12 месяцев.

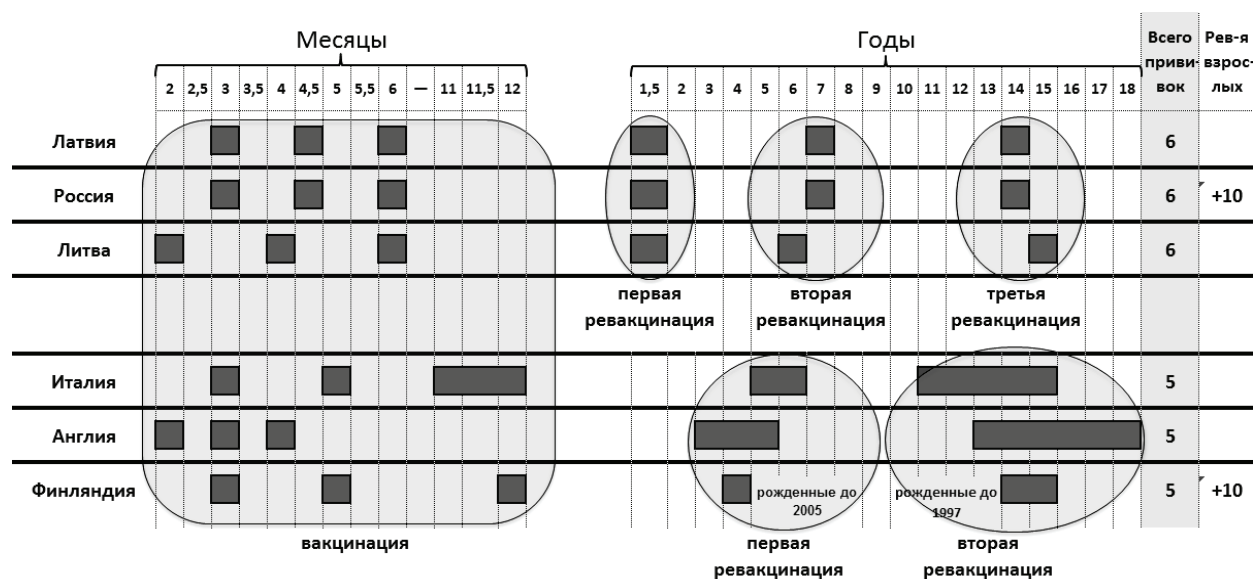


Рис. 3. Национальные календари профилактических прививок против дифтерии.

Таким образом, из шести стран схемы проведения вакцинации детей до года совпадают только в Латвии и России. В остальных странах — Италии, Англии, Финляндии, Литве — схемы различаются.

В Латвии, России и Литве 1-я ревакцинация против дифтерии проводится в 18 месяцев (через год после вакцинации), 2-я — в 6–7 лет, 3-я — в 14–15 лет. Интервал после 1-й и 2-й ревакцинации составляет 5,5 и 7–9 лет соответственно. К 15 годам в этих странах дети получают шесть инъекций дифтерийного анатоксина.

В Италии, Англии, Финляндии ревакцинация детей в 1,5 года отсутствует. 1-я ревакцинация в Италии проводится в 5–6 лет, в Англии — в 3–5 лет, в Финляндии — в 4 года. Интервал между вакцинацией и 1-й ревакцинацией в Италии составляет 4 года, в Англии — 2–7 лет, в Финляндии — 3 года. 2-я ревакцинация осуществляется в Италии с 11 до 15 лет, в Англии — с 12 до 18 лет, Финляндии — в 14–15 лет. Интервал между 1-й и 2-й ревакцинациями строго выдержан в Финляндии и составляет 10 лет. В Италии и Англии ревакцинация проводится индивидуально, с учетом имеющегося защитного уровня антитоксина в крови обследуемого ребенка или подростка. Таким образом, в Италии, Финляндии профилактические прививки заканчиваются к возрасту 14–15 лет, в Англии — к 18 годам и включают пять инъекций.

На рисунке 3 видно, что в соответствии с национальными календарями профилактических прививок осуществляется поэтапное проведение вакцинации и ревакцинации, цель которых — создать защитный уровень противодифтерийного иммунитета у детей и подростков. При этом прослеживается стремление сведения к минимуму побочных поствакцинальных реакций и осложнений [2, 6, 9]. Схема вакцинации детей до года состоит из трех инъекций. Несовершенство иммунной системы у новорожденных и, как следствие, слабый гуморальный ответ (антитоксические антитела относятся к IgG-изотипу), а также достаточно высокая реактогенность сорбированного на оксиде алюминия анатоксина (в комплексном составе со столбнячным анатоксином и коклюшной вакциной) определяют разные интервалы времени между инъекциями. Пожалуй, самые щадящие схемы вакцинации до года осуществляются в Италии и Финляндии.

Состояние иммунной системы детей, перенесших вакцинацию до года, определяется педиатрами и инфекционистами как предикат инфекционного заболевания [1, 2, 5, 9]. В этот период необходимо стремиться к минимальным антигенным воздействиям на детский организм, поскольку постинфекционные и поствакцинальные осложнения случаются преимущественно на втором году жизни, что коррелирует с приходящимся на этот возраст критическим периодом в развитии иммунной системы и иммунной реактивности в онтогенезе [1, 2].

Стремлением к минимизации побочных поствакцинальных негативных проявлений можно объяснить отсутствие 1-й ревакцинации в 1,5 года (18 месяцев) в календарях Италии, Англии и Финляндии и проведение ее в более поздние сроки.

Как показывает опыт Англии, Финляндии и Италии (рис. 3), вполне успешно проведение 1-й ревакцинации не раньше чем в 3 года.

Вакцинация безусловно необходима, но всегда надо иметь в виду, что это вмешательство в функционирование как детского, так и взрослого организма. При ее проведении необходимо стремиться к минимальным антигенным воздействиям. Благие намерения повысить защитный титр антитоксина в крови взрослого населения путем вакцинации приводят зачастую к гиперсинтезу антитоксина и изменениям иммунореактивности организма. Рост числа таких лиц меняет иммунную структуру популяции отнюдь не в сторону укрепления противодифтерийной защиты.

Изучение сывороток проведено, к сожалению, сравнительно в небольших группах здоровых взрослых людей, тем не менее, результаты являются реальным отражением состояния антитоксического иммунитета у лиц в возрасте от 20 до 51 года и старше. Заслуживает внимания дозируемая и контролируемая антигенная стимуляция детей и подростков в пределах физиологической нормы, отраженная в национальных календарях Италии, Англии и Финляндии (без вакцинации взрослых).

Необходимо также помнить, что химическая природа и реактогенность других антигенов, используемых в комплексе с дифтерийным анатоксином при профилактике дифтерии, не облегчает течения поствакцинальных иммунных реакций. В этой связи оправдано использование бесклеточной (ацеллюлярной) коклюшной вакцины при проведении вакцинации всех детей до года в Италии, Англии и Финляндии.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотках крови людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в разных странах Европы, выявлены антитоксические противодифтерийные антитела.

2. В сыворотках лиц в возрасте 20–30 лет из Латвии, России, Литвы, Финляндии концентрация антитоксических антител значительно выше, чем в этой же возрастной группе из Италии и Англии.

3. С увеличением возраста концентрация антитоксических антител в сыворотках крови людей снижается и к 41–50 годам и старше регистрируется практически в одинаково низких показателях независимо от ревакцинации.

4. Высокие концентрации антитоксина в сыворотках в возрастной группе 20–40 лет отмечаются у индивидуумов, проживающих в России и Финляндии, где проводится вакцинация взрослых, а также в Латвии, где нет официальной вакцинации взрослых, но отмечаются случаи заболевания дифтерией, сопровождающиеся формированием носительства.

5. Низкое содержание антитоксина отмечено в возрасте 20–40 лет у жителей Италии и Англии, где вакцинация взрослых отсутствует, а ревакцинация подростков проводится по щадящим схемам.

6. Показана оптимальная иммунная структура популяции — большой процент индивидуумов с

низким содержанием антитоксина в крови (1-й модальный пик) и меньший — с высокими и гипервысокими концентрациями (2-й модальный пик).

7. Наличие большого количества лиц в популяции с высокими концентрациями антитоксических антител (отсутствие 1-го и 2-го модальных пиков) свидетельствует об аномальном состоянии иммунной системы этих лиц и об отсутствии коллективной защиты.

8. Для оптимизации вакцинопрофилактики дифтерии предлагается:

- перенести ревакцинацию детей с возраста 18 месяцев на возраст 3–6 лет (по схеме Италии, Англии, Финляндии);
- вакцинацию взрослых проводить индивидуально, с учетом содержания анатоксина в сыворотках крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция 17. — М., 1996. — № 21.
2. Влияние полиоксидония на адгезивные свойства *Corynebacterium diphtheria* / Г.Г. Харсеева, Е.П. Москаленко, Э.Л. Алутина, А.Н. Бредо // Журнал микробиол. — 2009. — № 2. — С. 11–15.
3. Кузьменко Л.Г., Тюрин Н.А., Овсянников Д.Ю. Патология вакцинального процесса у детей // Вестник РУДН, Серия «Медицина». — 1999. — № 2. — С. 40–59.
4. Макарова С.И. Выявление противодифтерийных антибактериальных антител с помощью ИФА: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2005. — 24 с.
5. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2004.
6. Медуницын Н.В. Лечебные вакцины // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3–4. — С. 25–27.
7. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции / Е.А. Шмелева, С.И. Макарова, М.П. Корженкова [и др.] // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3–4. — С. 31–35.
8. Плохинский Н.А. Биометрия // Изд. Сибирского отд. АН СССР. — 1961. — С. 16–21.

9. Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика детских инфекций // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3–4. — С. 17–21.

10. Современный взгляд на старые истины о противодифтерийном иммунитете / Е.А. Шмелева, С.И. Макарова, И.Г. Батурина [и др.] // Эпидем. и вакцинопроф. — 2003. — № 2 (9). — С. 26–32.

11. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996.

12. Сухорукова Н.А. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1978. — 46 с.

13. Фаворова Л.А. Эпидемиологическое значение различных источников инфекций (на модели дифтерии и менингококкового менингита): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1967. — 39 с.

14. Чистякова Г.Г. Дифтерия у взрослых: эпидемиология и вакцинопрофилактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002.

15. Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в настоящее время / С.С. Маркина, Н.М. Максимова, В.В. Черкасова [и др.] // Вакцинация. Новости вакцинопроф. — 2006. — № 1 (43). С. 7–11.

16. Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией: Методические указания. МУ 3.1.1082-01. — М., 2002.

17. Diphtheria in Latvia 2002–2008: status and epidemiological trends / I. Lucenko, J. Perevoscikovs, L. Kantsons [et al.] // 2nd Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. — Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. — P. 30.

18. Diphtheria in Russian Federation / N.M. Maksimova, S.S. Markina, K.A. Yatskovsky [et al.] // 2nd Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. — Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. — P. 35.

19. Mercer D. Current status of diphtheria in the European Region of WHO // 2nd Annual Meeting of Dipnet & Tenth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria. — Larnaca, Cyprus, 5–7 November, 2008. — P. 29.

20. <http://www.who.int/vaccines/global-summary/immunization>.

Сведения об авторах

Шмелёва Елена Александровна — доктор биологических наук, профессор, руководитель сектора микробной иммунологии микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: 8 (495) 452-18-14; e-mail: elena.a.shmeleva@mail.ru)

Фирсова Татьяна Николаевна — научный сотрудник сектора микробной иммунологии микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: 8 (495) 452-18-14)

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

Ракова Елена Борисовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микроразнообразия ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: lenova@mail.ru)

Сердюк Людмила Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микроразнообразия ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 33-34-41; e-mail: radugarose@yandex.ru)

Губин Михаил Михайлович — кандидат технических наук, генеральный директор ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (141190, Московская область, г. Фрязино, Заводской проезд, 4; тел.: 8 (495) 22-181-22; e-mail: market@vipmed.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 612.014.464:615.473:547.562.1

Ю.С. Винник ¹, В.В. Сурсякова ², Г.В. Бурмакина ², З. А.И. Рубайло ^{2,3}, М.Ю. Юрьева ¹,
О.В. Теплякова ¹

ВЛИЯНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ОЗОНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МИГРАЦИИ ФЕНОЛА ИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ИНФУЗИОННЫХ СИСТЕМ В ВОДНУЮ СРЕДУ

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ (Красноярск)

² Институт химии и химической технологии СО РАН (Красноярск)

³ Сибирский федеральный университет (Красноярск)

В статье представлены результаты изучения миграции фенола из полимерных инфузионных систем в контактирующую водную среду. Показано, что перфузия озонированного изотонического раствора хлорида натрия через распространенные в клинической практике инфузионные системы может сопровождаться миграцией из полимерного материала фенола в концентрациях до 1 мг/л.

Ключевые слова: фенол, озонотерапия, медицинские инфузионные системы, внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора

INFLUENCE OF THE MEDICAL OZONE ON INTENSITY OF PHENOL MIGRATION FROM PVC MEDICAL INFUSION SET INTO WATER SOLUTION

Yu.S. Vinnik ¹, A.I. Rubaylo ^{2,3}, V.V. Sursyakova ², G.V. Burmakina ^{2,3}, M.Yu. Yurieva ¹,
O.V. Teplyakova ¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk

² Institute of Chemistry and Chemical Technology of the Siberian Branch of the Russian Academy
of Science, Krasnoyarsk

³ Siberian Federal University, Krasnoyarsk

In article the results of investigating the phenol migration from polyvinyl chloride medical infusion set into contacting water solution were presented. The perfusion of ozonized physiologic solutions through the medical infusion set extended in clinical practice can be accompanied by migration of phenol from a polymeric material with concentration up to 1 mg/l.

Key words: phenol, ozonotherapy, medical infusion set, intravenous ozonotherapy

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы озонотерапия нашла широкое применение в клинической и профилактической медицине в России и за рубежом [2, 10, 11]. Одним из наиболее распространенных способов озонотерапии в нашей стране является внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора с использованием инфузионных систем однократного применения [1, 5, 6]. Низкие концентрации озона в составе растворов для парентерального введения посредством взаимодействия с ненасыщенными жирными кислотами и формирования озонидов позволяют реализовать иммуномодулирующее, антигипоксическое и антиоксидантное действие [3, 11, 12].

Известно, что озон, являясь сильным окислителем и обладая высокой реакционной способностью, способен взаимодействовать со многими соединениями, в том числе и с органическими соединениями, с образованием ряда токсических веществ [1,

14]. При этом не исключено превышение уровня допустимых едиными санитарно-эпидемиологическими требованиями количеств миграции веществ в водную среду. В настоящее время не определены виды полимерных инфузионных систем, которые могут безопасно контактировать с озоном. В специальных пособиях и методических рекомендациях регламентированы требования, предъявляемые к генераторам медицинского озона, инфузионным средам для насыщения озоном, системе контроля концентрации озона в газовой смеси и растворе. Несмотря на то, что согласно международной декларации озонотерапевтов (Мадрид, 2010), использование систем на основе поливинилхлорида при проведении парентеральной озонотерапии запрещено, отечественные рекомендации допускают использование «стандартных систем для внутривенных капельных вливаний» [5, 6].

Одним из веществ, которые могут обнаруживаться в контактирующей с полимерной си-

стеймой водной среде, является фенол. В высоких концентрациях фенол обладает выраженным местным коррозионным и некротическим действием, системными нейро- и нефротоксическими эффектами. В печени фенол связывается с образованием глюкуроновых и сернокислых эфиров, которые выводятся из организма почками. При оценке токсичности низких концентраций фенола, имеет значение кратность экспозиции. Так, в экспериментальном исследовании С.В. Маркеловой (2006) токсическая доза фенола при однократном введении составила 129,2 мг/кг, однако двухнедельное интрагастральное введение вещества в дозе 12,9 мг/кг также сопровождалось выраженными изменениями функции почек, нервной системы, показателей антиоксидантной защиты [7]. Характерным неблагоприятным последствием хронической интоксикации низкими концентрациями фенола является изменение активности фагоцитов крови [4]. Одним из механизмов токсического действия фенола является повреждение липидного бислоя и дестабилизация клеточных мембран [13]. До настоящего времени малоизученными остаются отдаленные последствия хронической интоксикации фенолами, в частности, влияние на репродуктивную функцию и генотоксичность [8, 15].

Согласно перечню единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к изделиям медицинского назначения и медицинской технике (2010), предельное допустимое количество миграции (ДКМ) фенола из инфузионных устройств на их основе (полифениленоксид, поликарбонат, полисульфон) в дистиллированную воду составляет 0,05 мг/л. Для других полимерных материалов, в частности поливинилхлорида (ПВХ), ДКМ фенола не нормируется.

Целью исследования являлась оценка миграции фенола из систем медицинского назначения в озонированный раствор изотонического хлорида натрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали сертифицированные медицинские системы, предназначенные для переливания крови, кровезаменителей и инфузионных растворов отечественного и зарубежного производства:

- устройство полимерное для переливания крови, кровезаменителей и инфузионных растворов с иглами однократного применения (ОАО «Синтез», РФ, г. Курган);
- контейнер для аутогемотерапии (ОАО «Синтез», РФ, г. Курган);
- система трансфузионная с пластиковой иглой однократного применения (SFM Hospital Products GmbH, Germany, Berlin);
- система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (SFM Hospital Products GmbH, Germany, Berlin);
- система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (Vogt Medical Vertrieb GmbH, Germany, Karlsruhe);

- система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (KDM KD Medical GmbH Hospital, Germany, Berlin).

Для определения концентрации фенола моделировались реальные условия эксплуатации изделий медицинского назначения: через инфузионные системы пропускали 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия (ОАО «Биохимик», РФ, г. Саранск) с концентрацией озона в растворе 2 мг/л со скоростью 2 мл/мин. Озонирование раствора хлорида натрия осуществляли с помощью озонотерапевтической установки «УОТА 60-01» (ООО «Медозон», РФ, г. Москва).

Измерение концентрации фенола в вытяжках контактирующих сред осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) пяти-шести кратно для каждого образца. Измерения проводили на приборе КРЦКП СО РАН — высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent HPLC 1200 Series (Agilent Technologies, USA), колонка Zorbax eclipse XDB-C18, 4,6×150 мм, 5 мкм. Колонку термостатировали при 30 °С. В качестве подвижных фаз использовали смеси водного раствора уксусной кислоты, pH 3,3–3,4 и ацетонитрила для градиентного ВЭЖХ (Panreac, Spain). Идентификацию фенола осуществляли по времени удерживания и УФ-спектрам [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 приведены результаты определения методом ВЭЖХ концентрации фенола, перешедшего в 200 мл изотонического раствора, пропущенного через исследуемые инфузионно-трансфузионные устройства. Как следует из таблицы 1, концентрация фенола ниже предела обнаружения регистрировалась при перфузии неозонированного физиологического раствора через изделия медицинского назначения производства ОАО «Синтез» (г. Курган). Превышение ДКМ фенола в контактирующий изотонический раствор хлорида натрия обнаружено для систем фирмы SFM Hospital Products GmbH (Germany, Berlin).

При контакте озонированного физиологического раствора с поверхностью инфузионного устройства возможно как увеличение, так и уменьшение количества мигрирующего фенола в контактирующей среде. С одной стороны, фенол окисляется озоном с образованием менее токсичных продуктов (пирокатехин, гидрохинон, муконовая, фумаровая, малеиновая, щавелевая и муравьиная кислоты) [14] и, следовательно, в присутствии озона концентрация фенола в растворе на выходе инфузионной системы должна уменьшаться. С другой стороны, озон реагирует не только с фенолом, но и с самим полимерным материалом инфузионной системы, разрушая его, что может приводить к увеличению концентрации фенола в растворе на выходе инфузионной системы. Как следует из таблицы 1, в случае перфузии озонированного физиологического раствора присутствие фенола обнаружено только для систем фирмы SFM

Таблица 1

Концентрация фенола в изотоническом растворе, пропущенном через изделие медицинского назначения (мг/л)

Наименование изделий медицинского назначения, производитель	Инфузионная среда	
	ИРХН	ОИРХН
Устройство полимерное для переливания крови, кровезаменителей и инфузионных растворов с иглами однократного применения (ОАО «Синтез», Российская Федерация, г. Курган)	<	<
Система трансфузионная с пластиковой иглой однократного применения (SFM Hospital Products GmbH, Germany, Berlin)	0,92	0,33
Система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (SFM Hospital Products GmbH, Germany, Berlin)	0,15	0,077
Система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (Vogt Medical Vertrieb GmbH, Germany, Karlsruhe)	0,01	<
Система инфузионная с пластиковой иглой однократного применения (KDM KD Medical GmbH Hospital, Germany, Berlin)	0,04	<
Контейнер для аутогемотерапии (ОАО «Синтез», Российская Федерация, г. Курган)	<	<

Примечания: ИРХН – изотонический раствор хлорида натрия, ОИРХН – озонированный изотонический раствор хлорида натрия; < – концентрация фенола ниже предела обнаружения используемой методики (0,01 мг/л).

Hospital Products GmbH (Germany, Berlin), при этом его концентрация в 1,9–2,7 раза ниже по сравнению с результатами пропускания неозонированного раствора. Таким образом, озон окисляет часть фенола, мигрирующего из полимерного материала изученных систем.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали, что миграция фенола из полимерного материала при пропускании неозонированного изотонического раствора хлорида натрия наблюдается для всех проанализированных изделий медицинского назначения зарубежного производства, при этом для устройств фирмы SFM Hospital Products GmbH (Germany, Berlin) отмечено превышение ДКМ. Использование в качестве инфузионной среды озонированного физиологического раствора приводит к обнаружению значительно меньшей концентрации фенола, что, по-видимому, связано с его окислением озоном.

Таким образом, на основании полученных результатов следует рекомендовать не использовать инфузионные и трансфузионные системы производства SFM Hospital Products GmbH (Germany, Berlin) для проведения внутривенной озонотерапии, т.к. количество мигрирующего из полимерного материала фенола с одной стороны превышает его ДКМ для средств медицинского назначения, с другой – неясно какие соединения образуются в процессе окисления озоном фенола и его продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Н. Новгород: изд-во «Литера», 2003. – 240 с.
- Винник Ю.С., Аксютенко А.Н., Тяпкин С.И., Теплякова О.В. Возможности применения методик локальной и системной озонотерапии в лечении распространенного перитонита // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 3. – С. 8–12.
- Винник Ю.С., Савченко А.А., Теплякова О.В. и др. Коррекция нарушений перекисного гомеостаза у больных различными формами острого панкреатита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – № 1. – С. 8–13.
- Зайцева Н.В., Шур П.З., Нурисламова Т.В. Обоснование концентраций алифатических хлорированных соединений и фенола в крови, обеспечивающих приемлемый уровень риска для здоровья населения // Экология человека. – 2005. – № 11. – С. 21–24.
- Кошелева И.В., Иванов О.Л., Виссарионов В.А. и др. Применение кислородно-озоновой смеси в дерматологии и косметологии: методические рекомендации. – М., 2004. – 30 с.
- Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия. Методическое пособие. – Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2003. – 52 с.
- Маркелова С.В. Сравнительная характеристика токсического воздействия фенола при поступлении его в организм через желудочно-кишечный тракт и неповрежденную кожу неполовозрелых животных в подостром эксперименте // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 111–116.
- Селезнева Е.С., Белоусова З.П., Моисеева Л.М. Генотоксичность синтетических фенольных производных бензимидазола // Вестник ОГУ. – 2010. – № 5. – С. 111–114.
- Сурякова В.В., Бурмакина Г.В., Рубайло А.И. Разработка методик определения фенолов в питьевой и природной водах методами капиллярного электрофореза и высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2010. – № 3. – С. 268–277.
- Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 1. – С. 99–106.
- Bocci V., Zanardi I., Travagli V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response

relationship // Journal of Translational Medicine. — 2011. — Vol. 9. — P. 66–76.

12. Clavo B., Catalo L., Perez J.L. et al. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report // Complementary and Alternative Medicine. — 2004. — Vol. 1. — P. 315–319.

13. McCall I.C., Betanzos A., Weber D.A. et al. Effects of phenol on barrier function of a human intestinal epithelial cell line correlate with altered tight junction protein localization // Toxicology

and Applied Pharmacology. — 2009. — Vol. 1. — P. 61–70.

14. Poznyak T., Vivero J. Degradation of aqueous phenol and chlorinated phenols by ozone // Ozone: science and engineering. — 2005. — Vol. 27. — P. 447–458.

15. Wolff M., Engel S.M., Berkowitz G.S. et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes // Environmental Health Perspectives. — 2008. — Vol. 116. — P. 1092–1097.

Сведения об авторах

Винник Юрий Семенович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (391) 222-97-40, 8 (391) 220-19-09; e-mail: yuvinnik@yandex.ru)

Сурсякова Виктория Викторовна – кандидат химических наук, научный сотрудник Института химии и химической технологии СО РАН (660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, д. 42; тел.: 8 (391) 290-72-61, 8 (391) 249-54-82; e-mail: viktorija_vs@list.ru.ru, burmakina@ksc.krasn.ru)

Бурмакина Галина Вениаминовна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Института химии и химической технологии СО РАН (660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, д. 42; тел.: 8 (391) 249-54-82, 8 (391) 290-72-61; e-mail: bgv@akadem.ru, burmakina@ksc.krasn.ru)

Рубайло Анатолий Иосифович – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной спектроскопии и анализа Института химии и химической технологии СО РАН (660049, г. Красноярск, ул. К. Маркса, д. 42; тел. 8 (391) 212-46-72; e-mail: rai@icct.ru)

Юрьева Маргарита Юрьевна – клинический ординатор кафедры общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (913) 171-77-76; e-mail: hizhnenko2009@yandex.ru)

Теплякова Ольга Валериевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; тел.: 8 (391) 262-31-61; e-mail: teplyakova-olga@yandex.ru)

М.В. Мусалова, В.А. Потапов, С.В. Амосова

СИНТЕЗ НОВЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ТЕЛЛУРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)

На основе ацетиленов и тетрагалогенидов теллура разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуторганическим соединениям.

Ключевые слова: биологическая активность, теллуторганические соединения, тетрагалогениды теллура, ацетилены

SYNTHESIS OF NOVEL UNSATURATED ORGANOTELLURIUM COMPOUNDS
WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

M.V. Musalova, V.A. Potapov, S.V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk

Efficient synthetic approaches to novel organotellurium compounds with potential biological activity were elaborated based on acetylenes and tellurium tetrahalides.

Key words: biological activity, organotellurium compounds, tellurium tetrahalides, acetylenes

ВВЕДЕНИЕ

Теллуторганические соединения зарекомендовали себя не только как модели для изучения теоретических вопросов органической химии, но и как важные в практическом отношении соединения [11]. Теллуторганические соединения широко используются в органическом синтезе в качестве интермедиатов и синтонов [11]. Полученные на их основе комплексы с переносом заряда и ион-радикальные соли обладают высокой электрической проводимостью. Теллуторганические соединения используются в производстве полупроводниковых материалов, солнечных батарей, наноматериалов, фоторезисторов, оптических приборов, пленок и покрытий [11]. Имеются многочисленные патенты, указывающие на возможность применения теллуторганических соединений в качестве медицинских препаратов, реагентов для микроэлектроники, стабилизаторов различных масел [11]. Найдены теллуторганические соединения, обладающие высокой биологической активностью и имеющие все предпосылки стать новыми медицинскими препаратами [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14]. Так, в ведущих международных журналах опубликована серия работ по изучению свойств трихлор(диоксоэтилен-О,О')теллурата аммония (препарат AS-101), обладающего мощной иммуномодулирующей активностью [3, 13, 14]. Установлено, что это соединение нетоксично и очень эффективно для профилактики и лечения многих заболеваний, в том числе для лечения рака и СПИДа.

В литературе [11, 15] имеются сведения о реакциях тетрахлорида теллура с замещенными ацетиленами, которые протекают как *син*-присоединение, приводя к продуктам *Z*-конфигурации [11, 15]. Предполагается, что реакции идут через четырехчленное переходное состояние [11, 15]. Установлено, что аддукты тетрахлорида теллура

с замещенными ацетиленами обладают высокой биологической активностью, в том числе антиоксидантной и противолейшманиозной [4, 11, 15]. Таким образом, разработка методов синтеза и изучение свойств новых ненасыщенных теллуторганических соединений с потенциальной биологической активностью является актуальной задачей.

В Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского СО РАН проводятся систематические исследования химии ацетилена и его производных, направленные на создание эффективных методов синтеза практически полезных продуктов. Нами показано, что реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом протекает стереоселективно, как *анти*-присоединение с образованием продуктов *E*-строения [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

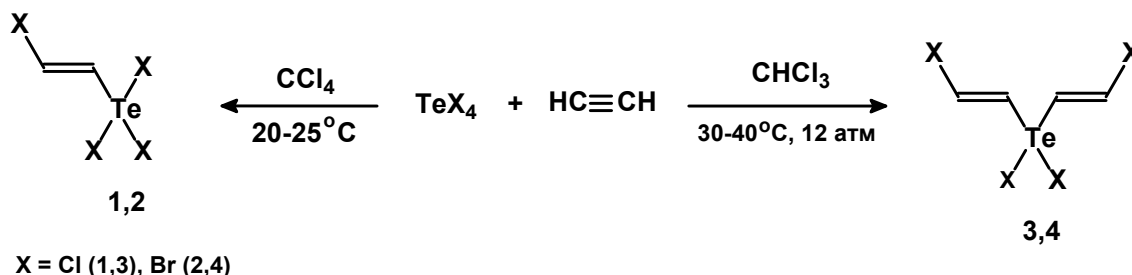
Нами разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуторганическим соединениям на основе ацетиленов и доступных электрофильных реагентов четырехвалентного теллура — тетрагалогенидов теллура. Следует отметить, что соединения, содержащие винилтеллуругруппу, являются важными прекурсорами и синтонами современного органического синтеза, которые используются в реакциях кросс-каплинга, переметаллирования и многих других превращениях [11, 15].

Впервые осуществлены реакции тетрахлорида и тетрабромидов теллура с ацетиленом. Установлено, что реакции протекают как *анти*-присоединение и приводят к продуктам *E*-строения, неизвестным ранее *E*-(2-галогенвинил)теллуруттригалогенидам (1,2) и *E,E*-бис(2-галогенвинил)теллуридигалогенидам (3,4).

При проведении реакций тетрагалогенидов теллура с ацетиленом в растворе хлороформа в

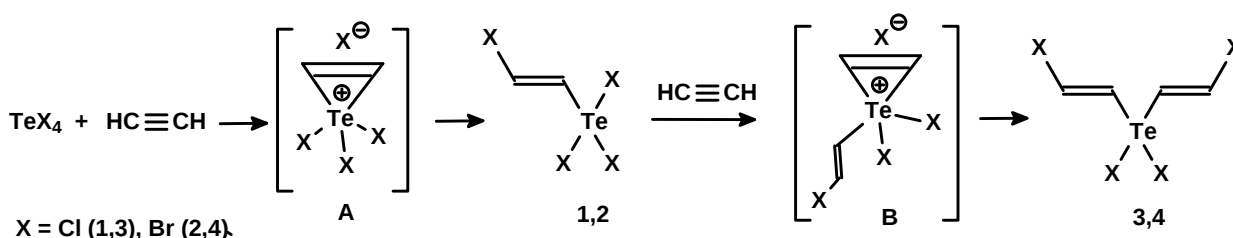
автоклаве (12 атм., CHCl_3 , 30–40 °C) селективно образуются бисаддукты **3,4** с выходом 90–96 %. Для селективного образования моноаддуктов **1,2** (выход 60–70 %) реакции тетрагалогенидов теллура

с ацетиленом осуществляются в четыреххлористом углероде при давлении от атмосферного до 5 атм. Образования бисаддуктов **3,4** в этих условиях не наблюдается.



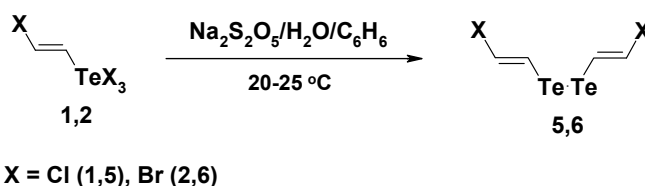
Реакции являются первыми примерами стереоспецифического *анти*-присоединения тетрагалогенидов теллура к тройной связи алкинов. Можно предполагать, что в случае ацетилена *анти*-присое-

единение, протекающее через образование трехчленных интермедиатов **A** и **B**, энергетически более выгодно, чем реализующееся через четырехчленное переходное состояние *син*-присоединение.



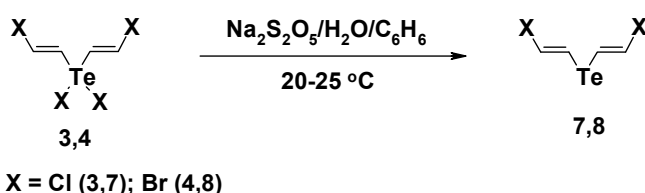
Восстановлением моноаддуктов **1,2**-пиросульфитом натрия получены ранее неизвестные *E,E*-

бис(2-галогенвинил)дителлуриды (**5,6**) с выходом 64–70 %.



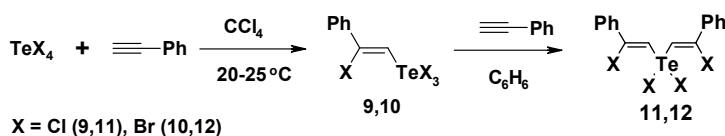
Восстановление бисаддуктов **3,4** приводит к ранее неизвестным *E,E*-бис(2-галогенвинил)тел-

луридам (**7,8**) с выходом 90–96 %.



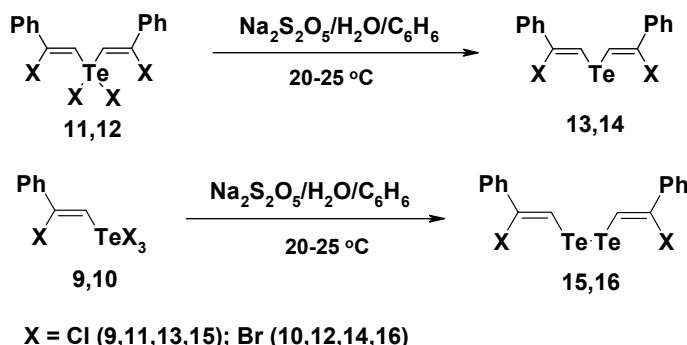
На основе реакций присоединения тетрахлорида и тетрабромид теллура к фенилacetилена разработаны эффективные регио- и стереоселективные способы получения ненасыщенных теллурических соединений. Показана возможность селективного получения либо моноаддуктов **9,10**, либо бис-аддуктов **11,12**. Если реакции тетрахлорида и тетрабромид теллура с фенилacetиленом (эквимольное соотношение реагентов) проводить в

среде четыреххлористого углерода, образуются *Z*-2-галоген-2-фенилвинилтеллуриды (**9,10**) с выходом 82–90 %. При проведении процесса в бензоле (двукратный избыток фенилacetилена по отношению к тетрагалогениду теллура) реакции приводят к *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)теллуридам **11,12**. Реакции протекают стереоспецифично с образованием продуктов *син*-присоединения по правилу Марковникова, имеющих *Z*-конфигурацию.



Восстановление соединения **11,12** пиросульфитом натрия приводит к *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)теллуридам **13,14** (выход 92–96 %),

в то время как восстановление моноаддуктов **9,10** дает *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)дителлуриды **15,16** (выход 80–86 %).



Строение соединений **1-16** доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждено данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Значения констант спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов в спектрах ЯМР ^1H продуктов **1-8** (~13,4 Гц) типичны для соединений, имеющих $\text{HalCH}=\text{CHTe}$ -группу с *E*-конфигурацией [15].

В литературе имеются единичные примеры получения винилтеллуртригалогенидов [11, 15], однако нет сведений о синтезе этих соединений из ацетилена. Известные примеры синтеза дивинилдителлуридов относятся к реакциям окисления винилтелланилмагнийгалогенидов или винилтеллуrolата натрия [11, 15].

Известно, что органилтеллуртрихлориды и диорганидителлуриды являются важными исходными полупродуктами для получения разнообразных теллуруорганических соединений и для органического синтеза [11, 15]. Например, органические дителлуриды легко восстанавливаются до органилтеллуrolат-анионов, которые вступают в реакции нуклеофильного замещения и присоединения [11, 15]. Органилтеллуртрихлориды участвуют в реакциях электрофильного ароматического замещения и присоединения к алкенам и алкинам с образованием несимметричных диорганидтеллурдихлоридов [11, 15].

Таким образом, на основе доступного сырья — ацетилена и тетрагалогенидов теллура — разработаны эффективные синтетические подходы к потенциально биологически активным теллуруорганическим соединениям **1-16**, которые являются также перспективными исходными веществами для синтеза новых ненасыщенных теллуруорганических соединений.

ВЫВОДЫ

На основе систематического изучения реакций тетрагалогенидов теллура с ацетиленом разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуруорганическим соединениям **1-16**. Реакции тетрагалогенидов теллура с ацетиленом протекают как *анти*-присоединение и приводят к моно- и

бисаддуктам **1-4** *E*-строения. Взаимодействие тетрагалогенидов теллура с фенилацетиленом протекает регио- и стереоселективно и приводит к образованию продуктов *син*-присоединения по правилу Марковникова **9-12**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потапов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. Синтез *E*-2-хлорвинилтеллуртрихлорида и *E,E*-бис(2-хлорвинил)дителлурида // Изв. АН. Сер. хим. — 2012. — С. 201–202.
2. Реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом / В.А. Потапов, М.В. Мусалов, М.В. Мусалова, С.В. Амосова // Изв. АН. Сер. хим. — 2009. — С. 2327–2328.
3. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application / B. Sredni, R.R. Caspi, A. Klein [et al.] // Nature. — 1987. — Vol. 330. — P. 173–176.
4. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new antileishmanial agent / C.B.C. Lima, W.W. Arrais-Silva, R.L.O.R. Cunha, S. Giorgio // Korean J. Parasitol. — 2009. — Vol. 47. — P. 213–218.
5. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems / E. Wieslander, L. Engman, E. Svensjö [et al.] // Biochem. Pharmacol. — 1998. — Vol. 55. — P. 573–584.
6. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium (IV) compound RT-04 / T.S. Abondanza, C.R. Oliveira, C.M. Barbosa [et al.] // Food Chem. Toxicol. — 2008. — Vol. 46. — P. 2540–2545.
7. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during incubation with inorganic tellurite: consequences for the activity of selenium-dependent glutathione peroxidase / P. Garberg, L. Engman, V. Tolmachev [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 1999. — Vol. 31. — P. 291–301.
8. Chasteen T.G., Bentley R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants // Chem. Rev. — 2003. — Vol. 103. — P. 1–25.
9. Cytometric determination of novel organotellurium compound toxicity in a promyelocytic (HL-60) cell line / B.L. Sailer, N. Liles, S. Dickerson,

T.G. Chasteen // Arch. Toxicol. 2003. — Vol. 77. — P. 30–36.

10. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology // Chem. Rev. — 2004. — Vol. 104. — P. 6255–6285.

11. Petragnani N., Stefani H.A. Tellurium in Organic Synthesis. — London: Academic Press, 2007. — 372 p.

12. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B / R.L. Cunha, M.E. Urano, J.R. Chagas [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15. — P. 755–760.

13. The novel tellurium immunomodulator AS101 inhibits interleukin-10 production and p38 MAPK expression in atopic dermatitis / D. Sredni-Kenigsbuch, M. Shohat, B. Shohat [et al.] // J. Dermatol. Sci. 2008. — Vol. 50. — P. 232–235.

14. The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia: studies on human and animal models / B. Sredni, R.H. Xu, M. Albeck [et al.] // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 65. — P. 97–103.

15. Vinylic tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis / G. Zeni, D.S. Ludtke, R.B. Panatieri, A.L. Braga // Chem. Rev. — 2006. — Vol. 106. — P. 1032–1076.

Сведения об авторах

Мусалова Мария Владимировна – аспирант Иркутского института химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (Иркутск, 664033, ул. Фаворского, 1, Факс: (3952)419346. Тел. (3952)424954; E-mail: maria_musalova@irioch.irk.ru

Потапов Владимир Алексеевич – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, ул. Фаворского, 1; тел.: 8 (3952) 46-97-54; e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru)

Амосова Светлана Викторовна – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией халькогеноорганических соединений Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: 8 (3952) 42-58-85; e-mail: amosova@irioch.irk.ru)

М.А. Новиков ¹, Е.А. Титов ¹, В.А. Вокина ¹, Н.Л. Якимова ¹, Л.М. Соседова ¹, С.А. Коржова ²,
А.С. Поздняков ², А.И. Емельянов ², О.А. Пройдакова ³, Т.Г. Ермакова ², Г.Ф. Прозорова ²

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НОВОГО СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИМЕРНОГО НАНОКОМПОЗИТА

¹ Ангарский филиал ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН – НИИ медицины труда и экологии человека (Ангарск)

² Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)

³ Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН (Иркутск)

В материалах представлены результаты синтеза и биологического испытания нового нанокompозита, содержащего наночастицы серебра, инкапсулированные в синтетический полимер – поли-1-винил-1,2,4-триазол. Показана методика синтеза водорастворимого серебросодержащего полимерного нанокompозита. С использованием комплекса современных методов анализа установлено, что полученный нанокompозит состоит из наночастиц серебра размерами 2–10 нм стабилизированных полимерной матрицей. Выявлено, что новый нанокompозит вызывает незначительные изменения в структуре тканей внутренних органов экспериментальных животных и биохимические сдвиги, характерные для развития компенсаторно-приспособительных реакций. Представлены результаты распределения наночастиц серебра преимущественно в ткани почек и печени.

Ключевые слова: нанокompозит, поли-1-винил-1,2,4-триазол, наносеребро, экспериментальные исследования, белые крысы, морфология тканей органов

BIOLOGICAL EFFECTS OF THE NEW SILVER-CONTAINING POLYMER NANOCOMPOSITE

M.A. Novikov ¹, E.A. Titov ¹, V.A. Vokina ¹, N.L. Yakimova ¹, L.M. Sosedova ¹, S.A. Korzhova ²,
A.S. Pozdnyakov ², A.I. Emelyanov ², O.A. Proydakova ³, T.G. Ermakova ², G.F. Prozorova ²

¹ Institute of Occupational Health and Human Ecology ESSC HE SB RAMS, Angarsk

² A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk

³ Institute of Geochemistry SB RAS, Irkutsk

In the materials there are presented results of the synthesis and biological testing of the new nanocomposite which contains silver nanoparticles encapsulated in the synthetic polymer poly-1-vinyl-1,2,4-triazole. The synthesis method of silver-containing polymere nanocomposite is shown. With the use of modern equipment evidence of the nanocomposite with the size of 2-10 nm silver production are substantiated. It was revealed that the new nanocomposite causes slight changes in the tissue structure of experimental animals internal organs and biochemical shift that is characteristic for the compensatory-adaptive reactions development. There are presented the results of the silver nanoparticles distribution mainly in the kidney and liver tissue.

Key words: nanocomposite, the polymer poly-1-vinyl-1,2,4-triazole, nanosilver, experimental studies, white rats, the morphology of organ tissues

С развитием нанотехнологии появилась возможность создавать материалы с заданными свойствами, манипулировать на уровне атомов и молекул [1]. Наноматериалы сегодня уже широко используются для диагностики и лечения: различные биосенсоры, биочипы, нанолуминофоры – для выявления структур и веществ, химических и инфекционных агентов, присутствующих в организме человека и окружающей среде, как устройства для детектирования определенных нуклеотидных последовательностей [3, 4]. Мировой объем продаж лекарств с модифицированной системой доставки с использованием наноматериалов в настоящее время составляет 20 % от общего объема рынка фармпрепаратов [1]. Высокоразвитая поверхность наночастиц, наличие на поверхности различных химических активных функциональных групп, углеводородных фрагментов и микропримесей металлов определяют их высокие сорбционные свойства к биомолекулам.

Одним из перспективных направлений исследований является изучение воздействия на орга-

низм наносеребра, так как применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрации серебра с сохранением всех бактерицидных свойств. Повышенный интерес проявляется к разработке препаратов, содержащих серебро в наноформе, с использованием в качестве наностабилизирующих матриц природных и синтетических полимеров, синтезируемых в лабораторных условиях, являющихся перспективными для создания инновационных фармакологических препаратов антимикробного и противоопухолевого действия. В институте химии им. А.Е. Фаворского ИИХ СО РАН разработаны трансмембранные нанокompозиты, где в качестве мембранотранспортной матрицы использован синтетический полимер поли-1-винил-1,2,4-триазол (ПВТ) [2], а в качестве универсального антимикробного агента – инкапсулированные в эту полимерную матрицу наночастицы серебра. ПВТ является водорастворимым биосовместимым ($LD_{50} > 3000$ мг/кг) синтетическим гетероциклическим полимером, обладающим химической стойкостью, терми-

ческой стабильностью, проявляющим высокую способность стабилизировать частицы серебра в нульвалентном наноразмерном состоянии.

Цель исследования — синтез и экспериментальное испытание на лабораторных животных образцов нанокompозита, состоящего из наночастиц серебра в матрице ПВТ (нано-Ag-ПВТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Синтез нанокompозита с наночастицами серебра в матрице ПВТ проходил следующим образом: к 2,0 г (21,0 ммоль) ПВТ в 36 мл воды добавляли 4 мл водного раствора, содержащего 0,17 г (1,0 ммоль) AgNO_3 , интенсивно перемешивали 40 мин при комнатной температуре, затем добавляли 0,04 г (1,0 ммоль) NaBH_4 и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 12 ч. Композит подвергали диализу, выделяли переосаждением в смесь этанола и ацетона (1 : 2), высушивали в вакууме над CaCl_2 . Получали нанокompозит в виде темно-коричневого порошка с содержанием серебра 7,0 %. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрометре Perkin-Elmer Lambda 35. Элементный анализ проводили на анализаторе Flash 1112 Series EA. Рентгенографический анализ выполняли на порошковом дифрактометре D8 ADVANCE (Cu-излучение). Микрофотографии образцов нанокompозитов получали на просвечивающем электронном микроскопе Leo 906E.

Оценка биологических ответных реакций полученного нанокompозита проводилась на 32 аутобредных белых крысах-самках массой 180–230 г, содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде и пище. Исследования проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). Опытные и контрольные группы подбирались в соответствии с методическими рекомендациями «Оценка безопасности наноматериалов», утвержденных приказом № 280 от 12.10.2007 г. В соответствии с рекомендациями, кроме экспонирования продукцией, содержащей наноматериалы, также исследуется продукция, полученная традиционным способом. Животным ($n = 8$) на протяжении 9 дней вводили внутривентрально через зонд водный раствор нано-Ag-ПВТ из расчета 100 мкг серебра на килограмм массы тела в объеме 1 мл на 100 г массы. Крысы из группы сравнения ($n = 8$) получали внутривентрально в эквивалентных количествах раствор ПВТ или водную дисперсию коллоидного серебра — колларгола с содержанием серебра 0,001 %, контрольные животные ($n = 8$) — дистиллированную воду. Животных декапитировали на следующий день после последнего введения испытуемых растворов. На светопрозрачном исследовательском микроскопе Olympus BX 51 исследовали структуру ткани коры головного мозга и ткани печени у контрольных и экспериментальных животных. Ввод микроизображений срезов мозга в компьютер проводили

при помощи камеры Olympus. Головной мозг и печень животных фиксировали в 10 % нейтральном формалине, с последующей проводкой и заливкой в парафин. Далее на санных микротоммах MC-2 (СССР) и HM 400 (Microm, Германия) с использованием одноразовых ножей изготавливали сагиттальные, фронтальные срезы головного мозга и печени. Приготовленные стандартные серийные срезы толщиной 3–5 мкм наклеивали на стекла, обработанные яичным альбумином. Для оценки состояния тканей и клеток коры головного мозга и печени препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения распределения серебра по внутренним органам (печень, почки, головной мозг) в Институте геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН проведена оценка содержания серебра в исследуемых образцах при помощи атомно-абсорбционного спектрометра Perkin Elmer модель 503 с электрометрическим атомизатором HGA-72. Дополнительно определяли относительную и абсолютную массу внутренних органов (печени, почек, селезенки) и головного мозга, количество восстановленного глутатиона (SH), активность каталазы, пероксидазы и малонового диальдегида (МДА) в крови контрольных и экспериментальных животных. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (Statsoft, США). Статистическую значимость различий в независимых выборках определяли по методике Манна — Уитни. Достигнутый уровень значимости признаков — при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез нанокompозита проводили методом восстановления ионов серебра из нитрата серебра боргидридом натрия в водной среде в присутствии ПВТ. Реакция протекает с образованием окрашенных золей, из которых выделяли нанокompозит в виде порошка темно-коричневого цвета с содержанием серебра 7,0 %, хорошо растворимый в воде. В электронных спектрах нанокompозита появляется полоса плазмонного поглощения (с максимумом 412 нм), характерная для серебра в наноразмерном нульвалентном состоянии (рис. 1). На рентгеновской дифрактограмме нанокompозита (рис. 2) четко дифференцируются аморфное гало полимерной матрицы и интенсивные рефлексы нульвалентного металлического серебра, идентифицированного путем сопоставления значений полученных межплоскостных расстояний и относительных интенсивностей с эталонными для металлического серебра.

Согласно результатам просвечивающей электронной микроскопии, наночастицы серебра равномерно распределены в матрице полимера и имеют размеры 2–10 нм (рис. 3).

Для установления эффективности проникновения наночастиц серебра в различные органы экспериментальных крыс определяли содержание серебра в печени, почках и мозге. Исследовали

органы животных, получивших исходную полимерную матрицу — поли-1-винил-1,2,4-триазол (ПВТ), нанокомпозит с наночастицами серебра в этой матрице (Н-Ag-ПВТ), колларгол и дистиллированную воду. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Установлено, что наночастицы серебра размерами 2 — 10 нм активно проникают в такие органы, как печень, почки и в меньшей степени в мозг.

По результатам гистологических исследований в ткани коры головного мозга при воздействии нано-Ag-ПВТ отмечался выраженный периваску-

лярный отек сосудов головного мозга (рис. 4), а также набухание проводящих волокон в подкорковых структурах (рис. 5), что может быть связано с транзиторными метаболическими нарушениями в нервной ткани при проникновении чужеродного агента через гематоэнцефалический барьер. В печени при воздействии нано-Ag-ПВТ наблюдался стаз сосудов, мелкоочаговый некроз (рис. 6). Также в синусоидах были обнаружены звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера), которые являются мононуклеарными макрофагами, обычно встречаемые при нарушении функции ткани.

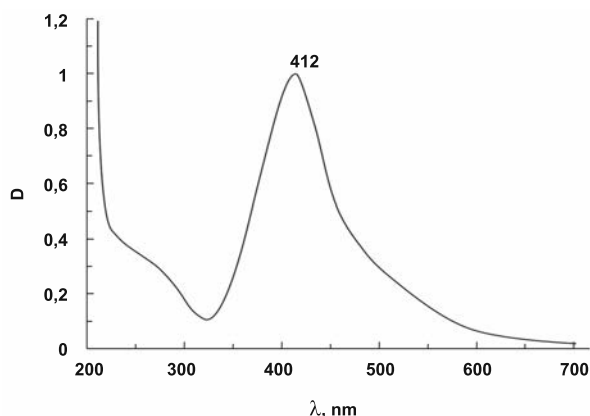


Рис. 1. Ультрафиолетовый спектр поглощения водного раствора нанокомпозита, состоящего из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола.

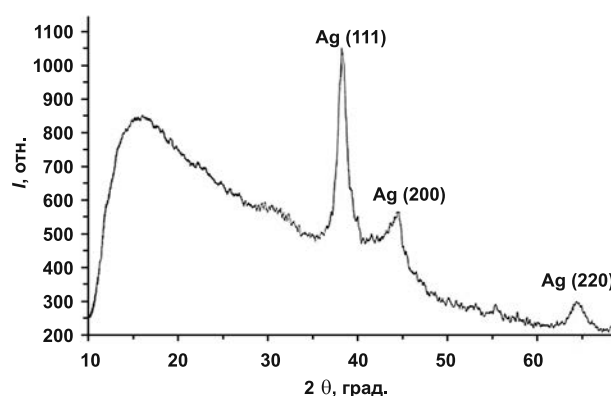
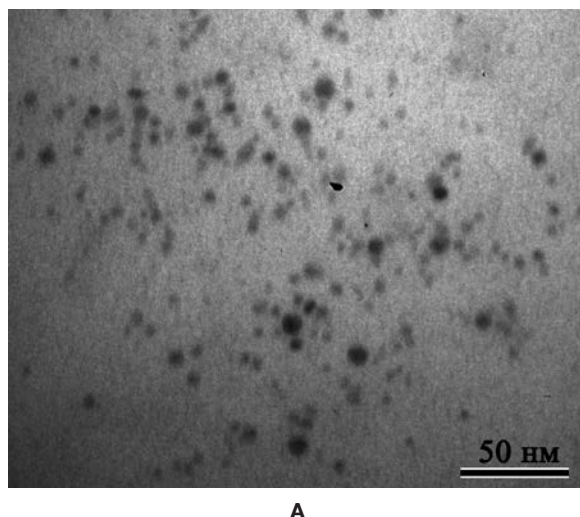
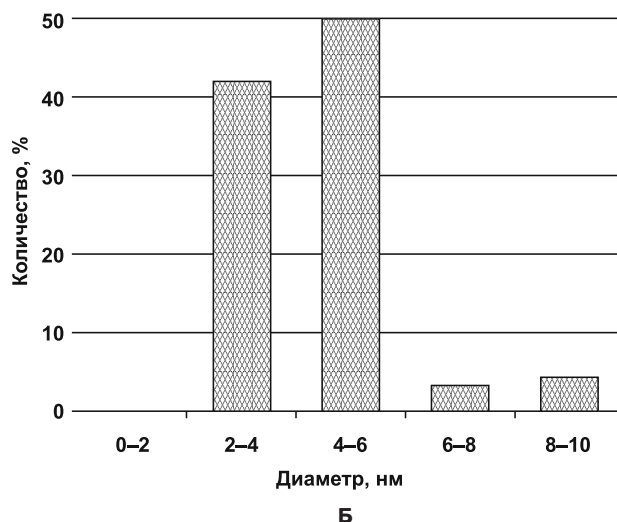


Рис. 2. Дифрактограмма нанокомпозита, состоящего из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола.



А



Б

Рис. 3. Микрофотография нанокомпозита, состоящего из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола (А) и диаграмма распределения наночастиц серебра по размерам (Б).

Результаты исследования содержания серебра в образцах биоты

Таблица 1

Образец	Содержание серебра в органах крыс, мкг/кг		
	печень	почки	мозг
Контроль (дистиллированная вода)	0	0	0
Поли-1-винил-1,2,4-триазол (+дистиллированная вода)	0	0	0
Нанокомпозит, состоящий из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола (доза 100 мкг/кг)	0,14	0,19	0,05
Колларгол	0,33	0,09	0,07

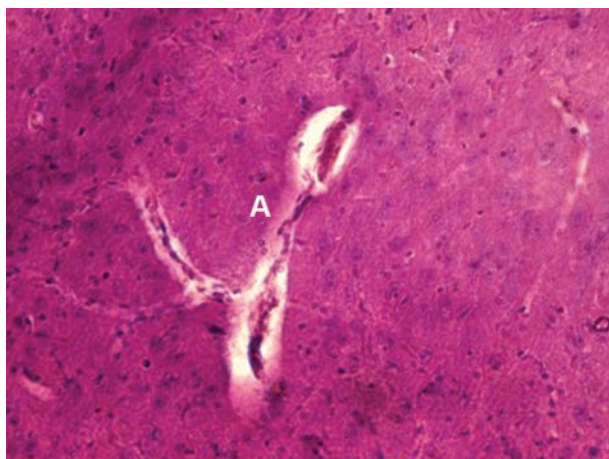


Рис. 4. Наноккомпозит, состоящий из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола. Мозг. Периваскулярный отек сосудов головного мозга (А). Гематоксилин-эозин. Ув. $\times 400$.

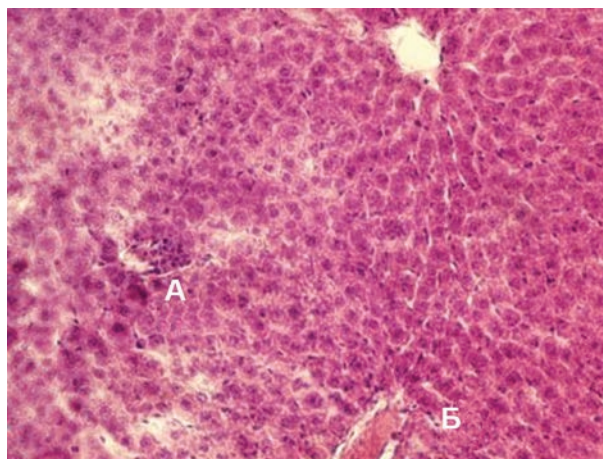


Рис. 6. Наноккомпозит, состоящий из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола. Печень. Мелкоочаговый некроз (А), стаз сосудов (Б). Гематоксилин-эозин. Ув. $\times 400$.

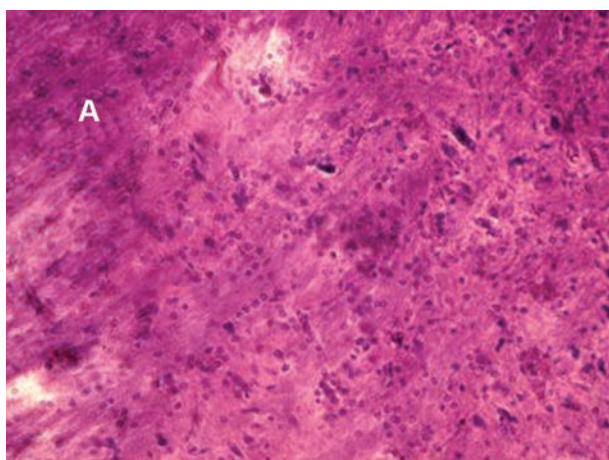


Рис. 5. Наноккомпозит, состоящий из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола. Мозг. Незначительное набухание проводящих волокон (А). Гематоксилин-эозин. Ув. $\times 400$.

Введение животным ПВТ без наночастиц серебра повлиял на изучаемые органы незначительно: в тканях коры головного мозга наблюдался стаз сосудов, что по нашему мнению, может быть результатом адгезии форменных элементов крови к ПВТ.

В клетках печени также наблюдались стаз сосудов, наличие расширенных синусоид и клеток Купфера в синусоидах. При воздействии колларгола и у контрольных животных, получивших дистиллированную воду, каких-либо изменений в структуре тканей не наблюдалось.

По результатам исследований интегральных показателей, динамика прироста массы тела животных не различалась в течение всего эксперимента. Введение ПВТ вызывало достоверное увеличение активности каталазы и повышение уровня восстановленного глутатиона в крови по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать

Таблица 2
Биохимические и интегральные показатели белых крыс через 9 суток после внутрижелудочного введения испытуемых препаратов

Изучаемые показатели	Группы животных			
	Наноккомпозит состоящий из наночастиц серебра в матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола (n = 8)	Поли-1-винил-1,2,4-триазол (n = 8)	Колларгол (n = 8)	Контроль (n = 8)
Масса тела до опыта, г	203,75 $\pm$ 25,31	206,25 $\pm$ 25,46	204,38 $\pm$ 29,69	207,50 $\pm$ 22,04
Масса тела после опыта, г	211,25 $\pm$ 32,04	211,88 $\pm$ 30,47	207,5 $\pm$ 31,39	210,63 $\pm$ 24,27
Восстановленный глутатион в крови, мкмоль/мл	0,74 $\pm$ 0,11	0,84 $\pm$ 0,09 [#]	0,66 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,04
Малоновый диальдегид в крови, мкмоль/мл	1,38 $\pm$ 0,41	1,33 $\pm$ 0,64	1,21 $\pm$ 0,19	1,26 $\pm$ 0,23
Каталаза, Е/мл мин	8,93 $\pm$ 2,19	10,43 $\pm$ 1,93 [#]	8,95 $\pm$ 2,22	8,29 $\pm$ 1,83
Пероксидаза, мкмоль/мл мин	196,99 $\pm$ 47,48	195,92 $\pm$ 56,27	228,13 $\pm$ 37,08	232,70 $\pm$ 39,96
Абс. масса печени, г	6,75 $\pm$ 1,06	6,68 $\pm$ 1,29	6,51 $\pm$ 1,01	7,38 $\pm$ 1,06
Абс. масса почек, г	1,36 $\pm$ 0,16	1,31 $\pm$ 0,21	1,31 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,13
Абс. масса селезенки, г	0,73 $\pm$ 0,22	0,98 $\pm$ 0,47	0,75 $\pm$ 0,21	0,78 $\pm$ 0,18
Абс. масса головного мозга, г	1,8 $\pm$ 0,09	1,83 $\pm$ 0,09	1,83 $\pm$ 0,12	1,83 $\pm$ 0,09
Отн. масса печени, г	3,22 $\pm$ 0,47	3,14 $\pm$ 0,33 [#]	3,14 $\pm$ 0,21 [#]	3,49 $\pm$ 0,22
Отн. масса почек, г	0,64 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,05 [#]	0,63 $\pm$ 0,04	0,67 $\pm$ 0,04
Отн. масса селезенки, г	0,34 $\pm$ 0,09	0,47 $\pm$ 0,24	0,37 $\pm$ 0,13	0,37 $\pm$ 0,07
Отн. масса головного мозга, г	0,87 $\pm$ 0,11	0,87 $\pm$ 0,09	0,89 $\pm$ 0,09	0,87 $\pm$ 0,08

Примечание: * – различия значимы по отношению к группе, получавшей колларгол, $p < 0,05$; # – различия значимы по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

вать об активации естественной антиоксидантной защиты на введение чужеродного агента.

У животных, получавших нано-Ag-ПВТ, не установлено статистически значимых различий по всем изучаемым показателям как по отношению к группе белых крыс с воздействием ПВТ, так и в сравнении с контрольными особями, что отражено в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, морфологическое исследование внутренних органов лабораторных животных, подвергавшихся воздействию нового серебростержащего полимерного нанокомпозиата, выявило незначительные изменения, обычно сопровождающие метаболические сдвиги в структуре клеток и тканей. Вероятно, это связано с развитием компенсаторно-приспособительных реакций, возникающих в ответ на введение чужеродного агента и характерно для перестройки функционального состояния организма на новый устойчивый уровень. Биохимические исследования показали, что введение полимерной матрицы ПВТ вызывало достоверное повышение активности каталазы и повышение уровня восстановленного глутатиона в крови по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать об активации есте-

ственной антиоксидантной защиты на введение чужеродного агента. Установлено, что серебро в наноформе, инкапсулированное в матрицу поли-1-винил-1,2,4-триазола, проникает во внутренние органы экспериментальных животных, накапливаясь, преимущественно, в тканях почек и печени. В дальнейших экспериментальных исследованиях предполагается установить длительность сохранения возникших морфологических изменений во внутренних органах и время выведения серебра в наноформе из тканей организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. — С. 34 — 40.
2. Прозорова Г.Ф., Коржова С.А., Конькова Т.В., Ермакова Т.Г. и др. Особенности формирования наночастиц серебра в полимерной матрице // ДАН. — 2011. — Т. 437, № 1. — С. 50 — 52.
3. Kagan V.E., Bayir H., Shvedova A.A. Nanomedicine and nanotoxicology: two sides of the same coin // Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine. — 2005. — Vol. 1. — P. 313 — 316.
4. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles // Environmental Health Perspectives. — 2005. — N 7 (13). — P. 823 — 839.

Сведения об авторах

Новиков Михаил Александрович — аспирант лаборатории токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (665827, г. Ангарск, 12-А мкр., 3; тел.: 8 (3955) 554-079; e-mail: novik-imt@mail.ru)

Титов Евгений Алексеевич — младший научный сотрудник лаборатории токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: (3955) 554-079; e-mail: g57097@yandex.ru)

Вокина Вера Александровна — младший научный сотрудник лаборатории токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: (3955) 554-079; e-mail: wokina@mail.ru)

Якимова Наталья Леонидовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: (3955) 554-079; e-mail: ynl-77@list.ru)

Соседова Лариса Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией токсикологии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН (тел.: (3955) 55-40-79; e-mail: imt@irmail.ru)

Коржова Светлана Анатольевна — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории функциональных синтетических и природных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: (3952) 51-14-31; e-mail: korzhova@irioch.irk.ru)

Поздняков Александр Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории функциональных синтетических и природных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: (3952) 51-14-31; e-mail: pozdnyakov@irioch.irk.ru)

Емельянов Артем Иванович — аспирант лаборатории функциональных синтетических и природных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: (3952) 511-431; e-mail: emelyanov@irioch.irk.ru)

Пройдакова Ольга Анатольевна — кандидат химических наук, ведущий инженер химико-аналитической лаборатории Института геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН (тел.: (3952) 51-14-70; e-mail: proyd@igc.irk.ru)

Ермакова Тамара Георгиевна — кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории функциональных синтетических и природных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: (3952) 511-431; e-mail: ermakova@irioch.irk.ru)

Прозорова Галина Фирсовна — доктор химических наук, заведующая лабораторией функциональных синтетических и природных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: (3952) 511-431; e-mail: prozorova@irioch.irk.ru)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616–053.2–07:613.94:314.144

Н.И. Зюбина, Г.И. Бишарова

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Чита)

В статье представлены результаты исследования состояния здоровья детского населения Забайкальского края. Показана распространенность отдельных нозологических форм хронической патологии в зависимости от возраста и места проживания, выявлены причины формирования той или иной патологии.

Ключевые слова: хроническая патология, дети, школьники

ESTIMATION OF STATE OF CHILDREN HEALTH IN TRANSBAIKALIA REGION

N.I. Zyubina, G.I. Bisharova

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

The article presents the results of the study of health status of the children population of Transbaikalia region. The prevalence of individual nosologic forms of chronic pathology depending on the age and place of residence was shown. Also we revealed the reasons of the formation of a pathology.

Key words: chronic pathology, children, students

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия одним из последствий неблагоприятных изменений в различных сферах жизнедеятельности общества стало ухудшение здоровья детей, в том числе рост хронических форм соматической патологии и психических расстройств, повышение частоты врожденных пороков развития, «возрождение» старых инфекций (туберкулез, инфекции, передаваемые половым путем), распространение алкоголизма, наркомании, снижение показателей физического развития (Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2002). Несмотря на принимаемые меры, показатели детского здоровья остаются неудовлетворительными. По данным, представленным на XVII съезде педиатров России (2010), 40 % детей рождаются больными или заболевают в период новорожденности, ежегодно на 5–6 % растет общая заболеваемость детей всех возрастов, более чем у 50 % подростков диагностированы заболевания, которые в дальнейшем могут отрицательно повлиять на репродуктивную функцию, ежегодно 30 % юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе по состоянию здоровья [4, 5]

В Российской Федерации до 60 % детского населения страдает различными соматическими заболеваниями, причем заболеваемость среди детского населения продолжает расти [4].

По данным официальной статистической отчетности, распространенность патологии и заболеваемость среди детей в возрасте от 3 до 17 лет

включительно ежегодно увеличивается на 4–5 % [1, 3]. Результаты выборочных научных исследований свидетельствуют о том, что в настоящее время не более 10 % детей старшего дошкольного и не более 5 % детей старшего подросткового возраста можно считать абсолютно здоровыми. Почти у 60 % детей выявляются хронические заболевания. Преимущественный рост за последнее десятилетие патологии костно-мышечной системы, органов пищеварения, болезней системы кровообращения, эндокринной системы и расстройств питания определил произошедшее изменение структуры выявляемой у детей патологии. Данные клинко-эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительном увеличении распространенности тяжелых форм заболеваний, об изменении клинической картины их течения [2, 3].

Целью нашего исследования было проследить распространенность наиболее часто встречающихся хронических форм соматической патологии среди детского населения в зависимости от возраста и места проживания.

Задачи исследования:

1. Провести анализ распространенности хронической патологии в зависимости от места проживания.
2. Провести анализ рангового распределения хронической патологии.
3. Выявить факторы, влияющие на развитие той или иной хронической патологии.

Таблица 1

Распределение детей по группам в зависимости от возраста и места проживания

Группа	7–10 лет		11–14 лет		15–17 лет	
	Всего осмотрено	Из них с патологией	Всего осмотрено	Из них с патологией	Всего осмотрено	Из них с патологией
1-я группа	390	171 (44 %)	446	240 (54 %)	225	136 (60,5 %)
2-я группа	224	96 (43 %)	388	217 (56 %)	196	101 (51,5 %)
3-я группа	291	124 (43 %)	327	175 (53,5 %)	313	137 (44 %)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследования проводились на базе Краевого детского консультативного диагностического центра (гл. врач — проф., д.м.н. Г.И. Бишарова), а также непосредственно в районах Забайкальского края (Газимуро-Заводский, Каларском, Тунгокоченском, Шелопугинском).

Все дети были разделены на группы в зависимости от места проживания (табл. 1).

1-я группа — жители г. Чита (учащиеся МОУ СОШ № 9) — 1061 человек. Из них с хронической патологией — 547 (51,6 %).

2-я группа — жители Северных районов Забайкальского края (Каларский, Тунгокоченский районы) — 838 человек. Из них с хронической патологией — 414 (49 %).

3-я группа — жители Южных районов Забайкальского края (Газимуро-Заводский, Шелопугинский) — 931 человек. Из них с хронической патологией — 436 (47 %).

По возрастам все дети также были разделены на 3 группы:

7–10 лет — младший школьный возраст;

11–14 лет — средний школьный возраст;

15–17 лет — старшие школьники.

Из таблицы 1 видно, что количество детей с хронической патологией увеличивается по мере увеличения возраста, независимо от места проживания. Обращает на себя внимание, что рост хронической патологии по мере взросления более выражен среди городских школьников 15–17 лет (на 6–9 %) по сравнению с сельскими жителями.

По нозологическим формам распределение следующее: основные 3 ранговых места занимает эндокринная патология, патология желудочно-кишечного тракта и патология мочевой системы. Среди патологии эндокринной системы основными являются: диффузный эндемический зоб — 320, 213 и 351 случаев на 1000 в данных возрастных группах соответственно, ожирение или избыток массы тела (139, 82 и 97 на 1000 случаев соответственно) и задержка физического развития (83, 172 и 145 на 1000 случаев соответственно).

Диффузные изменения со стороны щитовидной железы наиболее выражены среди школьников, проживающих в Южных районах края, и городских школьников, тогда как избыточная

масса тела преобладает среди младших и старших школьников, проживающих в городе, а дефицит массы тела и задержки физического развития наиболее выражены у школьников, проживающих в Северных районах Забайкальского края (рис. 1–3).

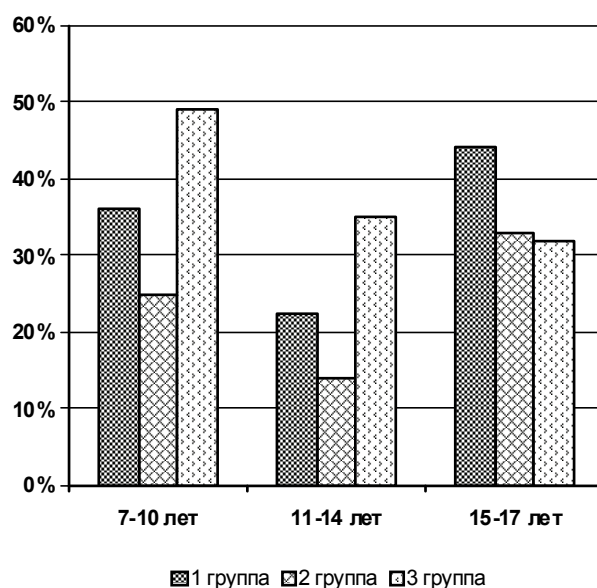


Рис. 1. Диффузный эндемический зоб.

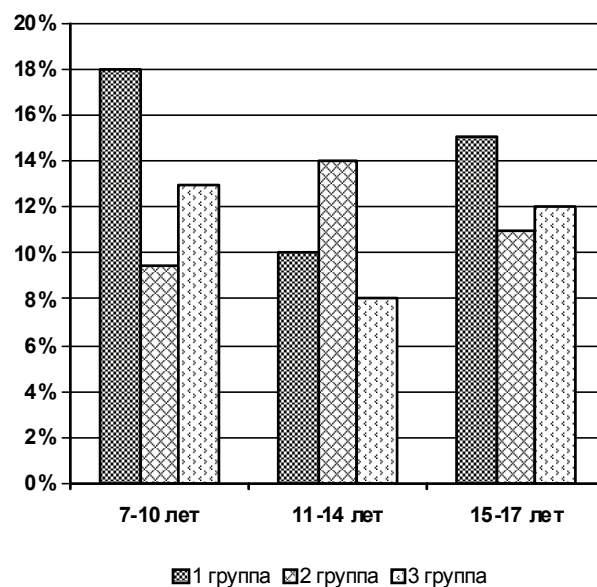


Рис. 2. Ожирение, избыток массы тела.

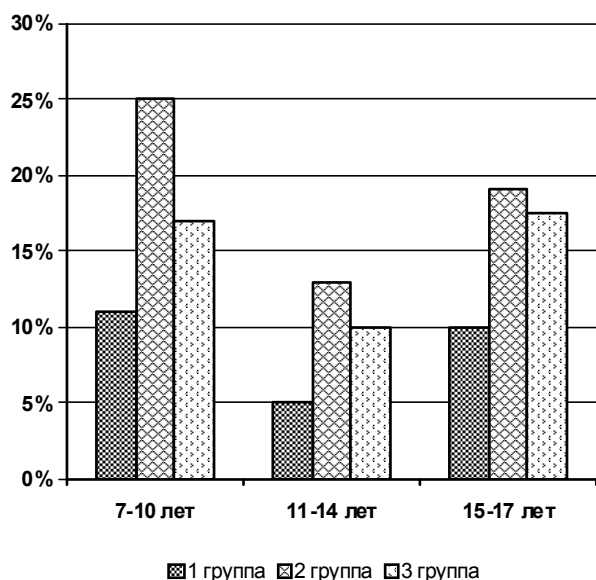


Рис. 3. Задержка физического развития, дефицит массы тела.

Патология желудочно-кишечного тракта

Из патологии желудочно-кишечного тракта мы выделили дисфункции билиарного тракта (207, 290, 234 на 1000 случаев хронической патологии по группам соответственно) и хронический поверхностный гастрит (55, 73 и 113 на 1000 случаев соответственно).

Хроническая патология желудочно-кишечного тракта наиболее выражена у детей-жителей районов, причем среди детей-жителей Севера она представлена как в виде дисфункций билиарного тракта, так и в виде хронических гастритов (рис. 4, 5). Также обращает на себя внимание значительно увеличивающееся с возрастом количество хронических гастритов среди школьников, проживающих в Южных районах края, и городских школьников, что, очевидно, связано с особенностями питания подростков (сухопечение, фаст-фуды).

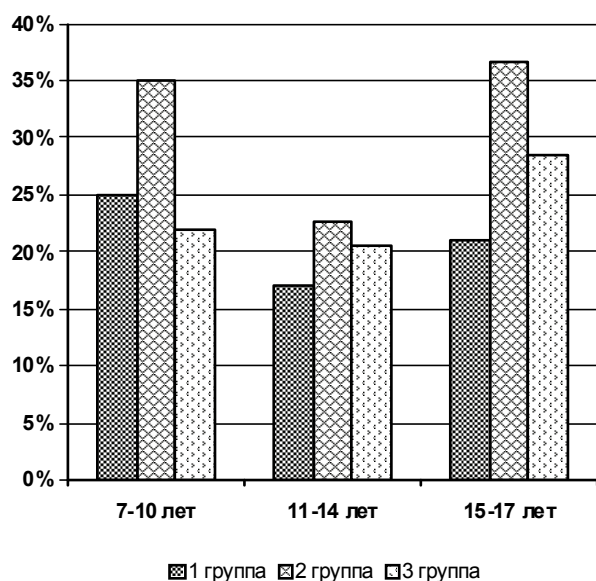


Рис. 4. Дисфункции билиарного тракта.

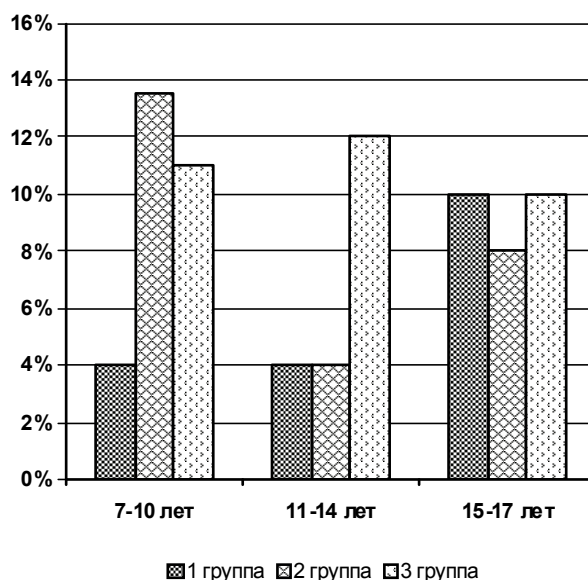


Рис. 5. Хронический гастрит в стадии ремиссии.

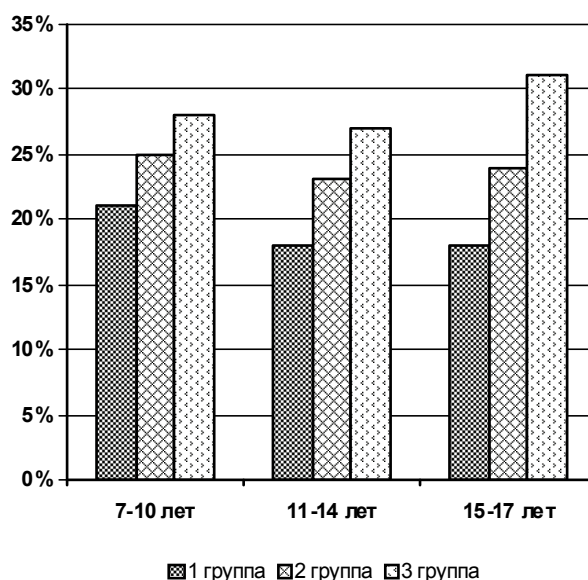


Рис. 6. Дизметаболические нефропатии.

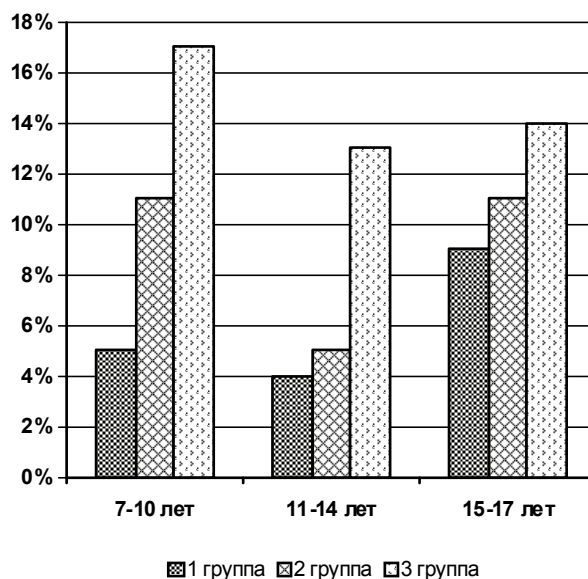


Рис. 7. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

Патология мочевой системы: Патология мочевой системы представлена в большинстве дисметаболическими нефропатиями (190, 237 и 287 на 1000 случаев хронической патологии) и хроническим пиелонефритом в стадии ремиссии (57, 80 и 145 на 1000 случаев хронической патологии по группам соответственно).

Патология мочевой системы наиболее выражена у жителей Южных районов Забайкальского края, что может свидетельствовать о неблагоприятной экологической обстановке в данных районах (рис. 6, 7).

ВЫВОДЫ

Основные ранговые места среди хронической патологии у детей школьного возраста приходятся на эндокринную патологию, патологию желудочно-кишечного тракта и патологию мочевой системы. Среди детей-жителей города преобладающей патологией является диффузный эндемический зоб и избыточная масса тела, тогда как у школьников-жителей Северных районов преобладает задержка физического развития.

Патология желудочно-кишечного тракта также наиболее выражена у детей, проживающих в Северных районах, тогда как дисметаболические нарушения со стороны мочевой системы наиболее

часто встречаются у детей, проживающих на юге Забайкальского края.

Исходя из структуры хронической патологии, можно сделать выводы о том, что основными факторами, влияющими на ее развитие, являются: проживание в районах, эндемичных по содержанию микроэлементов, нерациональное питание, неправильно организованный режим питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2006 г. — М., 2007 — 247 с.
2. Концепция демографической политики Российской Федерации до 2025 г. — 2007.
3. Курс на оздоровление. Европейская стратегия профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями. — ВОЗ (Копенгаген), 2006. — 66 с.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации за 2006 год. Статистические материалы. — 2007 — 179 с.
5. Новые возможности профилактической медицины в решении проблем здоровья детей и подростков России / А.А. Баранов, В.Р. Кучма, В.А. Тутельян, Б.Г. Величковский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 176 с.

Сведения об авторах

Зюбина Наталья Ивановна — врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (672038, Забайкальский край, г. Чита, ул. Шилова, 49; тел.: 8 (3022) 41-48-76; 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, Заслуженный врач России

В.А. Корьяк ¹, А.И. Сидоров ¹, О.М. Черникова ²

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С КОКСАРТРОЗОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

² ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Коксартроз — дегенеративно-дистрофическое заболевание, поражающее все слои населения с увеличением заболеваемости в зрелом возрасте. Коксартроз является неуклонно прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидности с утратой способности больными к самообслуживанию. Необходимо более пристальное внимание медицинских работников всех звеньев в деле диагностики и оказания всех видов помощи, доступной для этой категории пациентов: не только квалифицированной медицинской помощи, но и помощи в социальной адаптации.

Ключевые слова: коксартроз, инвалидность, лечение

COMPLEX CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH COXARTHROSIS IN IRKUTSK REGION

V.A. Koryak ¹, A.I. Sidorov ¹, O.M. Chernikova ²

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

² Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Coxarthrosis is a degenerative-dystrophic disorder affecting all layers of population with increasing sickness rate among adult people. Coxarthrosis is characterized by steadily progressive course leading patients to disability without ability of self-service. Closer attention of all kinds of medical workers is necessary in diagnostics and rendering of all kinds of assistance available for this category of patients: not only qualified medical attention, but also help in social rehabilitation.

Key words: coxarthrosis, disability, treatment

ВВЕДЕНИЕ

Коксартроз является одной из самых значимых форм остеоартроза. Он имеет большой удельный вес среди всех видов остеоартроза — от 7 до 20 % по данным разных источников [3, 4, 5, 10].

Возрастной порог данного заболевания продолжается существенно снижаться [8, 11].

Коксартроз не имеет высокого уровня смертности, но, имея всегда хроническое прогрессирующее течение, занимает одно из первых мест среди причин инвалидности населения.

Резкое снижение качества жизни инвалидов при этом связано с болевым синдромом, потерей функциональной активности, способности к самообслуживанию [2, 4, 5, 6].

Наиболее эффективным методом лечения является эндопротезирование, которое позволяет в короткие сроки достигнуть высокого реабилитационного эффекта и существенно повысить качество жизни пациента.

Анализируя материалы исследований, можно отметить, что Иркутская область имеет негативные приоритеты по данной проблеме (рост заболеваемости костно-мышечной системы, утяжеление инвалидности при данной проблеме, отрицательная динамика показателей частичной и полной реабилитации [7]).

Все вышеизложенное послужило причиной настоящего исследования.

Цель исследования: на основании клинико-эпидемиологического анализа предложить

комплекс мер, обеспечивающих профилактику коксартроза.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование включены 2 группы больных. I группа пациентов — 1926 пациентов поликлиник с коксартрозом г.г. Иркутска, Шелехов, п. Усть-Ордынский. II группа больных набрана из числа пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике ИТО НЦРВХ СО РАМН. Применялся метод сплошной выборки, все данные о каждом пациенте заносились на специально разработанную карту. Количество карт по стационару составило 1307 шт. Материал набирался за период 2005 — 2009 гг.

Методы исследования: статистический, клинико-рентгенологический, контент-анализ нормативной документации, эпидемиологический.

Клинический метод: проводился общепринятый ортопедический осмотр (по О.В. Марксу). Для оценки болевого синдрома использовали визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ). Тяжесть остеоартрозов определяли по альго-функциональному индексу Лекена. Применялся усовершенствованный протокол ведения больных согласно приказу МЗ и СР РФ № 516 от 11.08.2005 г.

Для уточнения диагноза, выработке показаний к оперативному вмешательству, оценке исходов операции помимо клинического применялся рентгенологический метод. Анализировались следующие признаки: высота суставной щели,

субхондральный склероз, конгруэнтность сустава, остеофиты, остеопороз, деформации, кисты. Каждый признак оценивался от 0 до 3 баллов. На контрольных рентгенограммах (в послеоперационном раннем и отдаленном периодах) анализировались стабильность эндопротеза, наличие протрузии вертлужного компонента, соблюдение технологии установки эндопротеза. Рентгенографию тазобедренных суставов выполняли в стандартной переднезадней проекции. Тяжесть заболевания подтверждалась достоверной рентгенологической картиной коксартроза III – IV степени по Kellgren – Lawrence.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке по области в динамике отмечается стабилизация общей заболеваемости КМС (111,7 – 113,4 ‰/0000). Сохраняется высокая первичная заболеваемость КМС – 46,1 ‰/0000 (РФ – 33,5 ‰/0000). В области отсутствуют ортопедическое отделение для взрослых, реабилитационный центр для больных с ортопедической патологией. Не проводятся профилактические осмотры и диспансеризация данной категории пациентов.

Средний возраст пациентов, наблюдающихся в поликлинике, составляет $62,8 \pm 16,5$ года, пациентов стационара – $54,8 \pm 13,2$ года. Среди пациентов поликлиник преобладают женщины – 75,5 %, мужчины составляют 24,5 %. В стационаре мужчин 43 %, женщин – 57 %.

При оценке распределения пациентов по возрастным группам отмечается преобладание среди пациентов поликлиник больных в возрасте 70 лет и старше (43,5 %). Вторую по величине группу составили пациенты в возрасте 60 – 69 лет (19,7 %), третью группу составили пациенты в возрасте 50 – 59 лет (17,8 %). При применении метода стандартов подтвердилось, что наибольший вклад в заболеваемость вносят больные в возрасте 70 лет и старше, вторая по численности группа – лица в возрасте 50 – 59 лет, третья группа пациентов по численности – люди 60-69-летнего возраста (табл. 1).

При анализе возрастной характеристики пациентов клиники ИТО НЦРВХ СО РАМН выявилось, что наибольший удельный вес пациентов стационарного лечения составила возрастная группа 50 – 59 лет (32,1 %), вторую по величине группу составили больные в возрасте 60 – 69 лет (23,4 %) и третьими в этой градации оказались люди в возрасте 40 – 49 лет (17,8 %). При расчете по возрастного распределения с применением метода стандартов оказалось, что на оперативное лечение попадают чаще пациенты в возрастной группе 50 – 59 лет, вторая по величине группа – пациенты 60 – 69 лет, третья по численности группа – люди в возрасте старше 70 лет (табл. 2).

При объединении двух групп больных общее число пациентов – 3233. В совместной группе больных наибольший удельный вес имеют пациенты в возрасте 70 лет и старше (31,1 %), далее следуют

Таблица 1

Распределение пациентов поликлиник по возрастно-половым группам

Возраст, лет	Мужчины	% от числа мужчин	Женщины	% от числа женщин	Оба пола	% от общего числа больных	Стандартизованный показатель
< 20	2	0,4	4	0,3	6	0,3	0,04
20–29	54	11,4	66	4,5	120	6,2	0,4
30–39	44	9,4	62	4,3	106	5,5	12,76
40–49	53	11,3	82	5,6	135	7	25,69
50–59	90	19,2	252	17,3	342	17,8	135,5
60–69	85	18,1	295	20,3	380	19,7	135,1
≥ 70	142	30,2	695	47,7	837	43,5	437,6
Итого:	470	100	1456	100	1926	100	747,09?

Таблица 2

Распределение пациентов клиники ИТО НЦРВХ СО РАМН по возрастным группам

Возраст, лет	Мужчины	% от числа мужчин	Женщины	% от числа женщин	Оба пола	% от общего числа больных	Стандартизованный показатель
< 20	3	0,5	5	0,7	8	0,6	0,8
20–29	21	3,8	26	3,4	47	3,6	9,6
30–39	70	12,7	56	7,4	126	9,6	22,3
40–49	113	20,5	119	15,8	232	17,8	65,3
50–59	181	32,8	238	31,5	419	32,1	244,3
60–69	112	20,3	194	25,7	306	23,4	160,5
≥ 70	52	9,4	117	15,5	169	12,9	129,8
Итого	552	100	755	100	1307	100	632,6?

Распределение всех пациентов с коксартрозом по возрастным группам

Возраст, лет	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Оба пола, чел.	% от общего числа больных
< 20	5	9	14	0,4
20–29	75	92	167	5,2
30–39	114	118	232	7,2
40–49	166	201	367	11,4
50–59	271	490	761	23,5
60–69	197	489	686	21,2
≥70	194	812	1006	31,1
Итого	1022	2211	3233	100

больные в возрасте 50–59 лет (23,5 %), третья по численности группа пациентов в возрасте 60–69 лет.

В структуре госпитализированных больных с деструкцией тазобедренного сустава на первом месте пациенты с дегенеративно-дистрофическим коксартрозом (57,2 %), на втором — с диспластическим коксартрозом (57,2 %), на третьем — с асептическим некрозом головки бедренной кости (10,2 %).

В целом при эндопротезировании тазобедренного сустава в 2,5 раза чаще применялись отечественные конструкции эндопротезов (ЭСИ), чем импортные (Spotorno, Zimmer, Zweimüller).

Несмотря на постоянное совершенствование конструкций эндопротеза и техники оперативного вмешательства функциональные исходы эндопротезирования не всегда удовлетворяют пациента и хирурга. Вследствие длительности заболевания в дегенеративно-дистрофический процесс, поражающий тазобедренный сустав, вовлекаются и другие звенья опорно-двигательной системы с формированием сложных адаптационно-компенсаторных перестроек не только функций, но и анатомических взаимоотношений. К моменту операции у больного имеется длительно существующий комплекс костно-мышечной патологии. Только своевременно начатая и настойчиво проводимая восстановительная терапия позволяет закрепить результаты операции, которая является лишь этапом длительного процесса лечения.

В Иркутской области при анализе динамики инвалидности при коксартрозе оказалось, что после эндопротезирования большая часть инвалидов стабильно сохранили II или III группу (72,3 %). Частичная реабилитация (перевод на III группу, лишение группы инвалидности) наступила лишь в 19,7 % случаев. Утяжеление группы инвалидности произошло у 8,0 % больных.

В целях создания условий для развития доступной среды для инвалидов, социальной адаптации, реабилитации и интеграции инвалидов в Иркутской области утверждена и заработала долгосрочная программа «Доступная среда для инвалидов» на 2011–2015 гг. Согласно программе, планируется приобрести технические средства реабилитации на сумму 208 млн. рублей, устроить 15 пандусов и 5

лифтов в областных госучреждениях социального обслуживания и здравоохранения.

В рамках VII Байкальского экономического форума (сентябрь 2011 г., Иркутск) прошло заседание стран ШОС. Было решено строить реабилитационные центры в странах ШОС. В первую очередь будет использоваться богатый опыт нетрадиционной китайской медицины. В клинике НЦ РВХ разработана и внедрена комплексная программа профилактики интра- и послеоперационных осложнений (вторичная профилактика коксартроза).

В санатории «Ангара» осуществляется лечение больных с остеоартрозами крупных суставов. Ежегодно увеличивается объем работы с больными, страдающими остеоартрозами в Иркутском филиале реабилитационного центра В.И. Дикуля.

Тем не менее, в стране отсутствуют преемственность и информированность о возможностях региональных учреждений реабилитационного плана, необходимости упреждающих действий (мер первичной и вторичной профилактики) при коксартрозе. Традиционные программы реформирования травматолого-ортопедической службы не адаптированы к региональным условиям [1, 2, 5, 12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая негативную динамику ряда показателей, характеризующих КМС по Иркутской области, оптимальными представляются следующие меры профилактики и лечения:

- концентрация пациентов по профилю патологии тазобедренного сустава в одном учреждении (клиника НЦРВХ СО РАМН),
- открытие реабилитационного центра,
- повышение уровня медико-профилактической работы,
- проведение массовых профилактических осмотров, диспансеризация населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангельский А.А., Грудачев В.А. Хирургическая тактика лечения гнойных осложнений эндопротезирования крупных суставов конечностей // Эндопротезирование крупных суставов:

симпозиум с международным участием. — М., 2000. — С. 6—7.

2. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава: руководство для врачей. — Казань: Центр оперативной печати, 2011. — 328 с.

3. Давыдов С.О. Комплексное консервативное лечение и тотальное эндопротезирование у больных деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава в Забайкалье: автореф. дис. ... д.м.н. — СПб., 2003. — 34 с.

4. Заболеваемость патологией крупных суставов и потребность взрослого населения в первичном эндопротезировании на примере г. Новосибирска: информационное письмо. — Новосибирск, 2003. — 22 с.

5. Загородний Н.В., Банецкий М.К., Емгин Д.В., Пантелеева А.С. и др. Аспекты реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестник Российского университета дружбы народов, сер. мед. — 2008. — № 1. — С. 81—90.

6. Казанцева Н.Ю., Калягин А.Н., Горяев Ю.А. Заболеваемость остеоартрозом в Иркутске: обсуждение факторов риска [Текст] // 12-й Российско-Японский медицинский симпозиум по обмену опытом: программа и рефераты. — Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical Academy, 2005. — С. 519—520.

7. Кожевников О.В., Кралина С.Э., Горохов В.Ю., Парев Е.В. Коксартроз у детей и подростков. Особенности эндопротезирования //

Вестник травматологии и ортопедии. — 2007. — № 1. — С. 48—55.

8. Петрачкова Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваний суставов в популяции города Иркутска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 24 с.

9. Плоткин Г.А., Домашенко А.А., Сабаев С.С. Деформирующий остеоартроз // Амбулаторная хирургия. — 2004. — № 1—2. — С. 44—46.

10. Подчалимова В.В., Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. и др. Эпидемиологические аспекты изучения остеоартроза в СССР Эпид. аспекты важнейших ревмат. болезней. труды НИИ эксперим. и клин. медицины мин-ва здрав-я Литовской АССР. — Вильнюс: Москлас, 1986. — С. 105—111.

11. Хутиев А.В. Особенности тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 23 с.

12. Alberton G.M., High W.A., Morrey B.F. Dislocation after revision total hip arthroplasty // J. Bone Joint Surg. — 2002. — Vol. 84A, N 10. — P. 1788—1792.

13. Davis M.A., Hauck W.W. Sex differences in osteoarthritis of the knee the roll of obesity // Amer. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 127. — P. 1019—1030.

14. Knong L.M. What is the best strategy for VTE Prevention after Orthopedic surgery // Second international Expert session on selective Factor Xa inhibition. — Prague, 2003. — 132 p.

Сведения об авторах

Корьяк Валентина Александровна — старший преподаватель кафедры патологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: koryakvalentina@list.ru)

Сидоров Александр Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры функциональной и лучевой диагностики, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Черникова Ольга Михайловна — главный врач клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск ул. Борцов Революции, 1; тел./факс: 8 (3952) 29-03-39; e-mail: scrss.irk@gmail.com)

О.И. Кряжева, Е.П. Мацеха, Г.И. Бишарова

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ДЕТЕЙ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ ЗА ПЕРИОД 1996–2010 гг. И ПРОГНОЗ НА ПЕРИОД ДО 2014 ГОДА

**Читинский филиал ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН
(Чита)**

Проведен анализ заболеваемости детей 0–14 лет злокачественными новообразованиями у детей Забайкальского края за период 1996–2010 гг. Основой для проведения исследования явился региональный регистр злокачественных новообразований. Изучена многолетняя динамика заболеваемости ЗН в различных возрастно-половых группах. С помощью полученных частотных характеристик смоделирован прогноз заболеваемости детей злокачественными новообразованиями на период до 2014 года.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, дети

DYNAMICS OF MALIGNANT TUMORS MORBIDITY IN CHILDREN LIVING IN TRANSBAIKALIA REGION DURING 1996–2010 YEARS AND THE PROGNOSIS OF MORBIDITY TILL 2014

O.I. Kryazheva, E.P. Matsekha, G.I. Bisharova

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

We carried out the analysis of morbidity of children of 0–14 years by malignant tumors among the children living in Transbaikalia region during 1996–2010 years. The basis of the research was regional register of cases malignant tumors. Long-term dynamics of malignant tumors morbidity in different age and sex groups was studied. The prognosis of morbidity of children with malignant tumors till 2014 was realized with help of obtained frequency characteristics.

Key words: malignant tumors, morbidity, children

ВВЕДЕНИЕ

Повышенное внимание к онкологии, а в особенности к детской онкологии, — это одна из характерных черт мирового здравоохранения на современном этапе, что связано с постоянной тенденцией роста онкологической заболеваемости во всем мире. Базой для разработки противораковых мероприятий являются статистические и эпидемиологические данные. Эпидемиологические исследования позволяют изучить заболеваемость и распространенность болезни на основании расчета соответствующих показателей, проследить за их динамикой в течение ряда лет. По объединенным данным крупнейших регистров Европы и Северной Америки показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей во всем мире медленно, но неуклонно растут. Наиболее это заметно для европейских стран, где ежегодный прирост заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями (ЗН) составляет 1,1 %, причем наиболее быстро растет заболеваемость саркомами мягких тканей (СМТ), а наиболее медленный рост отмечается для лейкозий [12]. В различных странах мира заболеваемость детей 0–14 лет ЗН составляет в большинстве случаев от 10 до 18 случаев на 100 тыс. детского населения [11]. В большинстве развитых стран это значение составляет 13–16 на 100 тыс. детского населения [9, 12, 14]. Повсеместно заболеваемость наиболее высока в возрастной группе 0–4 лет — 14–23 на 100 тыс. населения соответствующего возраста [8, 13, 14].

В России заболеваемость также наиболее высока в группе 0–4 лет — 16,3 [7]. Стандартизованный (европейский стандарт) показатель детской (0–14 лет) заболеваемости ЗН в РФ составил в 2009 г. 12,9 на 100 тыс. детского населения. Прирост суммарной онкологической заболеваемости за 1999–2009 гг. составил 20,3 %, преимущественно из-за прироста опухолей центральной нервной системы (ОЦНС) и злокачественных лимфом, среднегодовой темп прироста — 1,31 % [4, 6, 7]. В последние 10–15 лет в России появились работы, подробно рассматривающие онкологическую заболеваемость детей [2, 5, 7]. Однако несмотря на попытки создания популяционного регистра, уровень заболеваемости ЗН в России достаточно низкий по сравнению с другими странами, что, по всей видимости, связано с недоучетом больных детей [1, 7]. По данным В.М. Мерабишвили с соавт., в ходе проведенного ими сбора информации удалось установить, что недоучет больных данной нозологией составил от 30 до 80 %, что свидетельствует о необходимости создания популяционного канцер-регистра [3].

Целью исследования явилось выявление динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей Забайкальского края и моделирование прогноза заболеваемости на период до 2014 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистическая информация предоставлена территориальным органом Федеральной службы

государственной статистики по Забайкальскому краю (ЗК). В Забайкальском крае в 2010 г. численность детей в возрасте 0—14 лет составила 218641 человек. За период с 1996 по 2010 гг. она уменьшилась на 27 %. Доля детей в структуре населения ЗК сократилась с 24,51 % до 19,8 %.

В Регистр «Болезни крови, иммунной системы и онкологические заболевания у детей и подростков» ЗК, организованный в 2005 г., на 01.01.2011 г. было включено 409 больных детей от 0 до 15 лет со ЗН, проживающих и зарегистрированных на территории ЗК. Основные частотные показатели ЗН у детей и подростков рассчитывались, исходя из данных о численности детского населения региона и количества регистрируемых случаев заболевания/смерти детей и подростков со ЗН. С целью оценки качества накопления информации весь временной интервал наблюдения был разделен на три равных временных периода — 1996—2000 гг., 2001—2005 гг. и 2006—2010 гг. — все эти периоды использовались для оценки частотных характеристик злокачественных заболеваний у детей ЗК, а также для контроля качества сбора информации о детях со ЗН на разных этапах формирования детской онкологической службы в регионе.

Анализировались все случаи выявленных у детей ЗН, лечение которых проводилось в условиях детского отделения краевой детской клинической больницы, клиники онкогематологии Читинского филиала ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН и других ЛПУ края, а также все случаи, выявленные при анализе медицинской документации отдела медицинской статистики министерства здравоохранения ЗК и краевого патологоанатомического бюро. Также учитывались все случаи ЗН у детей, которые не получали лечения в ЛПУ края, а сразу после установления диагноза были направлены или самостоятельно уехали лечиться в центральные клиники РФ.

Анализ первичных случаев заболеваний детей и подростков ЗК со ЗН был проведен ретроспективно за периоды 1996—2000 гг., 2001—2005 гг. и проспективно за период 2006—2010 гг. В процессе исследования изучались все доступные материалы о детях и подростках со ЗН: журнал учета больных и отказов в госпитализации (001/у), медицинская карта (003/у), статистическая карта выбывшего из стационара (066/у), медицинская карта амбулаторного больного (025/у), журнал регистрации амбулаторных больных (074/у), протокол патологоанатомического отделения (013/у), медицинская карта стационарного больного (027/у), контрольная карта диспансерного онконаблюдения (030/у), годовые отчеты заведующего отделением онкологии/гематологии КДКБ. Данные получались из годовых и ежеквартальных отчетов руководителей районных больниц. Информация также собиралась в ЗАГС (свидетельства о смерти). Для полного и достоверного сбора информации нами была разработана форма отчетности о больных со ЗН, заболевшими в период с 1996 года и находящихся на момент подачи отчетной формы на учете в районах края.

Такая же форма подавалась по умершим больным, имевшим в анамнезе диагноз ЗН, выставленный в исследуемый промежуток времени. Данная форма отчета подавалась ежегодно руководителями муниципальных управлений здравоохранения как обязательная часть годового отчета в Министерство здравоохранения ЗК.

Из полученных данных видно, что наибольший процент от общего количества зарегистрированных детей со ЗН в нашем исследовании отмечается в группе 1996—2000 гг. — 146 детей, что составило 35,7 %. В других группах количество этих детей несколько меньше, что, вероятно, связано с уменьшением среднегодовой численности населения: 2001—2005 гг. — 125 детей (30,6 %); 2006—2010 гг. — 138 (33,7 %). Сравнительная оценка групп детского населения по изучаемым признакам и анализ динамики осуществлялись для возрастных интервалов 0—4 лет — 183 случая (44,7 %), 5—9 лет — 123 случая (30,1 %), 10—14 лет — 103 случая (25,2 %). Из общего количества заболевших — 232 мальчика и 177 девочек, соответственно, 56,7 % и 43,3 %. Соотношение мальчики : девочки — 1,3 : 1.

Классификация ЗН проводилась, согласно Международной классификации болезней X пересмотра, Международной классификации онкологических заболеваний (МКБ-О) III пересмотра, Международной классификации злокачественных новообразований у детей III пересмотра (ICCC-3) [10]. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Excel 2003 (Microsoft Co), программных пакетов SPSS-17, Statistica-8, Biostat. Показатели заболеваемости больных рассчитывались на 100 тыс. детей в год и стандартизовались по возрасту (европейский стандарт). Для сравнения заболеваемости в возрастно-половых группах применялся дисперсионный анализ (ANOVA). Линейный регрессионный анализ использовался для построения трендов и выявления тенденций изменения показателей. Анализ временных рядов — расчет среднего ежегодного темпа прироста. Методом корреляционного анализа проводилась статистическая оценка тенденций заболеваемости в многолетней динамике. Прогнозирование заболеваемости проводилось статистическим методом путем построения и анализа динамических рядов. Предварительно проводилась обработка динамических рядов методом ARIMA. По степени точности результатов прогноз проводился точечным методом. По периоду упреждения — среднесрочный прогноз — 3 года (2011—2013 гг.). Прогностическое моделирование проводилось в Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Стандартизованная заболеваемость всеми ЗН у детей ЗК за 1996—2010 гг. составила $12,16 \pm 0,82$ (95% CI (confidence interval): 9,9—14,79). В ретроспективном периоде наблюдения 1996—2005 гг. средний показатель — $10,6 \pm 0,63$ (95% CI: 9,6—12,1), в проспективном — $15,28 \pm 1,27$ (95% CI: 13,68—18,33). Заболеваемость мальчиков была

несколько выше, чем у девочек ($p > 0,05$) — $12,32 \pm 0,96$ (95% CI: 10,1 — 16,27), в ретроспективном периоде — $11,01 \pm 1,04$ (95% CI: 9,25 — 13,43), в проспективном — $14,96 \pm 1,46$ (95% CI: 12,89 — 18,19). У девочек средняя заболеваемость была за весь период — $10,29 \pm 0,99$ (95% CI: 7,89 — 13,12), в ретроспективной группе — $8,61 \pm 1,09$ (95% CI: 6,12 — 11,58), в проспективной — $13,66 \pm 0,95$ (95% CI: 12,44 — 16,39). Среднегодовой темп прироста заболеваемости ЗН у детей 0—14 лет составил за исследуемый промежуток времени 5,3 %, причем отмечался более выраженный рост среди девочек (6,98 %) по сравнению с 5,13 % у мальчиков.

Нами был проведен анализ заболеваемости детей 0—14 лет обоего пола основными группами ЗН за весь период регистрации 1996—2010 гг. и в зависимости от временного периода регистрации.

На рисунке 1 представлена динамика изменения стандартизованных (европейский стандарт) показателей заболеваемости гемобластозами (ГБ), экстракраниальными солидными опухолями (ЭКСО) и ОЦНС у детей ЗК. Наиболее высокий стандартизованный показатель заболеваемости за весь период регистрации отмечается для ГБ — 4,12 на 100 тыс. детского населения, на втором месте ЭКСО — 3,45, ОЦНС занимают третье место — 2,6. ГБ, занимавшие первое ранговое место среди всех групп в ретроспективных периодах, опустились на третье место в проспективном периоде, уступив как ОЦНС, так и ЭКСО. Такая динамика заболеваемости ГБ отличается от картины по РФ в среднем, где уровень заболеваемости колебался за период 1999—2009 гг. от 4,8 до 5,55 с постоянным положительным трендом в динамике [7]. В то же время показатель заболеваемости других групп заболеваний увеличивался с каждым временным периодом. Так, заболеваемость ЭКСО в 1996—2000 гг. составила 2,83, в 2001—2005 гг. — 3,93, а в проспективном периоде достигла 5,92 на 100 тыс. детского населения, опередив ГБ и ОЦНС.

Среднероссийский показатель заболеваемости ЭКСО составляет 4,9 [7]. Заболеваемость злокачественными ОЦНС составила 2,32 и 2,39 соответственно в ретроспективных периодах и значительно увеличилась в последнем временном периоде — 4,82, опередив ГБ и уступая ЭКСО. Заболеваемость ОЦНС значительно превышает среднероссийскую в 2009 г. — 2,2 на 100 тыс. детского населения [7].

На рисунке 2 представлены результаты изучения временной динамики заболеваемости детей 0—14 лет ЗН путем анализа динамического ряда методом линейной регрессии, построенного на стандартизованных по европейскому стандарту годовых показателях заболеваемости детей. Для наглядного представления полученных результатов использовался полиномиальный тренд 2-й степени.

На представленном рисунке прослеживается положительный тренд, характеризующий рост заболеваемости за изучаемый период времени. Видно, что полиномиальный тренд со степенью свободы 2 имеет склонность к выраженному повышению, что отражает рост заболеваемости за изучаемый период времени. Коэффициент детерминации R^2 показывает, насколько точно соответствует вычисленное уравнение регрессии истинной тенденции динамического ряда. В данном случае при использовании аппроксимации (сглаживания) с помощью полинома 2-й степени, $R^2 = 0,67$ или 67 %. Таким образом, вероятность истинности вычисленной тенденции роста заболеваемости за изученный период времени очень высока. Корреляционный анализ также показал статистически значимую тенденцию роста заболеваемости: $r = 0,82$; $p < 0,01$.

При анализе динамики заболеваемости ЗН детей различных возрастных групп мы получили схожую картину. Результаты анализа представлены на рисунках 3—5.

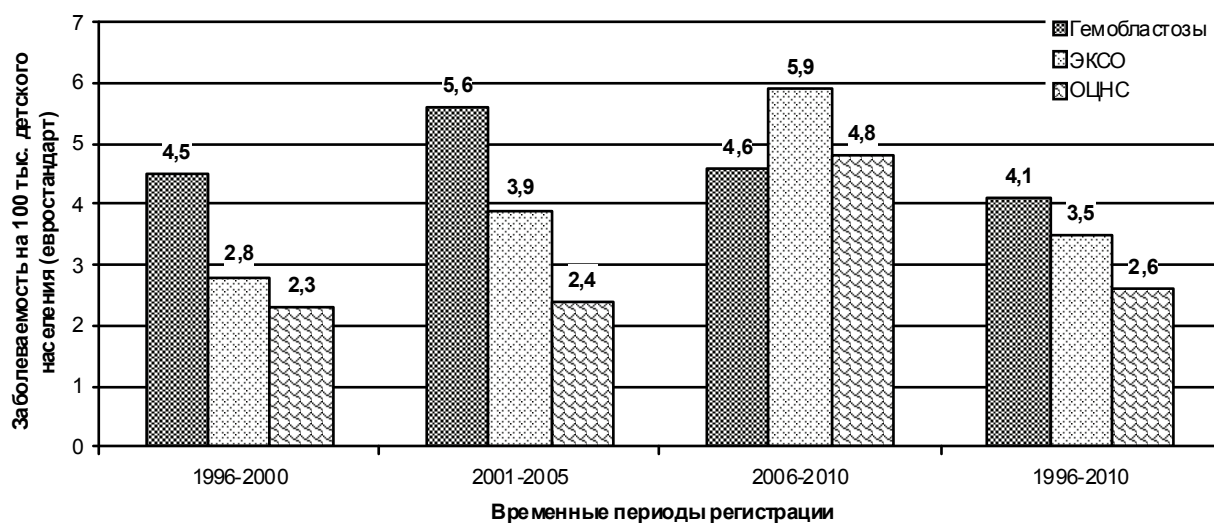


Рис. 1. Динамика изменений заболеваемости злокачественными новообразованиями детей 0—14 лет в различные периоды наблюдения.

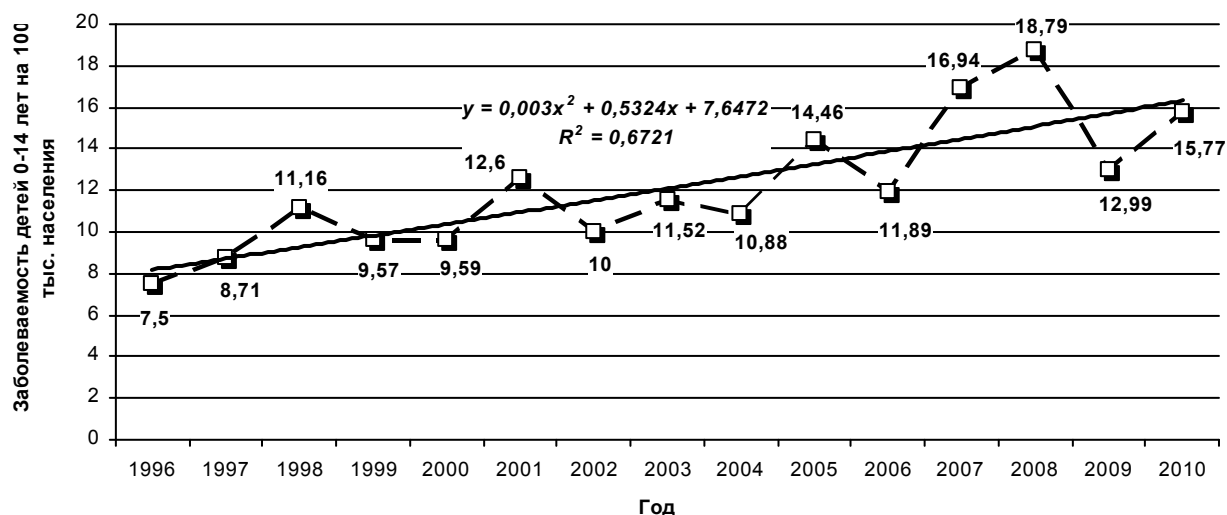


Рис. 2. Заболеваемость детей 0–14 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола, стандартизованные показатели).

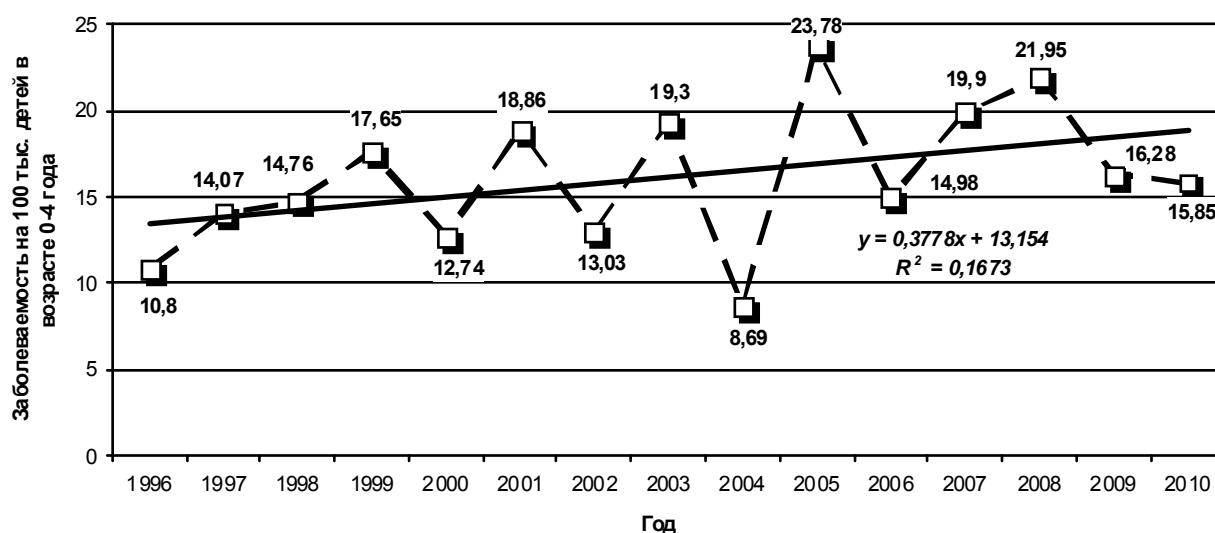


Рис. 3. Заболеваемость детей 0–4 года за период 1996–2010 гг. (оба пола).

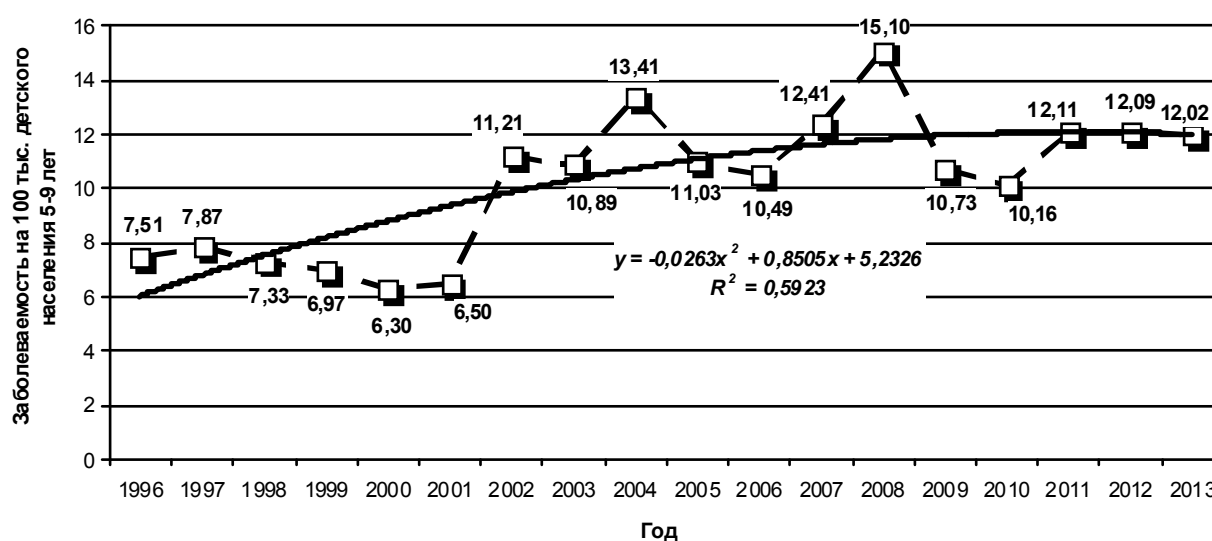


Рис. 4. Заболеваемость детей 5–9 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола).

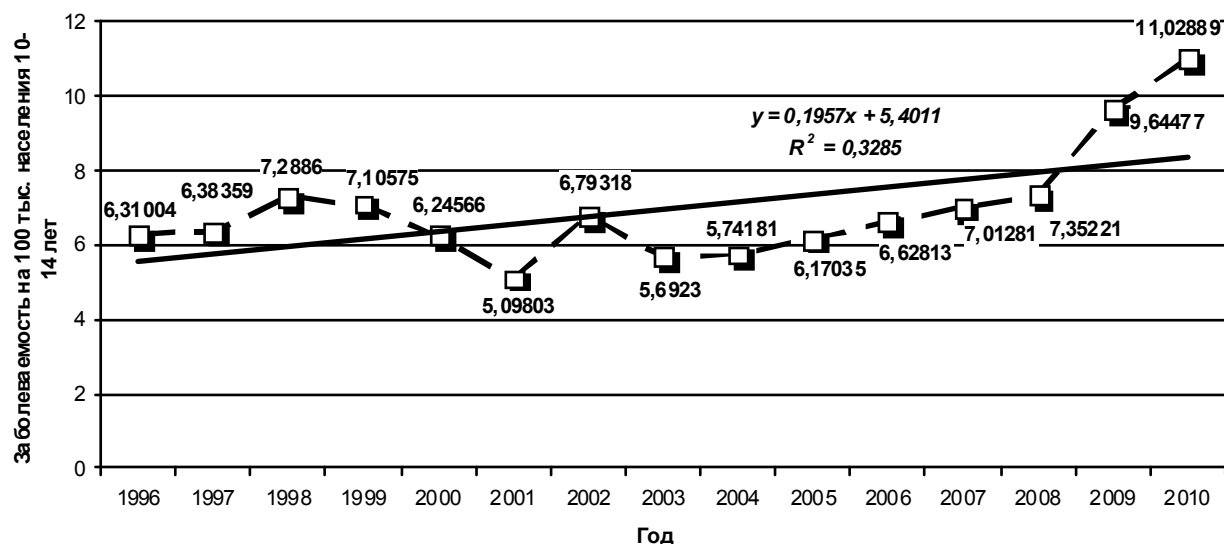


Рис. 5. Заболеваемость детей 10–14 лет за период 1996–2010 гг. (оба пола).

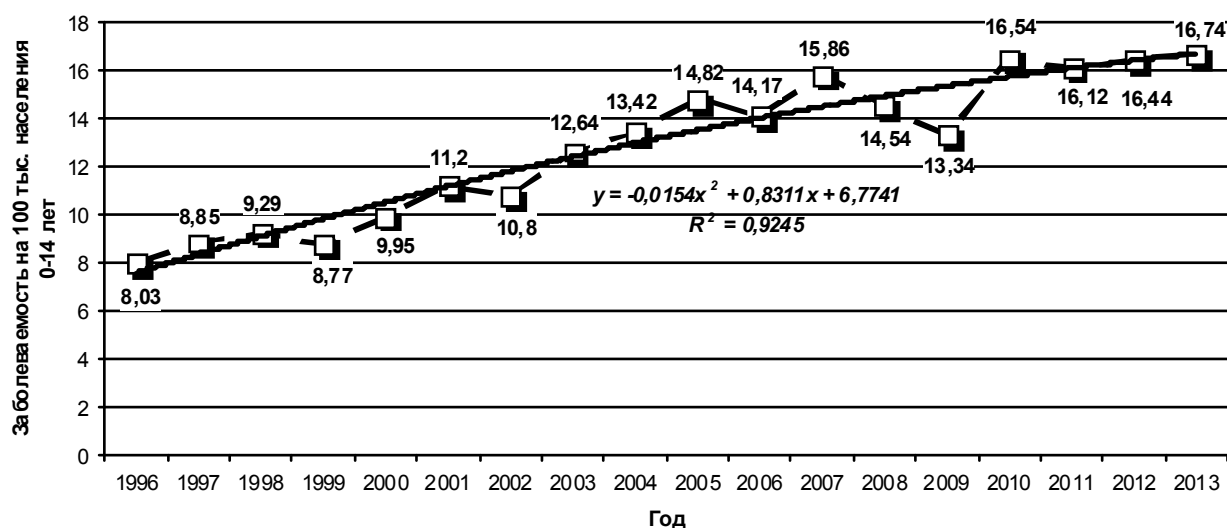


Рис. 6. Прогноз заболеваемости детей 0–14 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

Во всех возрастных группах для обоих полов мы получили положительные тренды с коэффициентом детерминации $R^2 = 0,21–0,51$, причем во всех случаях положительность направленности трендам придает рост заболеваемости в проспективном периоде, в то время как в ретроспективных периодах наблюдения отмечался умеренный рост показателей заболеваемости. Корреляционный анализ показал отсутствие достоверного роста заболеваемости во всех возрастных группах: 0–4 года – $r = 0,4, p > 0,05$; 5–9 лет – $r = 0,28, p > 0,05$; 10–14 лет – $r = 0,34, p > 0,05$.

Одной из задач нашего исследования было изучение показателей заболеваемости детей 0–14 лет ЗН в динамике и прогнозирование заболеваемости на 2011–2013 гг.

Временные ряды строились на стандартизованных по европейскому стандарту годовых показателях заболеваемости детей и обработанных методом ARIMA – модель авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего. Полиноми-

альный тренд 2-й степени использовался с целью повышения точности прогнозной модели.

На рисунке 6 представлен тренд заболеваемости с прогнозом на ближайшие три года у детей ЗК при всех ЗН. Статистический прогноз в динамике показал, что наблюдается тенденция к повышению заболеваемости ЗН у детей 0–14 лет в ЗК. При использовании аппроксимации (сглаживания) с помощью полинома 2-й степени $R^2 = 0,89$ или 89 %. Таким образом, полиномиальный тренд со степенью свободы 2 показывает, что в ближайшие три года можно ожидать значительного повышения показателей заболеваемости ЗН детей 0–14 лет обоих полов.

Прогноз заболеваемости ЗН у детей в зависимости от возрастных групп характеризуется различным прогнозом. Так, у детей младшей возрастной группы получен слабopоложительный тренд с невысокой оценкой точности полученного уравнения линейной регрессии $R^2 = 0,22$, т.е. точность прогноза можно оценить как невы-

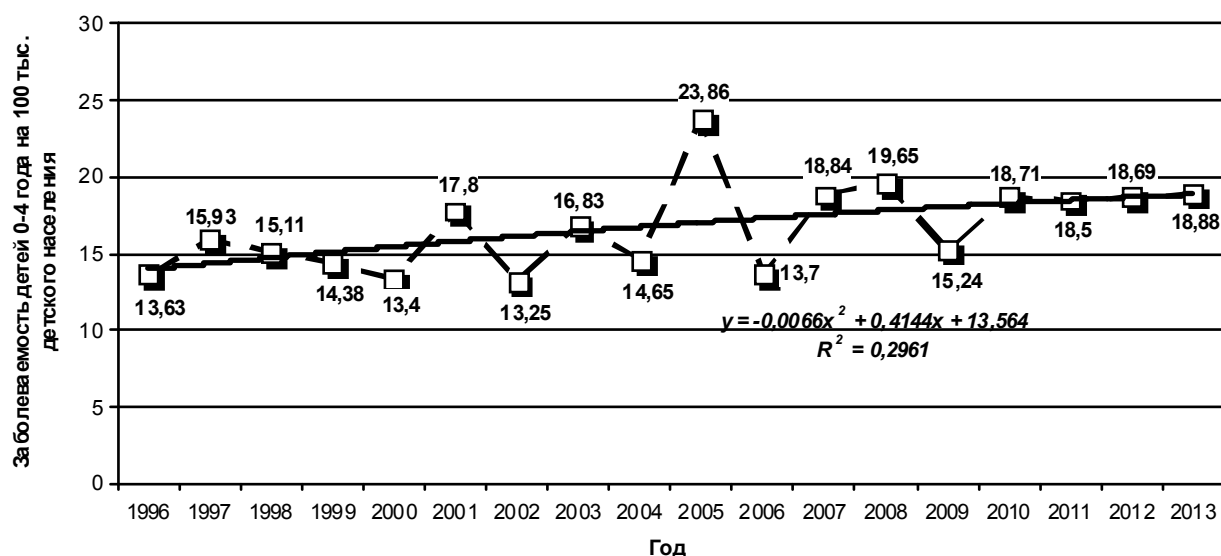


Рис. 7. Прогноз заболеваемости детей 0–4 года в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

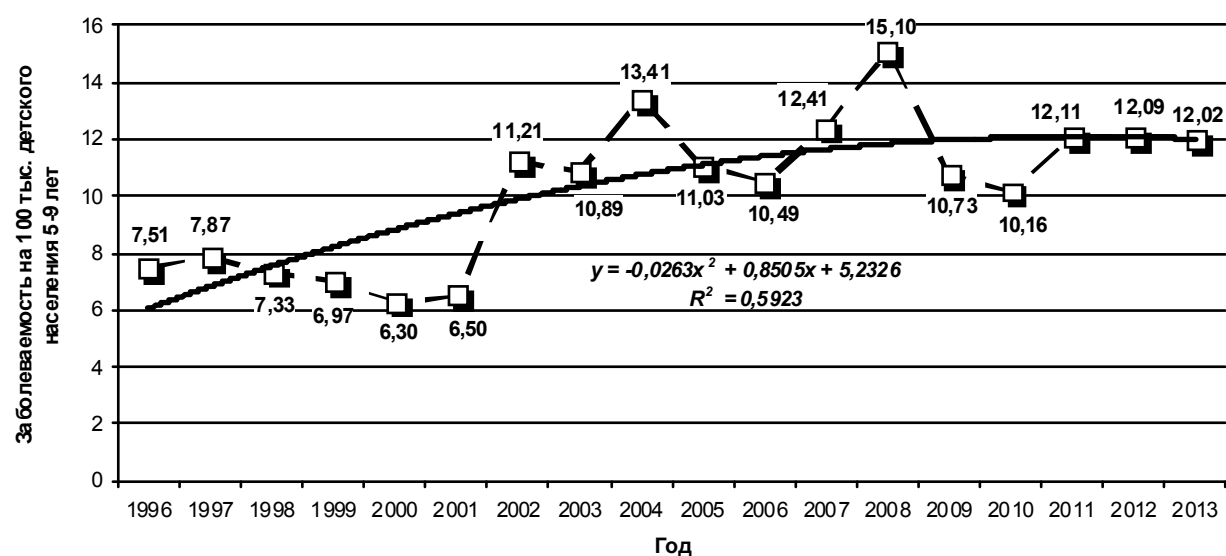


Рис. 8. Прогноз заболеваемости детей 5–9 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

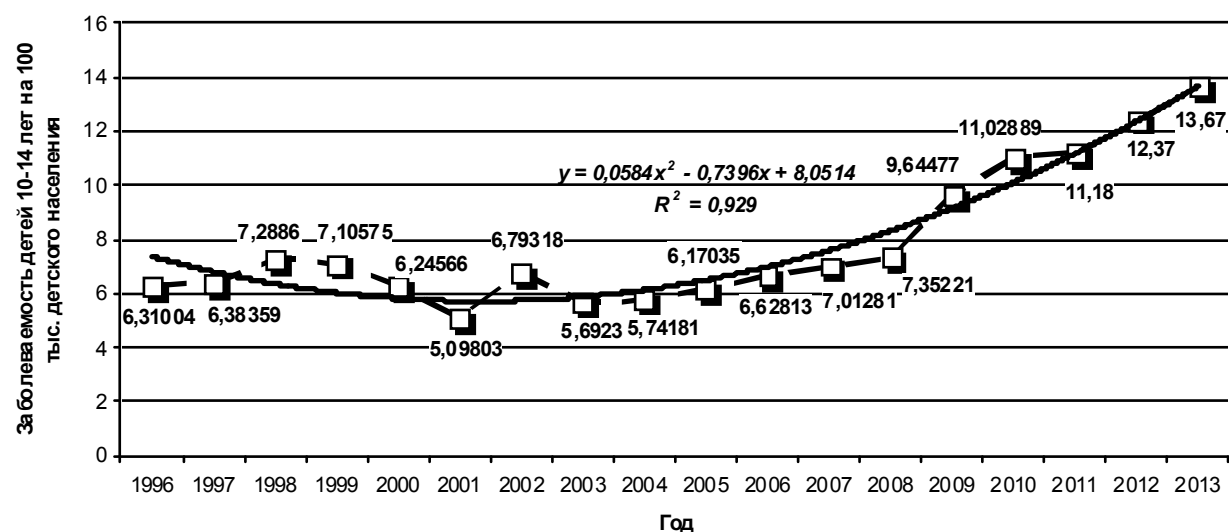


Рис. 9. Прогноз заболеваемости детей 10–14 лет в Забайкальском крае на 2011–2013 гг. (оба пола).

сокую. В средней возрастной группе тренд на период 2011–2013 гг. практически горизонтальный с достаточно высокой оценкой точности прогноза – $R^2 = 0,54$. Наиболее выраженный рост заболеваемости ЗН прогнозируется у детей старшей возрастной группы (10–14 лет). Тренд в этой группе резко положительный, с показателем $R^2 = 0,93$ (рис. 7, 8, 9). Таким образом, на основании полученных трендов по различным возрастным группам можно сделать вывод о том, что рассчитанный прогноз существенного роста заболеваемости для всей группы детей 0–14 лет обусловлен прогнозируемым ростом заболеваемости в одной возрастной группе – 10–14 лет. По остальным возрастным группам анализ временных рядов не показывает существенного роста в ближайшие три года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что средний стандартизованный показатель заболеваемости ЗН у детей в ЗК составил 12,16 на 100 тыс. детского населения. Данный показатель выше среднероссийского – 11,1 за 1997–2009 гг. В ретроспективном периоде наблюдения 1996–2005 гг. средний показатель – 10,6, в проспективном – 15,28. Наиболее высокий среднегодовой стандартизованный показатель заболеваемости за весь период регистрации отмечается для ГБ – 4,12 на 100 тыс. детского населения, на втором месте ЭКСО – 3,45, ОЦНС занимают третье место – 2,6. Обращает на себя внимание снижение заболеваемости ГБ в проспективном периоде, в основном за счет лейкозов. Заболеваемость ЭКСО в проспективном периоде достигла 5,92 на 100 тыс. детского населения, превысив среднегодовой показатель по РФ – 4,9. Заболеваемость злокачественными ОЦНС в последнем временном периоде – 4,82, опередив ГБ и уступая ЭКСО. Таким образом, заболеваемость ОЦНС в проспективном периоде более чем в два раза превысила среднегодовой показатель по РФ – 2,2.

В ближайшие три года можно ожидать значительного повышения показателей заболеваемости ЗН детей 0–14 лет обоих полов. Среднегодовой темп прироста заболеваемости ЗН у детей 0–14 лет составил за весь период регистрации 5,3 %, причем отмечался более выраженный рост среди девочек (6,98 %) по сравнению с 5,13 % у мальчиков. Среднегодовой темп прироста значительно выше этого показателя в РФ (1,31 %), а также в Европе и Северной Америке (0,6–1,1 % в год) [7, 12].

Сведения об авторах

Кряжева Оксана Ивановна – врач детский онколог 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)

Мацева Евгений Петрович – кандидат медицинских наук, врач детский онколог Читинского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Бишарова Галина Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор Читинского филиала ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Дурнов Л.А. Злокачественные новообразования детей: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни // Детская онкология. – 1994. – № 1. – С. 3–8.
2. Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология. – М.: Литера, 1997. – 400 с.
3. Заболеваемость и смертность детского населения Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований / В.М. Мерабишвили, С.П. Попова, О.Т. Дятченко [и др.] // Вопр. онкологии. – 1997. – № 4. – С. 385–389.
4. Кикун П.Ф. Эколого-гигиенические аспекты распространения онкологических заболеваний в Приморском крае // Гигиена и санитария. – 2007. – № 6. – С. 30–33.
5. Кряжева О.И., Мацева Е.П., Бишарова Г.И. Медико-статистические характеристики злокачественных новообразований у детей Забайкальского края // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), Ч. 1. – С. 209–215.
6. Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в детской популяции России: дескриптивный анализ заболеваемости // Рос. педиатр, журн. – 1998. – № 3. – С. 67–73.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. – 196 с.
8. Childhood cancer in Iceland 1981–2006 / T. Oskarsson, O.G. Jonsson, J.R. Kristinsson [et al.] // Laeknabladid. – 2010. – N 96 (1). – P. 21–26.
9. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004 / B. Lacour, A. Guyot-Goubin, S. Guissou [et al.] // Eur. J. Cancer Prev. – 2010. – N 19 (3). – P. 173–181.
10. International classification of childhood cancer; 3rd ed. / E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, B. Lacour, P. Kaatsch // Cancer. – 2005. – N 103. – P. 1457–1467.
11. International incidence of childhood cancer / D.M. Parkin, E. Kramarova, G.J. Draper [et al.] // IARC Scientific Publication No. 144. – Lyon: IARC, 1998.
12. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer // Cancer Treat Rev. – 2010. – N 36 (4). – P. 277–285.
13. Trends in childhood cancer incidence and mortality in urban Shanghai, 1973–2005 / P.P. Bao, Y. Zheng, K. Gu [et al.] // Pediatr Blood Cancer. – 2010. – N 54 (7). – P. 1009–1013.
14. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983–2006 / P.D. Baade, D.R. Youlten, P.C. Valery [et al.] // Br. J. Cancer. – 2010. – N 102 (3). – P. 620–626.

О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина, Н.В. Попова

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ (ОБЪЕКТИВНЫЕ И СУБЪЕКТИВНЫЕ ТРУДНОСТИ)**ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
МУЗ «Городская клиническая больница № 8» (Иркутск)**

На современном этапе диагностика урогенитального туберкулеза продолжает оставаться одной из нерешенных задач в репродуктивной медицине и фтизиатрии. В статье отражены основные методы диагностики урогенитального туберкулеза в аспекте трубноперитонеального бесплодия у женщин. Для организации раннего и своевременного выявления больных туберкулезом женских половых органов необходимо взаимодействие фтизиатров и гинекологов.

Ключевые слова: туберкулез, мочеполовой, диагностика, трубноперитонеальное бесплодие

FEATURES OF DIAGNOSIS OF UROGENITAL TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

O.Ya. Leshchenko, L.V. Suturina, N.V. Popova

**Scientific Center of Family health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk
City Clinical Hospital № 8, Irkutsk**

Diagnosis of urogenital tuberculosis presents great difficulties. The article shows the main methods of diagnosing disease in modern conditions. For the early and timely detection of tuberculosis of female genital mutilation it is necessary to restore the interaction of TB doctors and gynecologists.

Key words: tuberculosis, urogenital, diagnostics

Туберкулез женских половых органов является редким заболеванием и встречается в 3,2–3,5 случая на 100 тыс. населения [20, 36]. Несмотря на то, что распространенность заболевания не превышает в популяции 1 %, мочеполовой туберкулез занимает ведущее место в структуре внелегочных форм [16, 17, 29, 39]. В то же время, истинную распространенность урогенитального туберкулеза установить практически невозможно, поскольку прижизненная диагностика остается невысокой (6,5 %) в сравнении с патологоанатомическими исследованиями [12, 19].

Туберкулез женских половых органов манифестирует в молодом возрасте в период первичной гематогенной диссеминации туберкулеза [3, 9] и может скрываться под маской сальпингоофорита, кист яичников, внематочной беременности, бесплодия, маточных кровотечений, дисфункции яичников и т.д. [4, 5, 8, 22, 38]. Протекая латентно, инфекционный процесс вовремя не диагностируется. Клинические проявления генитального туберкулеза чаще совпадают с началом половой жизни. Период от начала заболевания до установления правильного диагноза нередко достигает 5–20 лет. При этом пациентки долгие годы могут иметь только одну жалобу — бесплодие. Воспалительные заболевания генитального тракта у женщин требуют тщательного диагностического обследования, так как доля диагностических ошибок при этой патологии чрезвычайно высока. Особенно часто это наблюдается при туберкулезном поражении внутренних половых органов, встречающееся в 3–25 % среди женщин, страдающих бесплодием [36, 26].

Актуальность современной диагностики туберкулеза женских гениталий определяется несоответствием объективного увеличения распространенности легочного туберкулеза и субъективной низкой распространенностью урогенитального туберкулеза (УГТ), связанным со сложностью его выявления и результатами лечения. Также объективен факт увеличения распространенности трубноперитонеального бесплодия у женщин, причиной которого зачастую является генитальный туберкулез. Из-за отсутствия скрининговых диагностических тестов УГТ выявляют на поздних стадиях при необратимых анатомических изменениях мочеполовых органов [21, 22, 28, 27].

Диагностика туберкулеза женских половых органов представляет значительные трудности в связи с отсутствием патогномоничных симптомов и наличием стертой клинической симптоматики. Поэтому целесообразно и рационально начинать диагностику УГТ в амбулаторных условиях [21, 23, 24, 32].

Обследование и ведение пациентов в общей лечебной сети, независимо от нозологического диагноза и специальности лечащего врача, определяются следующими нормативными документами: Постановление РФ от 1 декабря 2004 г. № 715, Приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», Постановление Минздрава России и Главного государственного врача РФ № 62 от 22 апреля 2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил «Профилактика туберкулеза» СП 3.1.1295-03, Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 г.

№ 892 «О реализации ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации». В зарубежных странах приоритет принадлежит амбулаторному методу выявления туберкулеза. В России, в основном, это функция, возложена на фтизиатров.

На 1-м этапе проводится первичное обследование больных: анализ жалоб, данных фтизиатрического и гинекологического анамнеза. Выделяют следующие группы риска, требующие углубленного обследования и консультации фтизиатра [22, 23]:

- все женщины, репродуктивного возраста с туберкулезом любой локализации;
- женщины, инфицированные в раннем детстве;
- первичное или вторичное бесплодие, не поддающееся медикаментозной терапии;
- хронические воспалительные заболевания с частыми обострениями;
- половой инфантилизм;
- нарушения менструального цикла, не поддающееся медикаментозной терапии;
- первичный или повторный выкидыш неясного генеза;
- Внематочная беременность;
- женщины с подозрением на аденомиоз, с миомой матки больших размеров, особенно молодого возраста; с опухолевидными заболеваниями в области придатков, особенно малоподвижными при пальпации.

Затем проводится дальнейшее клиническое и специальное гинекологическое обследование (общий и бимануальный осмотр, кольпоскопия, исследование крови, мочи, рентгенография органов грудной клетки, гистеросальпингография, бактериологическое исследование отделяемого половых путей) [2, 5, 6, 8, 33].

При гинекологическом осмотре следует обратить внимание на состояние слизистой оболочки влагалища и шейки матки, наличие просовидных высыпаний, гиперемии, рубцовых изменений в области наружного зева. Матка может быть незначительно смещена в сторону, фиксирована спайками, ограничена в подвижности. Образования в области придатков матки обычно малобользненные.

Ультразвуковое исследование органов малого таза. Интерпретация данных полученных этим методом затруднена, поскольку нет патогномоничных эхографических признаков, и может проводиться специалистом в области генитального туберкулеза [20, 22, 26].

Рентгенологическое исследование не потеряло своей актуальности [26, 42, 46]. С одной стороны методика гистеросальпингографии технически очень проста и является ведущим методом для диагностики туберкулеза гениталий, с другой стороны — она позволяет выявить только грубые анатомические изменения. Для генитального туберкулеза характерны следующие рентгенологические признаки [1, 8, 20, 30]:

- частичная или полная облитерация полости матки;

- четкообразные, ригидные, с дивертикулами маточные трубы;
- облитерация маточных труб (дистальные отделы в виде клюшек или курительных трубок);
- контрастные тени и петрификаты в области малого таза и в проекции паховых лимфоузлов.

Ценным методом диагностики генитального туберкулеза является лапароскопия. Специфические изменения органов малого таза, выявляемые в ходе лапароскопии: спаечный процесс, наличие туберкулезных бугорков на висцеральной брюшине, покрывающей матку, трубы, казеозные очаги в сочетании с воспалительными изменениями придатков [5, 28, 30, 50]. Кроме того, при лапароскопии возможно взятие материала для бактериологического и гистологического исследования, а также при необходимости проведение хирургической коррекции: лизиса спаек, восстановления проходимости маточных труб и др. Иногда из-за выраженного спаечного процесса осмотреть органы малого таза при лапароскопии бывает невозможно. Данные, полученные при лапароскопии, дополняют результаты рентгенологического исследования, позволяют уточнить анатомические изменения внутренних половых органов и лимфатических узлов брыжейки. Применение лапароскопии целесообразно на завершающем этапе обследования.

К дополнительным методам обследования относят морфологическое исследование [5, 28, 30]. Гистологическое исследование тканей, полученных при раздельном диагностическом выскабливании (лучше проводить за 2–3 дня до менструации), показывает признаки туберкулезного поражения — периваскулярные инфильтраты, туберкулезные бугорки с признаками фиброза или казеозного распада. Применяют также цитологический метод исследования аспирата из полости матки, мазков с шейки матки, выявляющий специфические для туберкулеза гигантские клетки Лангханса. Морфологическое подтверждение диагноза туберкулеза внутренних половых органов возможно только при гистологическом исследовании органов, удаленных во время операции или ткани эндометрия, полученной при диагностическом выскабливании.

Лабораторные методы

Обнаружение возбудителя начинается с наиболее простых и быстрых бактериоскопических методов с использованием светового микроскопа с окраской по Циль — Нильсену и люминесцентного микроскопа с окраской флюорохромами. Преимущество бактериоскопии — быстрота получения результата. Однако возможности ее ограничены из — за низкой чувствительности [7, 14, 31, 34.]. Этот метод является наиболее экономичным и рекомендован ВОЗ в качестве основного для выявления заразных больных с легочными формами. В случаях внелегочных форм туберкулеза этот метод практически не информативен. Под влиянием антибактериальных препаратов, в первую очередь противотуберкулезных, как морфологические, так и физико-химические свойства палочек Коха изменяются. При этом кислотоустойчивость микобак-

терий туберкулеза снижается, они укорачиваются, становятся похожими на коккобациллы и поэтому при окраске по Циллю — Нильсену не окрашиваются и не определяются [31].

В настоящее время в некоторых лечебных учреждениях внедрена система *лазерно-флуоресцентной* диагностики и мониторинга туберкулеза «Спектролюкс МБ». Метод эффективен для выявления различных форм туберкулеза, в том числе на ранних стадиях, предназначен вести коррекцию лечения в режиме реального времени [15]. К недостаткам метода люминесцентной микроскопии относится сравнительно высокая стоимость полной микроскопической установки и ее эксплуатации, работа с оптическим оборудованием и уход за ним требуют специальных технических навыков [11, 20].

Разработан метод *наноиммунофлуоресценции*, предназначенный для быстрого выявления туберкулезных бактерий в патологическом материале и культурах с применением силиконовых наночастиц с ковалентно-иммобилизованным протеином А. Данный метод в России не применяется [41].

Золотым стандартом выявления микобактерий признаны *культуральные исследования*. В Российской Федерации подтверждение диагноза для всех случаев туберкулеза, так же как и контроль эффективности лечения (ежемесячно), осуществляется микробиологическим методом и регламентируется Приказом № 109.

Для исследования используют выделения из половых путей, менструальную кровь, соскобы эндометрия или смывы из полости матки, содержащее воспалительных очагов и т.д. Посев материала производят на специальные искусственные питательные яичные среды: Левенштейна — Йенсена, среду Финна II, Мордовского, главными ростовыми компонентами которых, являются L-аспарагин и глутамат натрия, которые имеют исключительную ростовую ценность для микобактерий туберкулеза. Посевы осуществляются не менее 3 раз. Кроме того, это достаточно длительная (около 1 месяца) и дорогая процедура из-за медленного роста культивированных микобактерий [11, 14, 34].

Перед посевом диагностический материал подвергают деконтаминации, основной целью которой, является удаление нетуберкулезной микрофлоры. Идеальный деконтаминант должен убивать всю нетуберкулезную микрофлору, полностью сохраняя жизнеспособность микобактерий туберкулезного комплекса. К сожалению, идеального деконтаминанта не существует: убивая нетуберкулезные микроорганизмы, любой из известных деконтаминантов уничтожает и часть популяции туберкулезных микобактерий. Поэтому необходимо строгое соблюдение методов пробоподготовки и постоянный мониторинг ее эффективности по доле проростов среди посевов диагностического материала.

В настоящее время для сокращения сроков выращивания микобактерий туберкулеза и ускоренного определения лекарственной устойчивости

применяются методы с использованием жидких питательных сред и автоматизированных систем: BACTEC460 (Becton Dickinson), BACTEC — MGIT 960 (Becton Dickinson), BACTEC9000 MB (Becton Dickinson), MB/BacT/Alert 3D (BIOMerieux), VersaTREK [5, 11, 20, 31]. Однако широкое применение культурального метода с использованием автоматизированных систем может быть затруднено из-за дорогостоящего оборудования и питательных сред. Трудности, связанные с организацией в лаборатории ускоренной диагностики туберкулеза нередко возникают из-за недостаточного финансирования.

Следует отметить, что информативность бактериологического метода при генитальном туберкулезе очень низка (в пределах 6 — 13,5 %) [5, 33, 20, 21]. Низкая разрешающая способность определяется тем, что в последние годы значительно изменилась морфология возбудителя, появились формы, не дающие роста на обычных питательных средах, персистирующие микобактерии туберкулеза преобразуются в L-формы, которые на питательных средах не дают роста. Кроме того, для генитального туберкулеза характерна олигобациллярность. Последнее обусловлено многими факторами, в том числе длительной антибактериальной терапией, незначительным числом микобактерий в исследуемом материале, анаэробными условиями во внутренних половых органах женщины, что существенно снижает жизнеспособность микобактерий туберкулеза, затруднениями, возникающими при получении материала и с отсутствием дренирующей системы в придатках матки, где чаще локализуется процесс [7, 20, 34].

Серологические методы отличаются большим разнообразием. Традиционные тесты, основанные на реакциях гемагглютинации, торможении гемагглютинации, фиксации комплемента и некоторые другие, относительно просты в постановке, недороги, имеют небольшое время проведения анализа (от 1 часа до суток), нуждаются в минимуме оборудования. Однако эффективная диагностика туберкулеза с помощью этого метода возможна только при комбинированном совместном использовании сразу нескольких тестов, например, РНГА + РПК + РПГ.

Результаты анализа при постановке традиционных серологических методов довольно плохо поддаются инструментальному учету. Поэтому к их недостаткам можно добавить известный субъективизм визуальной оценки и, следовательно, не слишком хорошую воспроизводимость результатов теста в «серой зоне» при невысоких титрах антител к антигенам микобактерий [14, 18, 20, 31].

Современными методами серодиагностики туберкулеза, получившим в последнее время достаточно широкое применение, являются *иммунохроматография* и *dot-блоттинг* [18, 20, 31, 37, 40, 44, 47, 48].

К иммунохроматографическим диагностикам относится выпускаемый в Австрии набор «ТВ-Check-1». Постановка анализа в данной

тест-системе не вызывает особых затруднений у лаборанта и позволяет получить результат тестирования за 25 — 35 минут. К недостаткам теста можно отнести высокую стоимость анализа и серьезную зависимость оценки результата от оператора при невысоком титре специфических антител (т.е. в «серой зоне»). Примером тест-системы, в которой используется дот-блоттинг, может служить набор «MycDot», выпускаемый фирмой «DynaGene». Постановка анализа с применением данного набора сложнее, чем тестирование образцов в тест-системе «ТВ-Check-1». Однако при его использовании за счет положительных и отрицательных контролей достигается большая точность визуальной оценки результата, а стоимость анализа несколько меньше, чем в тест-системе «ТВ-Check-1».

Среди современных методов серодиагностики туберкулеза наибольшее распространение в России получили *иммуноферментный и радиоиммунный анализы (ИФА и РИА)*. При их использовании, как правило, применяется инструментальный учет и автоматическая (компьютерная) обработка результатов анализа, что позволяет исключить субъективную оценку. Для тест-систем, в которых используются принципы ИФА и РИА, характерны высокие технический уровень, степень стандартизации и воспроизводимость результатов анализа. Они удобны в работе и позволяют проводить одновременное тестирование большого количества проб, т.е. проводить скрининг.

Интенсивное развитие метода ИФА в последние 10 — 15 лет привело к тому, что иммуноферментные тест-системы по своим характеристикам, и в первую очередь по чувствительности, стали сравнимыми с радиоиммунными тестами. Проведение ИФА, в отличие от РИА, не требует оборудованных для работы с радиоактивностью помещений, высокой квалификации персонала и дорогостоящего оборудования, кроме того, стоимость анализа значительно ниже.

В новой тест-системе «Вектор-Бест» для иммуноферментной серодиагностики туберкулеза используется комплекс наиболее иммуногенных антигенов в расчете на более универсальную чувствительность по отношению к различным формам туберкулеза, поскольку у каждого больного при возникновении активной формы туберкулеза вырабатывается свой собственный, индивидуальный спектр антител. Так, тест-система должна выявлять специфические антитела, принадлежащие ко всем классам иммуноглобулинов. Большинство тест-систем рассчитано на определение только иммуноглобулинов класса G, поскольку считается, что IgM-антитела присутствуют в крови только в начале заболевания и, в основном, при неактивном туберкулезе, а при развитии активного процесса уже исчезают. Антитела класса IgA могут определяться при туберкулезе как в крови (сывороточный IgA), так и в секретах, моче, мокроте (секреторный IgA). Часто в диагностической практике происходит недооценка этого факта. Установлено, что уровень специфических IgA при туберкулезе подвержен

значительным колебаниям, однако это относится в основном к секреторному IgA. В ряде опубликованных в последнее время работ сообщалось об увеличении чувствительности серологического анализа на туберкулез (на 10 — 20 %) при одновременном определении IgG и сывороточных IgA. По предварительным данным, полученным сотрудниками фирмы «Вектор-Бест», дополнительное к IgG определение специфических антител IgA и IgM увеличивает чувствительность ИФА-теста в среднем на 40 % без снижения специфичности [30].

Идеальных тест-систем не существует [18, 20, 31, 37, 40, 43, 44, 47, 48]. При использовании современных иммуноферментных диагностикомов на туберкулез проблемы, связанные с недостаточной специфичностью, возникают достаточно редко. Однако их чувствительность, как правило, не удовлетворяет практических врачей. Дело в том, что антитела к микобактериям в том или ином количестве присутствуют в крови не только больных, но и здоровых инфицированных людей. В сыворотке крови больных титры антител могут иногда достигать очень больших величин, однако этот показатель слишком неявно (неопределенно) связан с давностью инфицирования или тяжестью заболевания. В большей степени он зависит от особенностей течения болезни и состоянием иммунной системы пациента. Титры антител у людей с неактивным туберкулезом обычно все-таки существенно ниже, чем у больных, и это дает возможность при соблюдении определенных правил вывести некий дискриминационный уровень, при преодолении которого можно говорить о высокой вероятности активного туберкулеза. Вариабельность антигенной структуры туберкулезных микобактерий на разных стадиях инфекционного процесса, наличие у него большого количества антигенов, вариабельная иммуногенность последних служат объективными причинами того, что до настоящего времени не разработано ни одного серологического теста, обладающего настолько высокой чувствительностью, чтобы им можно было бы заменить применяемые в настоящее время методы диагностики туберкулеза. Однако исследования в данном направлении активно ведутся во многих научных центрах мира.

Скрининговые обследования — это только начальный этап в диагностике туберкулеза. Включение иммунологических тестов в комплексное обследование пациенток позволит улучшить диагностику туберкулеза гениталий у женщин репродуктивного возраста и будет способствовать своевременному решению проблемы деторождения у данных пациенток. Таким образом, серологическая диагностика туберкулеза, кажется, в будущем весьма перспективна [49].

Развитие молекулярной биологии позволило значительно повысить эффективность обнаружения микобактерий. Базовым методом молекулярно — генетических исследований является *полимеразная цепная реакция (ПЦР)*, направленная на выявление ДНК микобактерий в диагностическом материале [10, 13, 20, 31, 45, 47].

Молекулярно-генетический метод позволяет в течение 3–4 дней обнаружить микобактерии туберкулеза в любом патологическом материале: менструальная кровь, соскоб эндометрия, операционный материал. Он дает 100 % верификацию при микобактериях туберкулеза и L-формах. Однако материал для исследования может содержать ингибиторы ПЦР, что приводит к ложноотрицательным результатам.

Полимеразная цепная реакция, внедряемая для диагностики туберкулеза в последние годы, показала высокую специфичность (99,8 %) и чувствительность (более 85 %) в лабораторных испытаниях. Положительные ответы ПЦР при отрицательных результатах посевов патологического материала отмечаются у 55 % лиц, подвергавшихся бытовым контактам с *M. tuberculosis*, и у 80 % лиц, у которых туберкулез протекал без рентгенографических проявлений. Однако при применении этого метода в клинике и специфичность и чувствительность оказались значительно ниже. Это объясняется высокими требованиями к условиям проведения анализа, исключаящими перекрестный перенос фрагментов молекул ДНК (РНК); сложностями, связанными с экстракцией ДНК (РНК) из инфекционного материала, а также необходимостью обеспечить высокий уровень подготовки персонала. В рядовых клинических лабораториях добиться выполнения всех требований к осуществлению метода удастся не всегда. Кроме того, с учетом вышеперечисленных требований стоимость аппаратуры и тест-наборов делает этот метод дорогостоящим. В настоящее время он не нашел широкого распространения и ни в одной стране не стал альтернативой микробиологическим методам. Этот метод применяется как дополнительный.

При диагностике внелегочных форм туберкулеза у клиницистов нередко возникает вопрос о возможности выявления возбудителя при исследовании методом ПЦР образцов крови. Литературные данные свидетельствуют, что выявление ДНК микобактерий туберкулеза из образцов крови возможно только при далеко зашедших формах ВИЧ-инфекции. Обнаруживали ДНК микобактерий туберкулеза лишь при генерализованном процессе у пациентов с трансплантированной почкой и иммунодепрессиями [20].

Сложной проблемой является выделение ДНК микобактерий из биоптатов. При исследовании с помощью ПЦР биопсии эндометрия, эндометриальных аспиратов и образцов жидкости из Дугласова пространства у 56 % пациенток, обследованных лапароскопически с подозрением на туберкулез, были получены положительные результаты. [20].

В Индустриальном исследовательском институте (г. Чита, Япония) разработан комбинированный ПЦР-иммунохроматографический метод диагностики. При исследовании в нем и реакции амплификации 138 проб мокроты, взятых от больных туберкулезом и здоровых людей, установили, что новый тест высокоспецифичен, но недостаточно чувствителен [47].

Туберкулинодиагностика — совокупность диагностических тестов для определения специфической сенсibilизации организма к микобактериям туберкулеза с использованием туберкулина — автоклавированного фильтрата культур микобактерий туберкулеза. Туберкулин относят к неполным антигенам — гаптенам, который не способен вызывать заболевание или развитие иммунитета к нему, но вызывает специфическую ответную реакцию, относящуюся к аллергии замедленного типа. При этом туберкулин обладает высокой специфичностью, действуя даже в очень больших разведениях [20].

Внутрикожное введение туберкулина получило название реакции Манту. Реакция Манту указывает только на инфицированность организма туберкулезом. Судить же о заболеваемости по результатам этих реакций не представляется возможным. На основании показаний данного метода инфекцию туберкулезных микобактерий нередко путают с поствакцинальным иммунным статусом и инфекциями нетуберкулезных микобактерий. Кожный тест имеет и ряд других отрицательных сторон, в т.ч. его показания зависят от дозировки туберкулина, вариабельности индивидуальной чувствительности к последнему, необходимостью пациента дважды посещать врача для постановки теста и учета его результатов. Это не означает, что от этого теста необходимо отказаться. Проведение данного исследования могут ориентировать врача в отношении дальнейшей тактики [3, 10, 12, 20, 21, 22, 27].

В связи с высокой потребностью здравоохранения в точной диагностике, в Российской Федерации разработан «Диаскинтест» — аллерген туберкулезный рекомбинантный, содержащий два антигена CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ, что делает данный препарат высокоспецифичным для туберкулезной инфекции [25]. В настоящее время «Диаскинтест» прошел испытания и внедрен в практическое здравоохранение как препарат для индивидуальной алергодиагностики.

Зарубежным аналогом диаскинтеста является тест *in vitro* QuantiFERON (квантифероновый тест), основанный на изменении продукции гамма-интерферона в ответ на стимуляцию лимфоцитов специфическими антигенами CFP-10 и ESAT-6 [43]. Эти антигены экспрессируют *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, но они отсутствуют у вакцинного штамма БЦЖ и большей части нетуберкулезных микобактерий, включая *M. avium*, *M. intracellulare*. Таким образом, достигается высокая специфичность показаний теста, которая составляет 98,1 %. Тем не менее, до того, как начать его широкое применение необходимо установить сроки сенсibilизации иммунной системы людей разного возраста антигенами ESAT-6 и CFP-10 при туберкулезе. В большинстве зарубежных стран квантифероновый тест считается «золотым стандартом» диагностики латентной инфекции, однако в Иркутской области он еще не применялся.

Таким образом, для эффективной диагностики туберкулеза половых органов у женщин необходимо комплексное применение всех современных методов исследования — клинических, лабораторных, рентгенологических, а также проведения туберкулиновых проб. В случае отсутствия гистологического и бактериологического подтверждения, диагноз устанавливают по совокупности результатов клинического обследования. Ведущую роль при этом играет рентгенологическое исследование. Для организации раннего и своевременного выявления больных туберкулезом женских половых органов необходимо восстановление взаимодействия врачей гинекологов, занимающихся проблемой бесплодия и фтизиатров. Актуальной проблемой в репродуктивной медицине является разработка и внедрение амбулаторного обследования пациенток с подозрением на туберкулез половых органов, а также с тубероперитонеальным бесплодием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова М.М. Атлас гистеросальпингографии. — М., 1963. — 125 с.
2. Богадельникова И.В., Сагалович В.Я., Приймак А.А., Перельман М.И. Стационарная и амбулаторная антибактериальная терапия при впервые выявленном туберкулезе легких // Туб. и экол. — 1996. — № 4. — С. 11 — 13.
3. Васильев А.В. Внелегочный туберкулез. — СПб.: Фолиант, 2000. — 568 с.
4. Васин В. А., Добин В.Л., Виноградов И.Ю. и др. Туберкулезное поражение внутренних половых органов у женщины 70 лет // Лечащий врач. — № 8. — 1999.
5. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Гинекология / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 432 с.
7. Долгушина Л.М. Метод. рекомендации. — М., 1987. — 15 с.
8. Колачевская Е.Н. Туберкулез наружно-половых органов. — М.: Медицина, 1975.
9. Кошечкин В.А., Иванова З.А. Туберкулез. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 304.
10. Крайненко Е.В. Современные аспекты туберкулеза женских половых органов (эпидемиология, клиника, диагностика): дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 172 с.
11. Культуральные методы диагностики туберкулеза. Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы. — М. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. — 208 с.
12. Макаров О.В., Стаханов В.А. Комплексный метод обследования и ведения больных туберкулезом органов дыхания во время беременности, родов и послеродовом периоде (пособие для врачей). — М., 2003.
13. Медведев В.И., Волобуева Е.М. ПЦР диагностика туберкулеза // www.pubmed.
14. Микробиологические методы диагностики туберкулеза: Эпидемиология туберкулеза. Характеристика возбудителя туберкулеза. Лабораторные методы диагностики туберкулеза: Теоретическое учебное пособие для проведения курсов обучения: «Выявление туберкулеза методом микроскопии», «Культуральные методы диагностики туберкулеза». — М. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. — 40 с.
15. Мордык А.В., Клинышкова Т.В., Плеханова М.А., Яковлева А.А. Совершенствование диагностики генитального туберкулеза у женщин репродуктивного возраста (Омск, Омская государственная медицинская академия, Клинический противотуберкулезный диспансер № 4) // www.pubmed.
16. Нерсисян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочевого туберкулеза: дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 38 с.
17. Нерсисян А.А., Меркурьева Я.А., Корнилова З.Х. Клиника, диагностика и лечение мочевого туберкулеза // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 9. — С. 5 — 15.
18. Новая тест-система для серодиагностики туберкулеза / С.С. Решетников, С.Е. Гладкова, В.И. Офицеров <http://il.ks.ua/index.html>
19. Омарова Х.М. Родовспоможение у больных туберкулезом женщин: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Махачкала, 2000. — 22 с.
20. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 512.
21. Перельман М.И., Корякин В.А., Богадельникова Н.В. Фтизиатрия. — М.: Медицина, 2004. — 520 с.
22. Подзолкова Н.М., Кузнецова И.В., Глазкова О.Л. Клиническая гинекология: учебное пособие. — М.: ООО «МИА», 2009. — 616 с.
23. Постановление Минздрава России и Главного государственного врача РФ № 62 от 22 апреля 2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил «Профилактика туберкулеза» СП 3.1.1295-03.
24. Приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
25. Приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29.10.2009.
26. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям. — М.: МИА, 2007. — 516 с.
27. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М. Репина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. — 544 с.
28. Руководство по амбулаторной помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 585 — 589.
29. Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Структура туберкулеза внелегочных локализаций по материалам Городской туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга и проблемы оказания медицинской помощи // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2007. — № 7. — С. 12 — 15.

30. Серов В.Н., Звенигородский И.Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 139 с.
31. Современные подходы к лабораторной диагностике туберкулеза. — [http:// www.hemltd.ru/publications](http://www.hemltd.ru/publications)
32. Хоменко А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России. — www.rmj.ru
33. Хохалина А.Ф. Пути совершенствования противотуберкулезных мероприятий в Таджикской ССР. — Душанбе, 1986. — С. 63–64.
34. Черноусова Л.Н. Современные тенденции и возможности микробиологической диагностики туберкулеза. — www.rmj.ru
35. Черноусова Л.Н., Ларионова Е.Е., Севастьянова Э.В., Голышевская В.И. Роль ПЦР-анализа в комплексных бактериологических анализах во фтизиатрии // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 3. — С. 58–60.
36. Akbulut S., Arikanoglu Z., Basbug M. Tubercular tuboovarian cystic mass mimicking acute appendicitis: a case report // J. Med. Case Reports. — 2011 Aug. — Vol. 10, N 5. — P. 363.
37. Chakraborty N., Bhattacharyya S., De C., Mukherjee A., Sarkar R.N. et al. A rapid immunochromatographic assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis antigens in pulmonary samples from HIV seropositive patients and its comparison with conventional methods // J. Microbiol. Methods. — 2009. — Vol. 76, N 1. — P. 12–17.
38. Güngördük K., Ulker V., Sahbaz A., Ark C. et al. Postmenopausal tuberculosis endometritis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. — 2007. — 2007:27028. Epub 2007 May 8.
39. Ereira P., Airas J.G., Gallego Sahchez J.A., Larrinaga S.J. et al. Enfermedad tuberculosa avanzada del tracto urogenital // Arch. esp. urol. — 1997. — Vol. 50, N 4. — P. 396–399.
40. Imaz M.S., Schmelling I M.F., Kaempfer S. et al. Serodiagnosis of tuberculosis: specific detection of free and complex-dissociated antibodies anti-mycobacterium tuberculosis recombinant antigens // Braz. J. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 12.
41. Qin D., He X., Wang K., Zhao X.J. et al. Fluorescent Nanoparticle-Based Indirect Immunofluorescence Microscopy for Detection of Mycobacterium tuberculosis // J. Biomed. Biotechn. — 2007. — Vol. 89364. — P. 1–9.
42. Lavy J., Lev-Sagie A., Holtzer H. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproduct. Biol. — 2004. — Vol. 114, N 1. — P. 64–68.
43. Harada N. Characteristics of a diagnostic method for tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay // Kekkaku. — 2006. — Vol. 81, N 11. — P. 681–686.
44. Stavri H., Brănuș Gheorghiu M., Moldovan O., Raileanu M. et al. Rapid immunochromatographic serum assay of nontuberculous mycobacterial infections // Roum. Arch. Microbiol. Immunol. — 2005. — Vol. 64, N 1–4. — P. 42–49.
45. Suzuki T., Tanaka M., Otani S., Matsuura S. et al. New rapid detection test with a combination of polymerase chain reaction and immunochromatographic assay for Mycobacterium tuberculosis complex // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 56, N 3. — P. 275–280.
46. Simpson W.L., Beitia L.G., Mester J. // Radiographics. — 2006. — Vol. 26, N 2. — P. 419–431.
47. Takashima T., Higuchi T. Mycobacterial tests // Kekkaku. — 2008. — Vol. 83, N 1. — P. 43–59.
48. Wang J.Y., Lee L.N., Lai H.C., Hsu H.L. et al. Performance assessment of the Capilia TB assay and the BD ProbeTec ET system for rapid culture confirmation of Mycobacterium tuberculosis // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 59, N 4. — P. 395–399.
49. Verbon A. Development of a serological test for tuberculosis // Problems and potential. Trop. Geogr. Med. — 1994. — Vol. 46, N 5. — P. 275–279.
50. Sharma J.B., Roy K.K., Pushparaj M., Kumar S. et al. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis // Arch. Gynecol. Obstet. — 2008 Oct. — Vol. 278 (4). — P. 359–364.

Сведения об авторах

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально-значимых инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (факс): 8 (3952) 20-76-36)

Сутурин Лариса Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (факс): 8 (3952) 20-76-36)

Попова Надежда Викторовна — врач акушер-гинеколог женской консультации МАУЗ ГКБ № 8 г. Иркутска (664048, г. Иркутск, ул. Баумана, 214а), аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (факс): 8 (3952) 20-76-36)

А.В. Янкин, Г.А. Краснояров, П.С. Маркевич

АНТОЛОГИЯ СТРЕССОВЫХ ПЕРЕЛОМОВ

Филиал № 3 ФБУ 321 ВКГ МО РФ (Улан-Удэ)
ФБГОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

Статья посвящена истории изучения проблемы стрессового перелома. В статье затронуты вопросы терминологии и статистики стрессового перелома в разное время у разных авторов, а также показано поэтапное научное накопление информации по данной теме.

Ключевые слова: стрессовый перелом, усталостный перелом, патологическая функциональная перестройка костной ткани

THE ANTHOLOGY OF STRESS FRACTURES

A.V. Yankin, G.A. Krasnoyarov, P.S. Markevich

Branch № 3 of Military Clinical Hospital N 321 of Department of Defense of Russian Federation, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude

The article is devoted to the history of studying of a problem of stress fractures. The article raised questions of terminology and statistics of stress fracture at different times by different authors and the stage-by-stage scientific accumulation of information on this topic is shown.

Key words: stress fracture, fatigue fracture, pathological functional reconstruction of bone tissue

В мировой ортопедической практике стрессовый перелом не имеет аналогов по количеству вариантов названий данного процесса. Известно свыше 40 названий. Наиболее распространенными из них стали: маршевая опухоль стопы (Breithaupt, 1855) [1, 3], усталостный перелом (Henshen C., 1929; Asal F., 1936) [3], перелом от перенапряжения (Грацианский В.П., 1937) [1], стрессовый перелом (Hartley J., 1942) [1], псевдоперелом (Молоканов К.П., 1945) [1], ползучий перелом (Майкова-Строганова В.С., Рохлин Д.Г., 1957) [1], хронический перелом (Масловский Г.К., 1958) [3], нагрузочная остеохондропатия (Катеринин Н.Т., 1959) [1], патологическая перестройка костей (Рейнберг С.А., 1961) [4], патологическая функциональная перестройка кости (Богоявленский И.Ф., 1962, 1976) [1], стрессовая реакция кости (Andrews J., 1983) [3, 5] и многие другие.

Наиболее распространенный и употребляемый термин в западной и современной отечественной литературе — стрессовый перелом.

Впервые данную проблему в своих работах осветил прусский военный врач Breithaupt (1855), который без наличия рентгенологического обследования описал отечность тыла стоп у солдат прусской армии при длительных походах. В 1897 году при помощи рентгеновских лучей данная патология была подтверждена [1, 2, 3, 4]. Впоследствии данной проблемой занимались С. Deutschlender (1921) и С. Henschen (1929), которые в совокупности с рентгенологическими исследованиями более подробно описали данную патологию на стопе. Появилась новая нозологическая единица — болезнь Дойчлендера [1, 2, 3, 4, 14].

В Советском Союзе данной проблемой занимались военные врачи Г.И. Турнер (1931), Г.И. Непокупной (1932) и В.П. Грацианский (1937). Они

установили связь стрессовых переломов с функциональной нагрузкой, описали клиническую картину стрессовых переломов различных локализаций [1, 3, 4]. Торпидное протекание процесса было отмечено Г.К. Масловским (1958), С. Milgrom et al. (1985), которые предложили термин «хронический перелом» [1].

До середины двадцатого века огромный вклад в изучение стрессовых переломов внесли военные врачи. Были разработаны принципы ранней клинико-рентгенологической диагностики, которые и в настоящее время активно используются. Отмечалась важность сбора подробного анамнеза, был определен «рентгенонегативный» период в течение заболевания, так как клинические проявления выявлялись раньше, чем обнаруживались рентгенологические изменения. Они отмечали идентичность симптомов стрессовых переломов при различных локализациях, отсутствие значительной травмы в анамнезе, важность степени интенсивности физической нагрузки.

Несмотря на активное изучение данной патологии, статистические данные остаются противоречивыми, что связывают с особенностями нагрузки на костный аппарат у различных пациентов.

В предвоенные и военные годы появилось много публикаций, в которых приведены лишь абсолютные цифры усталостных переломов. Так А.А. Рекканд (1932), ссылаясь на данные Borchard, сообщил, что в германской армии в годы первой мировой войны наблюдалось от 10 до 16 тысяч усталостных переломов. F. Asal (1936) указывает, что заболевания усталостными переломами в немецкой армии носили массовый «батареинный» характер. Во время боевых действий американской армии в горах северной Индии, где было затруднено приме-

нение механизированных средств передвижения войск, заболеваемость стрессовыми переломами протекала по типу эпидемических вспышек и потребовала создания специализированных госпиталей (Levitin J., 1946) [1, 3].

Анализ публикаций военных медиков в послевоенный период показывает, что в связи с высоким уровнем механизации и оснащением новыми видами передвижения современных армий, число усталостных переломов, видимо, не возрастает, а может быть, даже имеет тенденцию к снижению. Так, Е.К. Готлиб и Н.А. Нуриев (1959) указывают на 4,5 % маршевых периоститов, которые они обнаружили при обследовании 200 солдат первого года службы. Б.Л. Мееррович и Е.К. Махов (1959) вообще считают «маршевый периостит» большой редкостью, определив его только у 4 солдат из 1200 обследованных. Американские авторы (Broudivig T., Obermeier L., 1983) также указывают на довольно низкий процент стрессовых переломов у солдат — 1,3 % [1, 3, 9].

Такая противоречивость статистических данных, выраженная как в абсолютных, так и в относительных величинах, полученных с помощью ретроспективного анализа, в значительной мере объясняется несовершенством диагностики, а также недостаточной осведомленностью врачей-ортопедов с этой патологией. Так, по данным Е. Wilson и F. Katz (1969), М. Devas (1975), ошибочность диагностики усталостных переломов составляет 100 % [1, 13, 17], а по И.Ф. Богоявленскому — 96 % [1]. В этом отношении поучительным является случай, описанный А. Winfield и J. Dennis (1959) [1, 3]. Обнаружив рентгеновский снимок новобранца, направленного в госпиталь с диагнозом паратенонит ахиллова сухожилия, они отметили наличие стрессового перелома пяточной кости. При анализе рентгенограмм пяточных костей новобранцев, ранее направленных в госпиталь по поводу заболеваний «мягких тканей» ахиллов области, они нашли еще 13 стрессовых переломов пяточных костей.

Высокий процент ошибочной диагностики связан также с наличием «рентгеноотрицательного периода» (Wilcox J. et al., 1977) в развитии стрессового перелома, что, безусловно, влияет на достоверность конечных статистических данных о фактическом уровне этой патологии [2, 4, 7, 10, 13, 14, 15].

Состояние общей статистики не улучшилось даже после создания специализированных центров для изучения стрессовых переломов, таких, как при госпитале морского пехотного корпуса в Сан-Диего, «Бюро стрессовых переломов» (Великобритания) и «Клинике стрессовых переломов» при Иерусалимском университете.

Эти центры смогли представить лишь собственные наблюдения, в том числе наиболее трудные для диагностики, что, конечно, увеличивает абсолютные цифры, но не дает представления о средней частоте стрессовых переломов среди контингентов, наиболее подверженных риску усталостного перелома.

В 80-х гг. XX века наметились пути нового подхода к изучению этой проблемы. Так, например, в израильской армии большие группы новобранцев

(до 300 человек) с самого начала базисной тренировки находятся под наблюдением специалистов. С военно-медицинским персоналом и личным составом проводятся соответствующие беседы, новобранцы подвергаются регулярным осмотрам. При наличии даже незначительных жалоб или по подозрению врача-ортопеда производится скintiграфия с 99мтс и рентгенологическое обследование (Giladi M. et al., 1985) [3].

Применение высокочувствительного радионуклидного исследования помогает избежать ошибок в ранней диагностике стрессового перелома и проследить его развитие. Таким методом, названным авторами «проспективным» (Chisin R. et al., 1987), на 295 новобранцах-пехотинцах был выявлен 31 % страдающих стрессовыми переломами, и не все из них были подтверждены рентгенологически [1, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 17, 18].

Подобные исследования были проведены на 18 спортсменах-подростках в США (Rians C. et al., 1987), которые тренировались по усиленной программе, и у 2 из них развились признаки стрессовой реакции кости, определяемые на скintiграммах, в сравнении с исходными, полученными перед началом тренировочной программы [8].

Что касается контингента, наиболее подверженного риску усталостного перелома и частоты локализаций перестроенного процесса, то здесь военно-медицинская статистика более упорядочена. Так, подавляющее большинство авторов указывает, что наибольшее количество стрессовых переломов происходит у солдат первого года службы — до 70 %.

По мнению большинства авторов, чаще поражаются длинные трубчатые кости голени и стопы, затем следуют пяточная кость, ребра, бедро, кости таза. Однако процентное соотношение между этими локализациями, по данным различных авторов, колеблется в довольно значительных пределах. Так, по В.Г. Полежаеву (1980), кости голени поражаются в 35 % случаев [1, 3], а по материалам М. Geladi et al. (1987), одна только большеберцовая кость — в 70 % [3].

А.М. McBryde (1975) наблюдал у спортсменов более 250 стрессовых переломов различной локализации. Большинство их локализовалось в костях нижних конечностей [15].

Таблица 1
Локализация стрессовых переломов

Локализация	Кол-во наблюдений	%
Кости плюсны	88	35,2
Пяточная кость	70	28,0
Большеберцовая кость	60	24,0
Ребра	14	5,6
Бедро	8	3,2
Малоберцовая кость	8	3,2
Позвоночник	1	0,4
Ветви лобковых костей	1	0,4
Всего	250	100

В армии США (Darbi R., 1967) необычайно высок удельный вес стрессовых переломов пяточной и плюсневых костей и составляет 67–82 % по отношению к бедренной и большеберцовым костям [1]. Некоторые исследователи склонны объяснять такое расхождение различными условиями подготовки новобранцев и спецификой отдельных видов войск, а также возрастающим применением метода костного сканирования в диагностике перестроечного процесса у солдат, что в значительной мере изменяет привычные представления о локализации стрессовых переломов.

Состояние статистики о стрессовых переломах у спортсменов и артистов балета, так же, как и в военно-медицинской практике, тесно связано с уровнем теоретических представлений о перестроечном процессе, накоплением сведений по отдельным локализациям и совершенствованием диагностических методов.

Первым описал периостит длинных трубчатых костей у солдат-лыжников Г.И. Непокупной (1932). За рубежом впервые сообщили об усталостных переломах у спортсменов Н. Pirker (1934), W. Baetzner (1936) [1].

Развитие в послевоенные годы спорта высоких достижений и вовлечение в него большого количества участников повысило интерес к этой патологии, поскольку частота ее среди спортсменов возрастала (Кураченков А.И., 1951; Миронова З.С., 1959; Волков М.В., Баднин И.А., 1980) [1].

В опубликованных отдельных работах по спортивной травме освещены лишь некоторые вопросы частоты патологической функциональной перестройки костной ткани у спортсменов по отдельным локализациям, количественному соотношению динамических нагрузок и их связь с ростом числа стрессовых переломов и т.д. (Кураченков А.И., 1959; Миронова З.С. с соавт., 1982; Orava S. et al., 1978) [1, 16].

Преимущественное поражение большеберцовой кости отмечают В.К. Добровольский (1960), Б.И. Мошашвили (1977), Н. Burrows и др. [1].

Плюсневые и другие кости стопы по частоте поражения стоят на втором месте (Миронова З.С. с соавт., 1976; Баднин И.А., 1977) [3].

Сообщения, касающиеся других локализаций, носят эпизодический характер и зависят от уровня развития определенного вида спорта в данном регионе. Так, З.С. Миронова и И.А. Баднин (1976) отмечают значительное количество стрессовых переломов заднего отростка таранной кости у артистов балета, S. Orava et al. (1978) — длинных трубчатых костей у лыжников, D. Holden и D. Jackson (1985) — ребер у женщин-гребцов и гимнастов [1, 2, 3, 16].

Стрессовые переломы ребер наблюдали также Р. Lunkener (1985) и R. Gurtler (1985) у бейсболистов. Усталостные переломы локтевого отростка у теннисистов, метателей и боксеров описаны Г.М. Бурмаковой (1986) [1, 3].

Многие авторы связывают развитие стрессовых переломов с полом спортсмена. Так, W. Clancy и D. Foltz (1976) установили, что из 16 взрослых

спортсменов усталостные переломы таза имели 15 мужчин. По данным Н. Pavlov et al. (1982), наоборот, все 12 пациентов, страдавшие аналогичным поражением тазовых костей, были женщины. По их мнению, преобладающее поражение костей таза у женщин связано с анатомическими особенностями [1, 8, 10, 17, 18].

Военно-медицинская статистика также свидетельствует о большей предрасположенности женщин к стрессовым переломам (Hopson C., Perry D., 1977), причем двусторонние, симметричные поражения достигали 70 % среди женского персонала военной Академии США (Griffis C., Protzman R., 1977), страдающего стрессовыми переломами.

Это различие между полами в частоте стрессовых переломов необходимо учитывать при разработке постепенных и дифференцированных режимов тренировок для женщин, участвующих в постоянных циклических видах напряжений. Вместе с тем, это еще раз подчеркивает значение вопроса о роли прочности костной ткани, силы мышечных масс и эндокринных факторов в развитии функциональной патологической перестройки (Cook S. et al., 1988) [1, 8, 17, 18].

Некоторые авторы отмечали особую предрасположенность к перестроечным процессам в костях у лиц кавказской национальности (Blikensstaff L., Morris J., 1966) и практически полное отсутствие этой патологии у представителей негритянской расы (Bagtow G., Saha S., 1988) [3].

В целом, как заметил американский спортивный ортопед, приведение в порядок «расстроенной статистики по стрессовым переломам — весьма неблагоприятное дело» (Belkin S., 1980).

В.Г. Полежаев с соавт. (2003) отметили взаимосвязь кровотока в конечностях со стрессовым переломом. Он отметил, что при стрессовом переломе в костях останавливался или замедлялся внутрикостный кровоток, выключались капилляры компактной или губчатой кости, возникала ишемия надкостницы. Плазма покидала русло микроциркуляции, накапливалась в мышцах, в фасциальных пространствах, в периосте, появлялись компенсаторные артериовенозные шунты, нарушался артериальный приток [3].

В настоящее время проблема стрессовых переломов в основном освещена в печатных трудах западных учёных. К. Bennell и Р. Brukner (2002) отводят важную роль в диагностике стрессовых переломов современным методам исследования — МРТ, компьютерной томографии. Предложены оригинальные методы консервативного лечения: плавание в бассейне, лечебная физкультура. Они обозначили неприемлемость противовоспалительной терапии и гипсовой иммобилизации, которые ещё больше нарушают артериальный кровоток в месте стрессового перелома [17]. L.T. Stahelli (2006) выделил типичные зоны, характерные для стрессового перелома и для другой патологии (травматический перелом, остеохондропатия и т.д.) [12].

Изучив литературные хронологические данные, мы провели собственное исследование. Нами

изучены и проанализированы данные за 4 года в военном госпитале г. Улан-Удэ. В период с января 2009 г. по январь 2012 г. мы обследовали 46 пациентов со стрессовыми переломами. Все они являлись военнослужащими срочной службы в возрасте от 18 до 24 лет. 14 солдат (из 46) проходили службу в десантно-штурмовой бригаде, где сразу после призыва начинают активно заниматься спортом и строевой подготовкой. Все 46 солдат до призыва в армию спортом занимались нерегулярно. У 12 больных стрессовый перелом встречался во 2-й и 3-й плюсневых костях, а у 34 пациентов отмечался стрессовый перелом в верхней трети большеберцовой кости.

Из вышесказанного можно сделать вывод о том, что проблема стрессового перелома остается актуальной и в настоящее время. Значительная разница в статистических показателях разных авторов только подчёркивает сложность проблемы. Отсутствие единой терминологии, классификации и наличие трудностей в диагностике усиливает интерес учёных к данной проблеме и вдохновляет на новые исследования и открытия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов С.П., Ломтатидзе Е.Ш. Стрессовые переломы у спортсменов и артистов балета. — Волгоград, 1989. — 200 с.
2. Перенапряжение опорно-двигательного аппарата у спортсменов / З.С. Миронова [и др.]. — М., 1982. — 95 с.
3. Полежаев В.Г., Савка И.С., Чабан В.И. Стрессовые переломы. — Киев, 2003. — 160 с.
4. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. — М., 1964. — Т. 2. — С. 103—127.
5. Ткаченко С.С. Военная травматология и ортопедия. Учебник. — Ленинград, 1985. — С. 577—580.
6. Травматология и ортопедия: Руководство для врачей / Под ред. Н.В. Корнилова; в 4-х т. — СПб.: Гиппократ, 2006. — Т. 3. — 896 с.
7. Anderson M.W., Greenspan A. Stress fractures // Radiology. — 1996. — Vol. 199. — P. 1—12.
8. Biomechanical predictors of retrospective tibial stress fractures in runners / M.B. Pohl, D.R. Mullineaux, C.E. Milner [et al.] // J. Biomechanics. — 2008. — Vol. 41 (6). — P. 1160—1165.
9. Burckhardt A. Stress fractures // Orthopedic. — 1982. — Vol. 11 (2). — P. 53—59.
10. CT and MR imaging findings in athletes with early tibial stress injuries: Comparison with bone scintigraphy findings and emphasis on cortical abnormalities / M. Gaeta, F. Minutoli, E. Scribano [et al.] // Radiology. — 2005. — Vol. 235 (2). — P. 553—561.
11. Daffne R.H. Stress fractures // Current concepts. Skeletal Radiol. — 1978. — N 32. — P. 221—229.
12. Diagnostik von Stress-Frakturen durch Kontrast-MRT / A. Wagenitz [et al.] // Sportverletz Sportschaden. — 1994. — Vol. 8. — P. 143—145.
13. Keats T.E. Radiology of musculoskeletal stress injury // Year Book. — Chicago, 1990. — Vol. 18. — P. 185—187.
14. Looser E. Über pathologische von Infraktionen und Callusbildungen bei Rachitis und Osteomalacie und Knochenerkrankungen // Zbl. Chir. — 1920. — N 47. — P. 1470—1474.
15. McBryde A.M. Stress fractures in athletes // J. Sports Med. — 1975. — N 3. — P. 212.
16. Stress fracture of the medial malleolus / S. Orava [et al.] // JBJS [Am]. — 1995. — Vol. 77. — P. 362—365.
17. Schubert F., Carter S. Longitudinal stress fracture in the femoral diaphysis // Australas Radiol. — 1994. — Vol. 38. — P. 336—338.
18. Staheli L.T. Practice of pediatric orthopedics; 2nd ed. — Seattle (USA). — 2006. — 460 p.

Сведения об авторах

Янкин Алексей Владимирович — врач-травматолог Филиала № 3 ФБУ 321 ВКГ МО РФ (670047, Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Боевая, 5Б; e-mail: alex-yankin2@yandex.ru)

Краснояров Геннадий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины, травматологии и ортопедии ФБГОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (e-mail: orto57@mail.ru)

Маркевич Павел Сергеевич — начальник хирургического отделения, Филиала № 3 ФБУ 321 ВКГ МО РФ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-054:572.9

М.А. Даренская

ЭТНИЧЕСКИЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЧЕЛОВЕКА

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

В статье представлен обзор данных относительно зависимости состояния здоровья от этнической и расовой принадлежности. Отмечено влияние генетических, географических, социоэкономических и культурных факторов. В последние годы наблюдается ухудшение качества жизни малочисленных народов, проживающих в условиях Севера и Сибири. Для представителей бурятской популяции в сравнении с русскими характерно благоприятное течение сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, более тяжелые репродуктивные нарушения. Учет этнических и расовых факторов при оценке течения и исходов многих заболеваний необходим для понимания механизмов патогенеза патологических процессов, разработки научно обоснованных, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для представителей различных популяций.

Ключевые слова: этнос, раса, патологический процесс, народности, бурятская популяция

ETHNIC AND REGIONAL ASPECTS OF THE HUMAN PATHOLOGY PROCESSES

М.А. Darenskaya

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

This article provides an overview of data on health status depending on ethnicity and race. The influence of genetic, geographic, socioeconomic and cultural factors. In recent years there has been deterioration in the quality of life of indigenous peoples living in the North and Siberia. For members of the Buryat population in comparison with Russian favorable characteristic for diabetes, cardiovascular disease, hypertension, more severe reproductive disorders. Consideration of ethnic and racial factors in evaluating the course and outcomes of many diseases is necessary for understanding the mechanisms of the pathogenesis of pathological processes, the development of science-based, differentiated treatment programs and therapeutic activities for members of different populations.

Key words: ethnicity, race, pathology process, nationalities, Buryat population

Этнос (греч. *ethnos* — группа, племя, народ) (этническая группа) — межпоколенная группа людей, объединенная длительным совместным проживанием на определенной территории, общими языком, культурой и самосознанием [11, 50]. В научный оборот понятие «этнос» было введено в 1923 г. русским ученым-эмигрантом С.М. Широкогоровым. Главной задачей системы жизнеобеспечения любой общности людей, в том числе и этнической, является создание условий для сохранения здоровья каждого члена этой общности. Это достигается и выбором удобного места жительства, и его пространственным использованием, в том числе для создания и защиты комфортного жилища, а также одежды, соответствующей климату данной местности и рациональным использованием пищевых ресурсов и т.д. [8]. В пределах этнотерриториальных группировок различные поколения в большей или меньшей мере предрасположены к отдельным формам заболеваний. Для каждого возрастного периода можно выделить определенный набор наиболее характерных для данной территории заболеваний. В результате этнотерриториальные

группы населения характеризуются за определенный период среднестатистическим соотношением практически здоровых людей и больных острыми и хроническими заболеваниями, а также числом родившихся и умерших.

Исследования заболеваемости и смертности с учетом расовой/этнической принадлежности человека проводятся планомерно и методически. По-видимому, первое исследование в этом направлении было начато Т. Sheth и сотрудниками еще в 1979 г. В настоящее время специалисты в области экспериментальной и клинической медицины практически единодушны во мнении о необходимости учитывать этнические и расовые признаки при проведении медицинских исследований [3, 4, 5, 7, 9, 10, 12, 48, 53].

В современном отечественном расоведении господствует популяционная концепция расы. Согласно ей, **раса** — это совокупность популяций, а не индивидуумов. Существующие точки зрения варьируют от гипотезы двух основных расовых стволов до гипотезы 15 самостоятельных рас. Между этими крайними точками зрения лежит

широкий спектр гипотез, постулирующий от 3 до 5 расовых стволов: это западный ствол (европеоиды; негроиды; пигмеи; капоиды, бушмены), восточный ствол (монголоиды, американоиды, австралоиды) [2].

Популяция (от лат. *populatio* — население) — это совокупность организмов одного вида, длительное время обитающих на одной территории. Как термин часто используется в различных разделах биологии, демографии, медицине и психометрике.

Выяснено, что связь эпидемиологии и течения заболеваний с этнической и расовой принадлежностью может быть обусловлена генетическими, средовыми, социоэкономическими и культурными факторами [1].

Различные этнические группы (расы) с высокой степенью вероятности предполагают наличие *генетических различий* [49]. Существует более 15 миллионов генетических полиморфизмов, при этом геномный полиморфизм может служить генетической основой для развития мультифакторной патологии [9, 17]. Показано, что генетический полиморфизм имеет выраженную популяционную зависимость. При этом выявлен широкий диапазон генетических вариаций в этнических группах и наличие существенных генетических отличий между основными этническими группами [44]. Удивительно, но определенная самим индивидом этническая принадлежность достаточно точно соответствует генетическому кластеру [48, 49]. Этнически обусловленные различия в клинике и исходе заболеваний, как правило, определяются частотой генетических вариантов или аллелей (мутаций), определяющих восприимчивость к ним. Мутации с частотами менее 2 % почти всегда расово-специфичны и часто специфичны для отдельной этнической группы, входящей в расу. Например, гемохроматоз, ассоциированный с мутантным аллелем C282Y, выявляемым у европейцев и особенно часто (8–10 %) встречающийся у северных европейцев, практически отсутствует в небелых расовых группах [46]. Как считается, имеющие сложную генетически детерминированную природу заболевания (бронхиальная астма, рак, диабет, атеросклероз и др.), скорее всего, являются следствием взаимодействия множества потенцирующих друг друга факторов. Генетические детерминанты большинства этих заболеваний недостаточно хорошо известны, но некоторые из них имеют отчетливую этническую и расовую обусловленность. Например, фактор VLeiden, генетический вариант, ассоциированный с высоким риском тромбозов, встречается у 5 % белых, но значительно меньше распространен (1 %) у жителей восточной Азии и Африки [47]. Склонность к болезни Крона у белых ассоциирована с тремя полиморфизмами гена CARD15. Ни один из этих полиморфизмов не был обнаружен у японцев с болезнью Крона [56]. Известна также существенно большая, чем в прочих этнических группах, распространенность гена — протектора CC R5—delta32, предотвращающего попадание вируса иммунодефицита человека в клетку, у белых европейцев (преимущественно у жителей северной

Европы), что предполагает расовые и этнические различия в распространенности и самого заболевания. Лактазная персистенция — аутосомная доминантная черта, которая способствует непрерывной продукции фермента лактазы во взрослой жизни. По мере появления и развития молочного животноводства (преимущественно в Центральной, Западной и Северной Европе), становилось все больше лиц с продолжающейся продукцией упомянутого энзима, и в настоящее время ~90 % населения, в частности Голландии, способно усваивать лактозу. При этом естественная селекция, способствующая аллели лактазной персистенции, не была выше в северных широтах, где повышены потребности в витамине Д [57]. Известно, что среди этнических групп коренных народов Севера, наоборот, распространена непереносимость коровьего молока, что обусловлено лактазной недостаточностью, являющейся генетической чертой человека. Данная особенность коррелирует с отсутствием культуры молочного питания в отдельных этнических группах [22]. Значимые различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний позволяют также считать их этнически обусловленными [19]. Хорошо известны факты достоверно более высокой заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) среди чернокожего населения США, от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) среди опять таки чернокожих мигрантов из островных государств Карибского бассейна и стран Южной Азии в Великобритании, от сахарного диабета, ОНМК и гипертонической болезни в Нью-Йорке, а также от кардиоваскулярной патологии в целом среди индейцев в штатах Северная и Южная Дакота (США) [29]. В свете этого представляют интерес данные по причинам смертности в Канаде, где у потомков европейцев ведущее место занимает ИБС, а также рак легких, толстой и прямой кишки, молочной и предстательной железы. При этом у переселенцев из Южной Азии (Индия, Бангладеш, Индокитай) диспропорционально высоки показатели для сахарного диабета, низкий уровень смертности от злокачественных новообразований и приблизительно равный с потомками европейцев — от ИБС. Данные по распространенности желчекаменной болезни в США показывают малую зависимость показателя от этнической принадлежности у мужского населения, в то время как среди женщин мексиканского происхождения патология выявлена в ~27 %, у белых женщин — в ~17 % и у афроамериканок — в ~14 % случаев, соответственно. Неонатальная смертность в отделениях интенсивной терапии новорожденных в Канаде при условии учета поправок на величину массы тела, степень недоношенности и оценку состояния при рождении достоверно выше у детей южноазиатского происхождения, а наиболее значимым фактором риска у темнокожих новорожденных является сепсис. В ходе все возрастающего распространения сахарного диабета, метаболического синдрома и его компонентов внимание специалистов вызывают к себе два обстоятельства: систем-

ное нарушение функции эндотелия и большая подверженность, как данной патологии, так и ее осложнениям людей негроидной расы [55]. Одним из убедительных примеров целесообразности учета этнических и расовых признаков в клинической медицине является болезнь Альцгеймера. Достаточно давно установлено, что индивид с вариантом генотипа APOE 4 не относится к группе риска по этому заболеванию. APOE 4 относительно часто встречается во всех этнических и расовых группах, хотя его распространенность и несколько различна: 9 % у коренных жителей Японии, 14 % в популяции белых, 19 % в популяции афроамериканцев [39]. Проведенный не так давно метаанализ выявил зависимость уровня ассоциации APOE 4 с риском развития болезни Альцгеймера от расовой и этнической принадлежности [42]. Достаточно очевидна этническая и расовая обусловленность большинства генетических заболеваний: болезни Tay-Sachs, кистозного фиброза, гемоглобинопатий и некоторых других. Отмечено влияние расовой принадлежности на частоту встречаемости бесплодного брака. Так, среди белого населения Южной Африки данный показатель составляет 15 %, а среди туземцев — 2,3 % [27, 54].

Состояние здоровья этнотерриториальных групп населения обнаруживает связь с *географической средой обитания* [52]. Большие расстояния и естественные преграды (горы, пустыни, водные преграды и пр.) приводили к широкому распространению эндогамных браков в изолированных субпопуляциях, соответственно появлялись генетические структуры, границы распространенности которых совпадали с географическими границами. Отмечено, что в развивающихся странах на первом месте по распространенности среди причин смерти стоят «климатические», затем количество и качество питания, и только на третьем месте — инфекции. Жители пояса влажных тропических лесов исконно отличались приспособленностью к питанию пищей с низким содержанием холестерина и поваренной соли, вопреки высокой потребности в последней в условиях стойко интенсивного вынужденного потоотделения. Вот почему в негритянской популяции и у населения Юго-Восточной Азии (отчасти — и у аборигенов Океании) до 35–45 % лиц имеют гены ретенции холестерина и натрия. В условиях же глобализации такая приспособленность к экваториальной экологии обернулась гарантированным риском системных нарушений метаболизма и регуляции в виде ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии, что и наблюдается в упомянутых регионах [51]. Речь идет, в ряде случаев, еще и об изменении исторически традиционного характера и режима питания, получившего название феномена «системного роста благосостояния» целых стран, где после столетий существования на грани голода улучшилось продовольственное обеспечение (пусть части) населения, результатом чего стала своего рода «эпидемия» сахарного диабета и метаболического синдрома [29]. Установлено, что частота трубного бесплодия в

развивающихся странах составляет 85 %, тогда как в развитых странах — 36 %. В то же время в странах Азии наиболее часто встречался эндометриоз, а в развитых странах ведущими причинами бесплодия у женщин являлись патология маточных труб (41 %) и эндокринные нарушения репродуктивной функции (38 %) [27, 54].

Этничность (расовая принадлежность) имеет прямую зависимость от *социоэкономических факторов* (доступности и качества медицинского обслуживания). Например, в США до сих пор присутствуют элементы социальной и расовой дискриминации [40]. В семьях США с экономическим уровнем жизни ниже среднего избыточная масса тела и ожирение у детей до 3 лет вдвое чаще имеют место при латиноамериканском происхождении. Определено, что этнические меньшинства характеризуются более высоким уровнем хронических заболеваний и высокой смертностью [37, 43]. У народов развивающихся стран по-прежнему (как в прошлом у всех народов мира) основной причиной смертности являются инфекционные заболевания. В развитых же странах первое место среди причин смертности занимают сердечно-сосудистые, второе — раковые заболевания, третье — болезни нервной системы и лишь четвертое место — инфекционные заболевания [29].

На заболеваемость в определенной степени влияют и некоторые элементы *материальной и духовной культуры*, хотя, безусловно, в культуре любого этноса гораздо больше полезных и рациональных элементов, чем вредных, поскольку традиционная культура в течение длительного времени адаптируется к конкретным условиям существования народа. Поэтому негативные последствия чаще имеет не следование традиции, а, наоборот, ее разрушение [26].

Различие в эффекте *лекарственных препаратов* у представителей разных этнических групп является одним из наиболее существенных доказательств необходимости учета расовой и этнической принадлежности в клинической и экспериментальной медицине. Известно, что особенности метаболизма этилового алкоголя, определяемые, в частности, геном алкоголь-дегидрогеназы 1В, расположенным в 4-й хромосоме, могут являться маркером этнической группы [45]. Известно, что алкогольная интоксикация наиболее тяжело протекает у представителей монголоидной расы, что связано с высокой активностью алкогольдегидрогеназы и низкой активностью альдегиддегидрогеназы. Вследствие этого, у большинства монголоидов при употреблении алкоголя развивается ацетальдегидная интоксикация [50]. Результаты рандомизированных исследований доказали, что комбинация сосудорасширяющих средств более эффективна при лечении сердечной недостаточности у афроамериканцев по сравнению с белыми американцами [38], а ингибиторы ангиотензин-превращающей системы у афроамериканцев неэффективны [41]. Результаты исследований в области фармакогенетики уже вышли за пределы

научных публикаций, докладов и обсуждений. В июле 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило BiDil — первый лекарственный препарат для применения с учетом этнических показаний (у представителей негроидной расы) в терапии сердечной недостаточности. Препарат способен, как заявлено производителем, восполнить недостаток окиси азота в организме. В сопроводительной документации указывается, что препарат предназначен для лечения сердечной недостаточности у пациентов, «признающих свою принадлежность к черной расе». В клиническом испытании при сердечной недостаточности у афроамериканцев имело место достоверное на 43 % снижение общей смертности. В целом, препарат эффективен в 66 % случаев лечения негроидов при отсутствии достоверного эффекта у представителей белой расы. Промоционная кампания в США, во избежание обвинений в «неполиткорректности», проводилась под лозунгом «первой в истории позитивной дискриминации чернокожего населения». Все же этническая обусловленность большинства хронических заболеваний остается до сих пор не доказанной. Существенные проблемы возникают при учете этнического фактора в генетически менее однородных смешанных популяциях. Так, генетические исследования выявили достаточно высокий уровень неоднородности афроамериканцев (межрасовые браки от 7 до 20 %).

В России проживает 145,2 млн. человек. Кроме русского народа, на территории России проживает более 180 различных малочисленных народов. Растет численность башкир, чувашей, кавказских народов, но этот рост не покрывает общего снижения численности населения [50]. В городах проживает 73 % населения. Почти пятая часть населения страны проживает в 13 городах-миллионниках. За 1 миллион перевалили 6 народов — татары, украинцы, башкиры, чуваша, чеченцы, армяне. Заметно снижение численности евреев и немцев. Зато у малочисленных народов Севера этот показатель вырос на 17 %. Быстро растет в России количество китайцев — их, по официальной статистике, уже 35 тысяч.

Специфика в распределении частот аллелей и генотипов исследованных генов у представителей разных этнотерриториальных групп населения предполагает наличие особенностей в структуре подверженности и распространенности в них различных мультифакторных заболеваний [14, 34]. Известно, что генетические структуры у популяций коренных малочисленных народов имеют экологическую обусловленность [26]. Установлен существенный вклад древнего европеоидного компонента в генофонд современных сибирских этносов [32]. В первую очередь это касается развития патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета, патологии желчного пузыря и печени, воспалительных хронических заболеваний верхних дыхательных путей и уха. При этом выявлены значительные отличия этих форм патологии

среди коренного и пришлого населения, проживающих в идентичных экологических условиях. Важное место в формировании патологии у населения Сибири занимает широкое распространение на ее территории разнообразных геохимических аномалий, среди которых первое место занимает природный йодный дефицит и высокая заболеваемость населения эндемическим зобом [26].

На протяжении последних 30 лет наблюдается ухудшение качества жизни малочисленных народов, проживающих в экстремальных условиях Севера и Сибири, что выражается в хронизации и более длительном течении заболеваний. С 1991 по 1998 г. возросла заболеваемость по всем классам заболеваний, связанных с нерациональным питанием. К последним относятся ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, болезни обмена веществ, такие как ожирение, сахарный диабет, патологии опорно-двигательного аппарата [15, 35]. Начиная с 1993 г., основная роль в ухудшении здоровья коренных малочисленных народов Севера и Сибири отводится социально-обусловленному стрессу. Наблюдается рост злокачественных новообразований пищевода и желудка, органов дыхания [26]. Результат — «взрывообразное» распространение ожирения в популяциях коренных северян (частота избыточной массы тела и ожирения у поселковых хантов, манси, саамов сегодня практически такая же, как в городских популяциях России) [6]. Разнообразная генетическая структура многочисленных этнических групп коренного населения Сибири во многом определяет и структуру наиболее распространенных заболеваний и сформировавшиеся в процессе эволюции защитные механизмы развития той или иной патологии.

В структуре общей заболеваемости детского населения России, в целом по регионам и у коренных малочисленных народов 1-е место занимают болезни органов дыхания, 2-е место — болезни органов пищеварения, 3-е место — инфекционные и паразитарные болезни (у детей России — болезни глаза и его придаточного аппарата), 4-е место — болезни кожи и подкожной клетчатки, 5-е место — болезни глаза и его придаточного аппарата (у детей России — инфекционные и паразитарные болезни) [33]. Однако в проведенных исследованиях не учитывалась неоднородность, как коренного, так и некоренного населения, влияние миграционных процессов. В последние десятилетия отмечено массовое перемещение граждан из других регионов России, беженцев и переселенцев из зон международных конфликтов.

Буряты — коренное население Бурятии, Усть-Ордынского Бурятского автономного округа Иркутской области, Агинского Бурятского автономного округа Читинской области. Численность оценивается в 620 тыс. чел., в том числе: в Российской Федерации — 450 тыс. (перепись 2002 г.). Территория, с которой связывают историческое существование и развитие бурятского народа и его предков, являются обширные области вокруг

Байкала. В антропологическом отношении буряты относятся к так называемой центральноазиатской расе внутри большого монгольского ствола (или центральному типу внутри большой монгольской расы) [50]. В состав центральноазиатской расы, кроме бурят входят тюркские якуты, тувинцы, алтайцы. Таким образом, можно констатировать, что в этногенезе бурят принимали участие самые разные этнические компоненты.

Е.А. Ереминой и А.Н. Кучер (2011) получены данные относительно вклада полиморфных вариантов генов-кандидатов в детерминацию патологических состояний у основных этнических групп, проживающих в Республике Бурятия (бурят и русских). Подверженность к многофакторным заболеваниям (сердечно-сосудистая патология, гестоз, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет I типа) у бурят и русских определяется спектром различных генетических маркеров [4, 17, 23, 30]. Обнаружено, что HLA II — профиль бурят существенно отличается от русских: частота предрасполагающих к СД 1 типа гаплотипов в группе бурят в 2,5 раза ниже, частота протективных — существенно выше [4, 18]. В Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск) получены интересные факты относительно распространенности и течения ряда заболеваний у представителей бурятской популяции в сравнении с русскими. Так, в работе Т.П. Бардымовой (2007) установлено, что заболеваемость СД I типа среди бурятского населения ниже в 18 раз (2,14 на 100 тыс. человек), а распространенность ниже в 9 раз соответствующих российских показателей. Только 0,02 % лиц бурятской национальности страдает СД 1 типа (в промышленно развитых странах — от 4 до 6 %). Поздние сосудистые осложнения (диабетическая ретинопатия (22,7 %) и диабетическая нефропатия (10,6 %)) у больных СД I типа бурятской популяции встречаются реже, чем в общей популяции [4]. Важным является тот факт, что структура питания коренной популяции республики Бурятия в последние десятилетия претерпела существенные изменения, что выразилось в преобладании углеводистого рациона [10]. Это может повлечь за собой резкое нарушение установившихся механизмов метаболизма, и, соответственно, дестабилизации здоровья популяции. Данный факт нашел отражение, к примеру, в превышении среднероссийского уровня алиментарно-зависимых нозологий среди бурят [10]. Данные немногочисленных исследований по изучению эпидемиологии ИБС в республике свидетельствуют о наличии значимых различий в заболеваемости и смертности от ССЗ среди коренного и некоренного населения [36]. Выявлено, что у бурятского населения существенное значение имеют избыточная масса тела и наследственный фактор [19]. Отмечено, что пациенты бурятской популяции обладают большей чувствительностью к антикоагулянтам, что проявляется более высокими значениями показателей гипокоагуляции в сравнении с пациентами европеоидной расы,

что может служить причиной тенденции к более доброкачественному течению ИБС у пациентов монголоидной расы [16]. У бурят повторный и рецидивирующий инфаркт миокарда регистрируется реже [19]. Получены данные о распространенности эссенциальной артериальной гипертензии среди детского населения республики Бурятия в зависимости от этнического, половозрастного и климатогеографического факторов [3]. Выявлено, что включенность инсерционно-делеционного полиморфизма гена APOA1 у подростков русской популяции определяет формирование проатерогенных нарушений при эссенциальной артериальной гипертензии. Для подростков коренной популяции представленный полиморфизм не ассоциирован с липидным обменом. У коренных жителей (бурят) распространенность симптомов бронхиальной астмы оказалась ниже, чем у подростков из числа пришлого населения (русских) [5].

В то же время риск осложнений во время беременности у представительниц коренной популяции намного превышает показатели русских женщин, так в данной группе роды значительно чаще осложняются слабостью родовой деятельности, более высокой частотой оперативного родоразрешения и объемом кровопотери [7]. Установлено, для беременных женщин бурятской популяции характерно ранее развитие преэклампсии, ее тяжелое течение, требующее досрочного родоразрешения [31]. Прогрессирующее течение артериальной гипертензии наиболее часто осложняет течение беременности также в популяции бурят [25]. В НЦ ПЗСРЧ СО РАМН установлено, частота бесплодия в республике Бурятия не зависит от этнической принадлежности мужчин и женщин [28]. При этом, частота маточного фактора бесплодия в популяции бурятков выше, чем у русских [24]. У бурят с патологией спермиев, в отличие от русских, гормонально-метаболические изменения имеют преимущественно компенсаторно-приспособительный характер [13].

В условиях многонациональных регионов Российской Федерации изучение этнических особенностей течения процессов перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) приобретает особую актуальность в плане установления патогенеза различных заболеваний, в том числе репродуктивных нарушений. Анализ проведенных в нашем НЦ комплексных клинко-лабораторных исследований позволил выявить определенные метаболические особенности течения ряда репродуктивных нарушений у представительниц бурятской популяции в сравнении с русскими [12, 21]. Так, при угрозе прерывания беременности в группе женщин бурятской популяции установлена более высокая концентрация железа, что ассоциируется с повышенным уровнем генерации промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Кроме того, получены данные относительно состояния системы ПОЛ-АОЗ в динамике беременности высокой степени риска (I—III триместры беременности) у женщин различных этнических групп: у пациенток бурятской популяции активация процессов ПОЛ

сопровождается повышенным уровнем общей антиокислительной активности крови, в отличие от пациенток русской национальности, у которых на фоне повышенного уровня продуктов ПОЛ происходит незначительное снижение содержания различных компонентов АОЗ [20].

Согласно последним исследованиям НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск), установлено, что у бесплодных пациенток с гиперпролактинемией в русской и бурятской популяциях, проживающих на территории Бурятии, происходит увеличение содержания конечных продуктов липопероксидации в сочетании с недостаточностью АОЗ. При этом у пациенток бурятской популяции отмечается снижение общей антиокислительной защиты, активности супероксиддисмутазы, уровня α -токоферола, в отличие от пациенток русской популяции, у которых отмечается дисбаланс в системе глутатиона [21].

Таким образом, большинство исследователей считают необходимым учитывать этнические и расовые факторы при оценке эпидемиологии, причин, клинических характеристик течения и исходов многих заболеваний. Большое значение имеют культурные, социоэкономические, генетические и средовые факторы, ассоциированные с этнической и расовой принадлежностью. В условиях многонациональности регионов России, при которых этнические группы зачастую имеют специфический уклад жизни, традиции, особенности характера питания и т.д., которые формировались в течение многих столетий, метаболические проявления многих заболеваний имеют свою специфику, которую необходимо учитывать для понимания механизмов патогенеза патологических процессов. Формирование в этногенезе морфофункциональных особенностей, характерных для различных этносов, затрагивает и биохимические процессы, протекающие на клеточном уровне и имеющие свои особенности в системе ПОЛ-АОЗ. Недостаточная изученность этого вопроса препятствует разработке научно обоснованных, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для различных этнических групп. Отрицание этнических различий, несомненно, может существенно замедлить развитие медицинской науки и снизить эффективность принятия решений в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврусин С.Л., Часнык В.Г., Бурцева Т.Е., Синельникова Е.В. и др. Актуальные проблемы этноса в медицине // Экология человека. — 2010. — № 12. — С. 43–49.
2. Алексеев В.П. Избранное. Т.2. Антропogeография. — М.: Наука, 2007. — С. 23.
3. Баирова Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2009. — 39 с.

4. Бардымова Т.П. Этнические аспекты сахарного диабета у народов Прибайкалья: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2007. — 37 с.

5. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Динамика распространенности бронхиальной астмы в сельской местности Забайкальского края среди подростков коренного и пришлого населения Забайкальского края // Дальневосточный медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 45–48.

6. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. — Екатеринбург: УрО РАН, 2005. — 210 с.

7. Болотова Ц.Ц. Закономерности и механизмы перестройки систем перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты и гормональной регуляции при осложненном течении беременности у женщин Усть-Ордынского Бурятского автономного округа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2005. — 22 с.

8. Виноградова С.В. Этнические проблемы здоровья и болезни как предмет исследований в социологии медицины: дисс. ... канд. соц. наук. — Волгоград, 2007. — 163 с.

9. Воевода М.И., Степанов В.А., Ромашенко А.Г., Максимов В.Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е) // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 64–72.

10. Гомбоева Н.Г., Цыбекмитова Г.Ц. Некоторые аспекты адаптации бурят к региону проживания // Вестник Бурятского Госуниверситета. — 2007. — № 3. — С. 65–68.

11. Гумилев Л.Н. Этногенез и биосфера Земли. Институт научной информации. — М., 1994. — 494 с.

12. Даренская М.А., Старостенко О.В. Этнические особенности перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 141–142.

13. Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В., Шипхинева Т.И. и др. Этнические аспекты бесплодного брака в Республике Бурятия // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск. — 2009. — № 2 (66). прил. — С. 23–24.

14. Денисова Г.А. Структура генофондов этнических групп Южной и Центральной Сибири // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. — 2009. — № 3. — С. 78–85.

15. Догадин С.А., Ноздрачев К.Г. Ожирение и сахарный диабет у мужчин и женщин коренного населения Эвенкии // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. — Novosibirsk, 2006. — P. 69–70.

16. Донирова О.С., Дониров Б.А., Гылыков Л.Э., Дугаржапова М.В. Сравнительная характеристика показателей системы гемостаза у больных различных этнических групп при введении эноксапарина на фоне операций коронарного шунтирования //

Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 7. — С. 52–53.

17. Еремина Е.А., Кучер А.Н. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию многофакторных заболеваний у представителей двух этнических групп // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 8. — С. 8–12.

18. Иванова О.Н., Рябова Н.Л., Атаманова Т.М., Бардымова Т.П. Полиморфизм гена CTLA4 (49A/G) у больных сахарным диабетом типа 1 и здоровых бурят // Медицинская генетика. — 2005. — Т. 4, № 5. — С. 194–195.

19. Киреева В.В., Орлова Г.М., Верлан Н.В., Бессонова Л.О. и др. Прогностическая роль факторов риска ишемической болезни сердца в разных этнических группах Прибайкалья // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 7. — С. 34–36.

20. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6 (76). — С. 31–33.

21. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. — № 5. — С. 55–61.

22. Корниенко Е.А., Митрофанова Н.И., Ларченкова Л.В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 82–86.

23. Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Тарасенко Н.В., Голубенко М.В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов факторов некроза опухоли и их рецепторов у представителей четырех этнических групп Сибирского региона // Медицинская генетика. — 2010. — Т. 9, № 6. — С. 16–23.

24. Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. и др. Некоторые клинические и метаболические особенности бесплодия у женщин русской и бурятской национальности // V Международный конгресс по репродуктивной медицине. — М., 2010. — С. 105–106.

25. Мангатаева М.Р. Этнические особенности состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2010. — 21 с.

26. Манчук В.Т., Надточий Л.А. Состояние и тенденции формирования здоровья коренного населения Севера и Сибири // Бюлл. СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 3. — С. 24–33.

27. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Серов В.Н., Прилепская В.Н. Эндокринное бесплодие у женщин // Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 2-е изд. — С. 252–283.

28. Ринчиндоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. Эпидемиология бесплодия в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 5. — С. 53–55.

29. Седых И. К вопросу о национальных особенностях в питании... и не только // Новая медицина тысячелетия. — 2008. — № 3. — С. 19–21.

30. Спицына Н.Х., Балинова Н.В., Дерябин В.Е., Спицын В.А. Генетические факторы, ответственные за репродуктивные особенности в бурятской популяции // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, № 2. — С. 24–28.

31. Тудупова Б.Б. Особенности суточного профиля артериального давления, вегетативной регуляции сердца и метаболических систем у беременных с преэклампсией в республике Бурятия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2010. — 22 с.

32. Фефелова В.В. Вопросы происхождения монголоидов Сибири и влияние отдаленных последствий аутбридинга на предрасположенность этих популяций к заболеваниям // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. — Novosibirsk, 2006. — P. 88–89.

33. Хамнагадаев И.И. Распространенность артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и их факторы риска среди сельского коренного и пришлого населения Севера и центральной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2008. — 49 с.

34. Цатурян Л.Д. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 41 с.

35. Цуканов В.В. Этноэкологические особенности заболеваний органов пищеварения у населения Сибири // Матер. Всероссийской Гастроэнтерологической конференции. — Абакан, 2002. — С. 3–8.

36. Шедоева М.Н. Особенности факторов риска ишемической болезни сердца и гипертонической болезни среди коренного и некоренного населения г. Улан-Удэ: дисс. ... канд. мед. наук. — 179 с.

37. Brancati F.L., Whelton P.K., Kuller L.H., Klag M.J. Diabetes mellitus, race, and socioeconomic status: a population-based study // Ann. Epidemiol. — 1996. — Vol. 6. — P. 67–73.

38. Carson P., Ziesche S., Johnson G., Cohn J.N. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials // J. Card. Fail. — 1999. — Vol. 5. — P. 178–187.

39. Cooper R.S., Kaufman J.S., Ward R. Race and Genomics // NEJM. — 2003. — Vol. 348. — N 12. — P. 1166–1170.

40. Epstein A.M., Ayanian J.Z., Keogh J.H. Racial disparities in access to renal transplantation: clinically appropriate or due to underuse or overuse? // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1537–1544.

41. Exner D.V., Dries D.L., Domanski M.J., Cohn J.N. Lesser response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1351–1357.

42. Farrer L.A., Cupples L.A., Haines J.L. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis // JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 1349–1356.
43. Huddleston H.G., Cedars M.I., Sohn S.H. et al. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2010. — Vol. 202. — № 5. — P. 413.
44. Kaufman J.S., Cooper R.S. Considerations for use of racial/ethnic classification in etiologic research // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 154. — P. 291–298.
45. Luczak S., Wall T., Edenberg H. et al. Variations in ADH Gene Polymorphisms Across Four Ethnic Groups // Proceedings of the ISBRA, 2006. — World Congress on Alcohol Research. — P. 216.
46. Merryweather-Clarke A.T., Pointon J.J., Jouanolle A.M. et al. Geography of HFE C282Y and H63D mutations // Genet. Test. — 2000. — Vol. 4. — P. 183–198.
47. Ridker P.M., Miletich J.P., Hennekens C.H., Buring J.E. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — P. 1305–1307.
48. Risch N., Burchard E., Ziv E., Tang H. Categorisation of humans in biomedical research: genes, race and disease // Genome Biol. — 2002. — Vol. 3. — P. 7.
49. Rosenberg N.A., Pritchard J.K., Weber J.L. Genetic structure of human populations // Genetic structure of human populations // Science. — 2002. — Vol. 298. — P. 2381–2385.
50. ru.wikipedia.org
51. Ruixing Y., Qiming F., Dezhai Y. et al. Comparison of demography, diet, lifestyle, and serum lipid levels between the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations // Lipid Research. — 2007. — Vol. 48. — S. 2673–2681.
52. Tashiro C. The Meaning of Race in Health Care and Research — Part 1: The Impact of History // Pediatr. Nurs. — 2005. — Vol. 31 (3). — P. 208–210.
53. Wade N. Race is seen as real guide to track roots of disease // New York Times. — 2002. — F1.
54. Wellons M.F., Lewis C.E., Schwartz S.M. et al. Racial differences in self-reported infertility and risk factors for infertility in a cohort of black and white women: The CARDIA Women's Study // Fertility and Sterility. — 2008. — Vol. 90, N 5. — P. 1640.
55. www.parliament.uk/post
56. Yamazaki K., Takazoe M., Tanaka T. et al. Absence of mutation in the NOD2/ CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease // J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 47. — P. 469–472.
57. Yuval I., Powell A., Beaumont M. et al. The Origins of Lactase Persistence in Europe // PLoS computational Biology | www.ploscompbiol.org. — 2009. — Vol. 5. — Is. 8.

Сведения об авторе

Даренская Марина Александровна — к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции Учреждения РАМН НЦ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; тел./факс: (395) 2-20-76-36, 20-73-67, дом. тел.: 37-57-12, сот. тел.: 89642275272; e-mail: mops_my@front.ru)

Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих, Л.В. Натяганова

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

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

Результаты, полученные в лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра ПЗСРЧ СО РАМН, свидетельствуют о том, что оксидативный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Исходя из этого, представляется целесообразным не только исследование системы ПОЛ-АОЗ, но и применение комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Ключевые слова: репродуктивные нарушения, оксидативный стресс, пероксидация липидов, антиоксидантная защита

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

L.I. Kolesnikova, E.V. Osipova, L.A. Grebenkina, M.I. Dolgikh, L.V. Natyaganova

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

An analysis the results were obtained in the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, SB RAMS clearly indicate that oxidative stress accompanies and / or appears like a key pathogenetic link in the development of many types of reproductive disorders. We dedicate, that further researches of the roles of the system «lipid peroxidation – antioxidant protection» are needed. Moreover, there are good reasons for using of different antioxidants, but it should be prescribed individually, taking into account of nature of oxidative imbalance.

Key words: reproductive disorders, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant protection

Одна из главных задач XXI века — как остановить пандемическое распространение болезней цивилизации: сердечно-сосудистых, ишемической болезни сердца, диабета, онкологических заболеваний, репродуктивных нарушений. Несомненно, одной из главных задач лабораторной диагностики является возможность с высокой достоверностью определять количественный показатель риска возникновения патологий, когда они еще находятся в клинически бессимптомном состоянии. Кроме того, важным является выявление новых биомаркеров, с помощью которых можно отслеживать реакции организма на проводимую терапию. Такими дополнениями к алгоритмам обследования и лечения пациентов с различными патологическими состояниями, по мнению отечественных и зарубежных авторов, может явиться комплексное исследование системы ПОЛ — АОЗ [8, 11, 18].

Исследованиями лаборатории патофизиологии репродукции по изучению системы ПОЛ — АОЗ и применению антиоксидантов в терапии при различных видах репродуктивной патологии показано, что изменения в исследуемой метаболической системе теснейшим образом связаны с течением гестационного процесса и его нарушениями, некоторыми заболеваниями нейроэндокринной системы, а также с различными видами инфертильности у женщин и мужчин [9, 13, 15, 16].

Научные направления лаборатории связаны с изучением универсальных процессов ПОЛ — АОЗ биологических мембран при нормальной и патологической беременности. Многие из указанных исследований легли в основу нового

направления — патофизиологии репродукции. Так, получены данные относительно особенностей системы ПОЛ — АОЗ у женщин в динамике неосложненной беременности и беременности, осложненной угрозой прерывания. Показано, что у данной группы пациенток наиболее значимым критерием является повышение уровней гидроперекисей липидов на ранних сроках беременности. В первом триместре неосложненной беременности в крови у женщин концентрация продуктов ПОЛ снижается с последующим повышением к родам. В группе женщин, у которых произошли преждевременные роды, содержание α -токоферола снижено, а концентрации гидроперекисей липидов и МДА резко возрастают, особенно в третьем триместре. При неосложненной беременности содержание восстановленного глутатиона возрастает по мере протекания беременности, а при угрозе прерывания и при беременности, закончившейся преждевременными родами, содержание глутатиона ниже, чем при физиологической беременности. Показательно, что в плаценте и амниотической жидкости изменение содержания продуктов ПОЛ имеют ту же тенденцию, что и в крови, увеличиваясь в 4 раза к родам по сравнению с первым триместром. Содержание глутатиона в плаценте в период от 12 до 40 недели беременности увеличивается более чем наполовину, а в амниотической жидкости концентрация антиоксиданта увеличивается в 2 раза [4, 13, 22].

Ряд публикаций посвящен исследованию системы «ПОЛ — АОЗ» у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нару-

шению репродуктивной функции. Одним из таких заболеваний является гипоталамический синдром (ГС), характеризующийся нарушением гормональной функции надпочечников и яичников. Показано, что *ГС пубертатного периода (ГСПП)* с преобладанием репродуктивных нарушений характеризуется активацией процессов липопероксидации в виде накопления одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) на фоне снижения концентрации α -токоферола и компенсаторного накопления ретинола [3, 20, 21]. Выявлено, что у пациенток с гипофункцией яичников повышается уровень МДА и α -токоферола. У больных с дисфункцией яичников отмечены менее выраженные изменения активности процессов ПОЛ при гиперпролактинемии со снижением концентраций первичных продуктов — диеновых конъюгатов. Предполагается, что у больных с тяжелыми овариальными нарушениями пролактин выполняет роль антиоксиданта. У больных с дисфункцией и гипофункцией яичников гипотиреоз активизирует процессы липопероксидации с увеличением уровня МДА. Автором отмечена обратная корреляция между уровнем ЛГ и содержанием в сыворотке крови у больных с дисфункцией яичников α -токоферола, и прямая — в группе больных с ПКЯ. При этом предполагается, что развитию вторичного ПКЯ способствует снижение защитного действия витамина Е. У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечается активация процессов липопероксидации на фоне снижения резервов неферментативного и, отчасти, ферментативного звеньев антиоксидантной системы. При этом определена зависимость процессов ПОЛ от характера гормональных нарушений. Так, у больных с ГС с гипофункцией щитовидной железы в отличие от женщин с эутиреозом более выражена активация процессов липопероксидации при снижении уровня общей антиокислительной активности крови (АОА) за счет дефицита α -токоферола. У пациенток с ГС и гиперкортизолиемией активность процессов ПОЛ существенно ниже, чем при нормальных концентрациях кортизола. Принимая во внимание, что гиперкортизолия характеризует более раннюю фазу гипоталамического ожирения, а нормальная продукция глюкокортикоидов характерна для фазы стабилизации, повышение функциональной активности надпочечников на фоне антиоксидантной недостаточности рассматривается как один из факторов, значимых в развитии синдрома гиперпероксидации. Авторами отмечена тесная взаимосвязь между нарушениями гонадотропной регуляции и увеличением активности процессов ПОЛ с повышением концентраций конечных продуктов липопероксидации [15, 20]. Одним из нейроэндокринных заболеваний, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции, является *сахарный диабет I типа (СД1)*. В настоящее время в патогенезе СД1 немаловажную роль отводят свободнорадикальному окислению. Исследования показали, что у женщин репродуктивного возраста с СД1 нарушения менструальной функции имеют

место при недостатке α -токоферола, GSH, низкой активности СОД, повышенных значениях GSSG и нормальном уровне ретинола. При этом отмечено увеличение диапазона изменений первичных и конечных продуктов липопероксидации [5]. В работе по изучению состояния системы ПОЛ — АОЗ при *эндоэтриозе* также было установлено, что при этом заболевании повышается интенсивность пероксидации липидов с истощением факторов антиоксидантной защиты, что требует применения в схеме лечения комплекса редокс-витаминов (α -токоферол, аскорбат) и глутоксима [7]. Интересные данные получены при исследовании женщин с различными формами *эндокринного бесплодия*. Так было установлено, что, как в группе женщин с гиперпролактинемией, так и в группе пациенток с СПКЯ повышается содержание субстратов, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. У пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией повышается содержание субстратов при неизменном уровне первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Общим у пациенток с различными формами эндокринного бесплодия является снижение концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида [14, 16]. Получены приоритетные данные, что у всех пациенток наблюдается напряжение в системе АОЗ, о чем свидетельствует высокий уровень общей антиокислительной активности сыворотки крови, на фоне увеличения содержания окисленного глутатиона и снижении концентраций α -токоферола, ретинола. У бесплодных женщин с СПКЯ, надпочечниковой гиперандрогенией, гиперпролактинемией, кроме того, отмечается и снижение уровня аскорбата [12]. У женщин с *дисфункцией яичников и диффузной дисгормональной мастопатией* выявлено, что накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации на фоне снижения уровня ретинола, СОД и дисбаланса в системе глутатиона, сопровождается компенсаторным повышением общей АОА сыворотки крови. Данные изменения в системе ПОЛ — АОЗ могут указывать на формирование такого патологического состояния как окислительный стресс [1, 2].

Оценка уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте выступает одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы, так получены данные относительно содержания отдельных компонентов ПОЛ, ферментативных (супероксиддисмутаза, СОД) и неферментативных (α -токоферол, ретинол) факторов АОЗ при различных видах *патоспермии* (олиго-, астено-, тератозооспермии), а также при инфекциях половых органов [6, 19].

Особую актуальность в плане установления патогенеза репродуктивных нарушений имеет изучение этнических особенностей течения процессов ПОЛ — АОЗ. Получено, что в группе беременных высокого риска бурятской этногруппы по сравнению с русскими происходит снижение продуктов процесса липопероксидации, при уменьшении содержания неферментативного

компонента системы АОЗ — ретинола во всех триместрах беременности [10]. Сравнение параметров системы «ПОЛ — АОЗ» у женщин с бесплодием двух этнических групп установило большую интенсивность липоперекисных процессов и выраженную антиоксидантную недостаточность у буряток, о чем свидетельствовало накопление КД и СТ и ТБК-активных продуктов и низкое содержание СОД, токоферола и общей АОА по сравнению с русскими женщинами с бесплодием. У бурят с патозооспермией, в отличие от русских, гормонально-метаболические изменения имели преимущественно компенсаторно-приспособительный характер [17]. Установлена универсальная роль оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности при патозооспермии в различных этнических группах. Показано, что для русских с патозооспермией характерна недостаточность токоферола, тогда как для бурят с патозооспермией — повышение антиоксидантной активности крови [6]. Выявленные специфические особенности универсального процесса перекисного окисления липидов у русских и бурят являются основанием для применения дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Таким образом, наш собственный опыт в исследовании системы ПОЛ — АОЗ, со всей очевидностью свидетельствует, что оксидативный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Это приводит к твердому убеждению о необходимости исследования свободнорадикальных процессов, в частности ПОЛ, и механизмов антиоксидантной защиты при нарушении репродуктивного здоровья у женщин и мужчин. При выявленных нарушениях требуется применение антиоксидантов, комплекс которых должен подбираться строго индивидуально с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Исследования, проводимые в лаборатории патофизиологии репродукции под руководством член-корр. РАМН Л.И. Колесниковой поддерживаются грантами Президента РФ (НШ-65587.2010.7, НШ-494.2012.7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальченко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис... канд. мед. наук. — Иркутск. — 2007. — 24 с.
2. Гребенкина Л.А. Закономерности формирования окислительного стресса у женщин с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2007. — 22 с.
3. Данусевич И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 23 с.

4. Даренская М.А., Старостенко О.В. Этнические особенности перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 141 — 142.
5. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ — АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 24 с.
6. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: автореф. дис... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.
7. Ермолова Е.В. Диагностическая значимость гормонально-метаболических нарушений при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндемизмом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 26 с.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК «Наука / Интерпериодика». — 2001. — 343 с.
9. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 137 с.
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Изучение состояния процесса липоперекисидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6 (76). — С. 31 — 33.
11. Колесникова Л.И., Загарских Е.Ю., Колесников С.И. и др. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах. — Новосибирск: Наука, 2010. — 100 с.
12. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Нарушение репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 2. — С. 41 — 44.
13. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 1993. — 39 с.
14. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2008. — 22 с.
15. Курашова Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 20 с.
16. Лабыгина А.В. Основные клиничко-патогенетические варианты женского эндокринного бес-

плодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2010. — 42 с.

17. Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. и др. Некоторые клинические и метаболические особенности бесплодия у женщин русской и бурятской национальности // V Международный конгресс по репродуктивной медицине. — М., 2010. — С. 105—106.

18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.

19. Сафроненко А.В. Основные изменения элементного и гормонально-метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2008. — 23 с.

20. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2002. — 45 с.

21. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом. — Новосибирск: Наука. — 2001. — 134 с.

22. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. и др. Закономерности развития адаптивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009. — № 4—5 (39—40). — С. 203—205.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — член.-корр. РАМН, профессор, директор УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Осипова Елена Владимировна — д.б.н., гл.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Гребенкина Людмила Анатольевна — автор, ответственный за переписку, к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: greblud@mail.ru)

Долгих Мария Игоревна — к.б.н., н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Натяганова Лариса Викторовна — к.б.н., н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Н.А. Курашова

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

В обзоре литературы приведена характеристика изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови и семенной жидкости мужчин репродуктивного возраста при различных патологических состояниях. Анализ полученных данных обследования мужчин с различными нарушениями репродуктивной системы свидетельствует об изменении показателей системы «пероксидация липидов-антиоксидантная защита».

Ключевые слова: мужчины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

FEATURES OF OXIDATIVE STRESS IN VARIOUS PATHOLOGICAL CONDITIONS IN MEN OF REPRODUCTIVE AGE

N.A. Kurashova

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

In a review of the literature shows the data from studies of changes of lipid peroxidation and antioxidant protection in blood and semen of men of reproductive age in various pathological conditions. The analysis of survey data of men with various disorders of the reproductive system indicates a change in the indices of lipid peroxidation, antioxidant protection, indicating that the development of their oxidative stress.

Key words: men, lipid peroxidation, antioxidant protection

Проблема мужского репродуктивного здоровья по-прежнему находится в центре внимания многочисленных исследователей и является актуальной в современной медицине.

В последние годы неизмеримо возрос интерес к клиническим аспектам исследования процесса перекисного окисления липидов. Это во многом обусловлено тем, что дефект в указанном звене метаболизма способен существенно снизить резистентность организма к воздействию на него неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, а также создать предпосылки к формированию, ускоренному развитию и усугублению тяжести течения различных заболеваний жизненно важных органов. Известно, что в развитие разнообразных по генезу расстройств репродуктивной функции у мужчин вовлечены нарушения метаболизма активных форм кислорода (АФК), которые определяются как ионы кислорода, свободные радикалы и пероксиды. Они образуются в сперме и лейкоцитах, присутствующих в сперме, и, во-первых, повреждают мембрану сперматозоидов, приводя к снижению подвижности сперматозоидов и их способности к слиянию с ооцитом, а во-вторых, могут повреждать ДНК сперматозоидов [2, 28]

В последние годы ряд исследований посвящен роли окислительного стресса, который характеризуется повышенной продукцией АФК, приводящей к нарушению качества семенной жидкости мужчин при нарушении фертильности. Отмечается выраженная тенденция снижения качественных и количественных характеристик семенной жидкости у мужчин. Поскольку сперматогенез является сложным, крайне чувствительным процессом клеточной дифференциации, в регуляции которого участвуют

различные системы организма, нарушения в каждом из звеньев, воздействующих на процесс сперматогенеза, в конечном итоге отражаются на параметрах эякулята — его объеме, количестве и качестве сперматозоидов, их подвижности, морфологической полноценности [14].

В норме образование АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при патологии имеет место избыток АФК, поражающих чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза [24, 26].

С одной стороны избыток свободных радикалов и вызванный ими окислительный стресс может отрицательно влиять на сперматогенез, а с другой — нормальное функционирование сперматозоидов требует присутствия физиологических количеств активных форм кислорода (АФК) [16, 17]. Наблюдается корреляция между генерацией АФК и антиоксидантной активностью сперматозоидов и сочетанием нарушения данных показателей с мужским бесплодием [25]. В этой связи исследование состояния реакций перекисного окисления липидов и систем регуляции их активности является актуальным и позволит подойти к пониманию патогенетических особенностей окислительного гомеостаза при различных нарушениях репродуктивной функции у мужчин.

В связи с вышеизложенным изучение особенностей изменений процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различных патологических состояниях у мужчин репродуктивного возраста в настоящее время остается актуальным.

Среди причин, приводящих к повышению продукции АФК, выделяют возраст, образ жизни

(курение, избыточный вес, нехватка витаминов-антиоксидантов и др.), воспаление, варикоцеле, сахарный диабет (СД) и многие другие [15], но роль каждой из них в развитии оксидативного стресса у мужчин требует уточнения. Одним из возможных факторов, отрицательно влияющих на процессы липопероксидации, может являться ожирение. Существуют данные, свидетельствующие о том, что ожирение влияет почти на все параметры спермограммы. Ряд авторов [6, 21, 23, 26] показали, что у мужчин с избыточной массой тела снижены концентрация, подвижность и количество морфологически нормальных форм сперматозоидов. Также ожирение играет главную неблагоприятную роль в формировании метаболического синдрома, который, в свою очередь, приводит к возникновению сахарного диабета II типа, мочекаменной болезни, развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, повышению уровня холестерина, триглицеридов в крови. Разумеется, не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится метаболический синдром, зависит от взаимодействия факторов внешней среды и генетической предрасположенности.

Интерес к данной проблеме также обусловлен выраженной зависимостью особенностей метаболических нарушений от этнической принадлежности. По результатам ретроспективного анализа мужчин репродуктивного возраста с избыточной массой тела, русской национальности из бесплодных семейных пар, установлено низкое содержание субстратов и продуктов пероксидации, а также снижение уровня ретинола, β -токоферола и содержания восстановленного глутатиона (GSH) по сравнению с фертильными мужчинами. У мужчин бурятской национальности с ожирением и бесплодием отмечены значимые высокие концентрации ТБК-активных продуктов и низкий уровень активности супероксиддисмутазы, что свидетельствует об активации процесса ПОЛ, поскольку отсутствие достаточного количества антиоксидантов не позволяет антиоксидантной системе реализовать свои защитные функции. В результате исследования установлено, что у русских мужчин с бесплодием и ожирением русской популяции общая антиоксидантная активность (АОА) крови значимо выше, чем у мужчин бурятской популяции. Эти изменения соответствуют состоянию окислительного стресса и могут возникать в организме в тех случаях, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность компонентов системы антиоксидантной защиты организма [7].

Б.Г. Дашиевым приведены данные, что у пациентов русской и бурятской популяций с патозооспермией по сравнению с фертильными мужчинами отмечается снижение уровня первичных продуктов и повышение конечных продуктов липопероксидации. При сравнении показателей системы АОЗ среди пациентов русской и бурятской популяций установлено, что активность СОД и уро-

вень восстановленного глутатиона (GSH) у мужчин с патозооспермией ниже, чем у фертильных. Также у русских мужчин с патозооспермией выявлены существенно низкие значения β -токоферола, что свидетельствует о срыве антиоксидантной защиты и характеризуется развитием синдрома липопероксидации разных компонентов клеток и тканей, что может привести к следующим изменениям: повреждению мембран, инактивации или трансформации ферментов, подавлению деления клеток, накоплению в клетке инертных продуктов полимеризации [1]. Помимо недостатка β -токоферола отмечается уменьшение соотношения GSH/GSSG, тогда как у бурят с патозооспермией наблюдается повышение общей антиоксидантной активности [5]. Полученные данные свидетельствуют о нарушении про- и антиоксидантного баланса мужчин с патозооспермией, как русской, так и бурятской популяций и свидетельствуют о разной степени активности метаболических процессов у мужчин разных этнических групп.

Давно признано, что сахарный диабет оказывает неблагоприятное влияние на мужскую фертильность, воздействуя как на сперматогенез, так и на эректильную функцию. Большинство исследователей утверждают, что у мужчин с СД I типа нарушения углеводного обмена сопровождаются инициацией процессов ПОЛ и накоплением основных продуктов липопероксидации, оказывающих токсическое влияние на клетки, что дает основание предполагать одну из ведущих ролей процесса липопероксидации в патогенезе заболевания и формирования сосудистых осложнений [11, 12]. Однако другие исследователи не выявили существенной разницы в содержании липоперексидов у больных СД I типа с осложнениями и без них. Так же показано, что содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных не приводит к усилению процессов ПОЛ в мембране эритроцитов [12]. Исследования Л.В. Беленькой [3] показали, что у мужчин с СД I типа и патозооспермией наиболее значимыми показателями явилось увеличение ТБК-активных продуктов на 50 % и снижение на 32 % общей АОА крови по сравнению с практически здоровыми мужчинами с реализованной репродуктивной функцией. Активация процессов ПОЛ у пациентов с СД I типа приводит к дисбалансу системы «ПОЛ – АОЗ», который выражается в снижении величины общей АОА крови. Установлено сохранение активности СОД на уровне величин контроля. Поддержание активности СОД у этих пациентов происходит в условиях интенсивного гликирования ферментного белка, нарушающего его нативную структуру [10]. В связи с этим автор предполагает, что стабильный уровень реакции дисмутации супероксида обеспечивают неповрежденные гликированием молекулы фермента за счет повышения своей функциональной активности [3]. Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что активация процессов ПОЛ у больных СД I типа происходит на этапе образования ТБК-активных продуктов и снижения общей АОА

крови на фоне стабилизации активности СОД и системы глутатиона. Далее показано, что у мужчин с СД I типа с патоспермией повышение субстратов с ненасыщенными двойными связями, активация их перекисидации на этапе образования конечных продуктов окисления сопровождается снижением общей АОА крови и более высоким содержанием ретинола, что могло быть следствием проводимой витаминотерапией осложнений. Также у мужчин с СД I типа и патоспермией установлен более высокий коэффициент соотношения GSH/GSSG по сравнению с мужчинами с СД I типа и нормоспермией и практически здоровыми мужчинами, что является компенсаторным механизмом, направленным на частичное сдерживание повреждающего воздействия продуктов ПОЛ на сперматогенез. Таким образом, оценку характера взаимоотношений в системе «ПОЛ — АОЗ» у мужчин с СД I типа и нарушением сперматогенеза, свидетельствующую о различных вариантах окислительного стресса, необходимо учитывать при разработке способов коррекции и профилактики репродуктивных нарушений у мужчин.

По данным исследования А.В. Сафроненко у мужчин с патоспермией наблюдается снижение уровня субстратов с ненасыщенными двойными связями, повышение первичных продуктов липоперекисидации в крови по сравнению с фертильными мужчинами. Первичные продукты ПОЛ, как правило, являются очень неустойчивыми веществами и легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием более стабильных компонентов окисления: альдегидов, кетонов, низкомолекулярных кислот [9], вследствие чего отмечается широкий диапазон их изменений. Уровень промежуточных продуктов в сыворотке крови мужчин с патоспермией значимо выше по сравнению с контрольной группой [13]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об активации процесса липоперекисидации у мужчин с патоспермией.

В работах М.В. Быковой приводятся данные, которые позволяют сделать выводы о различии в про- и антиоксидантном статусе сперматозоидов при различных видах патоспермии. Об этом свидетельствует повышение уровня первичных продуктов липоперекисидации и существенное изменение активации СОД и каталазы. Эти биохимические особенности отражаются на функциональных особенностях сперматозоидов [4].

Существуют данные об изучении механизма повреждения сперматозоидов при инфекционном процессе, которые свидетельствуют о том, что активный кислород под влиянием инфекций оказывает негативное действие на подвижность сперматозоидов. При инфекциях усиливаются процессы ПОЛ практически во всех тканях мужской мочеполовой системы, что приводит к разрушению клеточных мембран, снижению рецепции местных тканевых гормонов, нарушению экспрессии рецепторов андрогенов в тестикулах, снижению обеспеченности тканей кислородом и активности

антиоксидантных систем [20]. Доказано также, что спермальный окислительный стресс приводит к перекисидному повреждению плазматической мембраны и потере целостности ДНК сперматозоидов [22, 27]. В частности установлено наличие окислительного стресса в сперме пациентов с простатитом, когда происходит накопление АФК с активацией свободнорадикального окисления и у мужчин с инфекцией вторичных половых органов, которая обусловлена, с одной стороны, повышением уровня свободных радикалов, с другой — подавлением общей антиоксидантной способности [19]. На фоне трихомонадной инфекции воспалительные заболевания мочеполового тракта активируют процессы ПОЛ уже на самых ранних стадиях заболевания независимо от локализации воспалительного процесса и способствуют дисбалансу про- и антиоксидантных систем [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что в зависимости от патологического состояния у мужчин репродуктивного возраста процессы липоперекисидации имеют свои особенности. Проведенные исследования установили, что активация процессов ПОЛ может являться как следствием, так и причиной различных метаболических изменений в организме. В целом, анализ полученных данных обследования мужчин с различными нарушениями репродуктивной системы свидетельствует об изменении показателей системы ПОЛ — АОЗ и подтверждает развитие у них окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырев В.Н. // Пат. физиология. — 1989. — № 5. — С. 90 — 94.
2. Божедомов В.А., Лоран О.Б., Сухих Г.Т. Этиология и патогенез мужского аутоиммунного бесплодия. Часть 2 // Андрология и генитальная хирургия. — 2001. — № 1. — С. 78 — 87.
3. Беленькая Л.В. Закономерности изменения функционирования системы нейроэндокринной регуляции и особенности окислительного стресса у больных сахарным диабетом 1 типа с различным статусом сперматогенеза: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2010. — 22 с.
4. Быкова М.В., Титова Н.М., Маркова Е.В., Светлаков А.В. Про-/антиоксидантный статус в сперматозоидах и семенной плазме мужчин при патоспермии // Проблемы Репродукции. — 2008. — № 3. — С. 63 — 67.
5. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.
6. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. Метаболические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у мужчин // VII Российский конгресс «Мужское здоровье» с международным участием: сб. науч. тр. — Ростов-на-Дону, 2011. — С. 277 — 279.

7. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А. и др. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* — Владивосток, 2011 — Т. 44, № 1. — С. 38—41.
8. Колесникова Л.И., Власов Б.Я., Неронова Н.А. Состояние репродуктивной функции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией // *Фундаментальные исследования.* — № 1. — 2011. — С. 76—81.
9. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия. — М.: Мир, 2000. — 469 с.
10. Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей — 2-е изд., испр. и доп. — М.: РКНПК МЗ РФ, 2001. — 78 с.
11. Лю Б.Н. Митохондри и кислородно-перекисный механизм старения // *Успехи современной биологии.* — 2002. — № 4. — С. 376—389.
12. Меньщикова Е.Б. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
13. Сафроненко А.В. Основные изменения элементного и гормонально-метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2008. — 22 с.
14. Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Особенности изменений фосфолипидного состава семенной жидкости у мужчин с нарушением фертильности // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2010. — № 7. — С. 27—30.
15. Чеботарев И.П., Зоркин С.И., Смирнов Е.И. и др. Содержание оксида азота в крови у детей с варикоцеле // *Российский педиатрический журнал.* — 2006. — № 6. — С. 27—29.
16. Agarwal A. et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature // *Reprod. Biomed. Online.* — 2004. — Vol. 8 (6). — P. 616—627.
17. Aitken J., Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk // *BioEssay.* — 1994. — Vol. 16. — P. 259—267.
18. Aitken R.J. A free radical theory of male infertility // *Reprod. Fertil. Dev.* — 1994. — Vol. 6. — P. 19—23.
19. Bonde J.P., Ernst E., Jensen T.K. et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1172—1177.
20. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenozoospermia // *Asian J. Androl.* — 2006. — Vol. 8. — P. 143—157.
21. Depuydt C.E., Bosmans E., Zalata A., Schoonjans F., Comhaire F. The relationship between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection // *J. Androl.* — 1996. — Vol. 17, N 6. — P. 699—707.
22. Guzik D.S., Overstreet J.W., Faktor-Litvak P. et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 1388—1393.
23. Mohamed H. et al. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility // *Human Reproduction.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 129—138.
24. Ochendorf F.R. Infections in the male genital tract and reactive oxygen species // *Hum. Reprod. Update.* — 1999. — Vol. 5. — P. 399—420.
25. Sharma R.K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 48. — P. 835—850.
26. Slama R., Eustache F., Ducot B. et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities // *Hum. Reprod.* — 2002. — Vol. 17. — P. 503—515.
27. Tremellen K. Oxidative stress and of male infertility // *Human Reproduction Update.* — 2008. — Vol. 14, N 3. — P. 243—258.
28. Urata K. et al. Effect of endotoxin-induced reactive oxygen species on sperm motility // *Fertil. Steril.* — 2001. — Vol. 76 (1). — P. 163.

Сведения об авторах

Курашова Надежда Александровна — н.с., ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; тел./факс: (395) 2-20-76-36, 20-73-67; e-mail: nakurashova@yandex.ru)

О.Я. Лещенко

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОГРАММЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ФОРМИРОВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ
И СЕКСУАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ СОВРЕМЕННОЙ МОЛОДЕЖИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

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

Современные подростки имеют низкий, не соответствующий требованиям современности и их стиля жизни, уровень информированности по вопросам репродуктивного здоровья и безопасности сексуальных отношений.

Изложенные факты литературного обзора подтверждают своевременность и необходимость внедрения для молодежи репродуктивных образовательных программ, направленных на повышение уровня информированности по вопросам репродуктивного здоровья и навыкам его сохранения.

Ключевые слова: образовательные программы, молодежь, подростки, репродуктивное здоровье, репродуктивные установки

**EDUCATIONAL PROGRAMS PREVENT VIOLATIONS OF REPRODUCTIVE HEALTH
AND FORMATION REPRODUCTIVE AND SEXUAL CULTURE OF MODERN YOUTH
(LITERATURE REVIEW)**

O.Ya. Leshchenko

Science Center family health and reproduction SB RAMS, Irkutsk

The level of awareness on reproductive health and safety of sexual relations of the modern teenagers is low and not corresponding to the modern requirements and to their lifestyle. The presented facts of the literature review prove good timing and the need for implementation of youth reproductive education programs aimed at raising awareness on reproductive health issues and the skills to save it.

Key words: educational programs, youth, adolescents, reproductive health, reproductive attitudes

Проблема охраны репродуктивного здоровья подростков является актуальной во всем мире. Фонд ООН по народонаселению, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяют этой проблеме большое внимание. В качестве основных направлений работы в сфере охраны репродуктивного здоровья подростков признаны: предупреждение подростковой беременности; предупреждение заболеваний, передающихся половым путем; оказание комплекса медико-санитарных услуг в специальных медицинских учреждениях; распространение информации о репродуктивном здоровье; усиление роли семьи в охране репродуктивного здоровья молодежи посредством повышения информированности родителей в вопросах здоровья и полового созревания детей; улучшение просветительской работы в учебных заведениях и вне их; увеличение числа исследований репродуктивного здоровья подростков [13].

В России права и свободы человека в репродуктивной сфере в качестве неотъемлемого компонента личных прав и свобод граждан закреплены в Конституции Российской Федерации и гарантируются Федеральным законодательством. Согласно принятой в 2008 г. «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года», укрепление репродуктивного здоровья населения, а также здоровья детей и подростков, признано одним из главных направлений демографической политики РФ.

МЗ и СР РФ определило основные задачи по охране репродуктивного здоровья детей и подростков (2005 г.):

1. Совершенствование нормативной базы по охране репродуктивного здоровья и организации медико-социальной помощи.
2. Развитие специализированной медицинской помощи и новых организационных форм медико-социальной помощи.
3. Обеспечение доступности и качества медико-социальной помощи.
4. Включение мероприятий по охране репродуктивного здоровья детей и подростков в Программу государственных гарантий обеспечения населения бесплатной медицинской помощью.
5. Использование современных информационных и образовательных технологий в работе по охране репродуктивного здоровья, безопасного репродуктивного поведения и здорового образа жизни детей и подростков.

Недостаточное распространение среди молодых людей информации о заболеваниях, передаваемых половым путем, обуславливает слабое использование ими средств защиты и редкое обращение за медицинской помощью. Из-за недооценки значимости проблемы на управленческом государственном уровне и в среде работников здравоохранения подростки зачастую не могут получить информацию даже тогда, когда они испытывают в этом потребность. Правда, в последние годы

в программах охраны репродуктивного здоровья стало больше внимания уделяться потребностям подростков. Но по-прежнему остается много препятствий для молодых людей в получении ими необходимой информации и услуг для предупреждения нежелательной беременности и ЗППП. Актуальной остается необходимость учета мнений самих подростков при разработке программ формирования ответственного поведения молодежи в репродуктивной сфере [3, 6, 10, 14, 17].

Одной из причин низкой рождаемости в стране многие демографы считают общемировую тенденцию ориентации семьи на малодетность. Проведенные социологические опросы детей и подростков показали, что на основании опыта родителей, общественного мнения, отсутствия пропаганды «чадолюбия» низкие репродуктивные установки формируются уже в детстве [5, 7, 35]. И это вызывает большую озабоченность. Идеальным числом детей они называют двоих, а желаемое в среднем составляет 1,8. А если сделать поправку на то, что примерно 1/5 часть из них будет бесплодна, часть не сможет реализовать свои репродуктивные возможности из-за отсутствия партнера, можно сделать весьма неблагоприятный прогноз в отношении рождаемости в стране по меньшей мере на ближайшие годы [12].

Приоритетными направлениями в работе должны являться создание программ санитарного просвещения по вопросам контрацепции и ИППП у подростков и молодежи, стимулирование использования презервативов, доступность лечения ЗППП, пропаганда здорового образа жизни, формирование у подрастающего поколения ответственного сексуального поведения и мотивации на создание семьи с двумя детьми и более. Главным условием решения проблем молодежи является скоординированность действий государственных и общественных учреждений, организаций и специалистов, а также полноценное финансирование молодежных программ [1, 3, 6, 8, 9, 10, 13, 27, 28, 30]. По мнению большинства медиков, психологов и педагогов, для достижения положительного эффекта образовательных программ в сфере репродуктивного здоровья и поведения, нужно действовать в трех направлениях: 1) следовать принципам полового воспитания: воспитание социальной ответственности во взаимоотношениях между полами, ответственного отношения к институту семьи и формирование нравственных и моральных норм с учетом половой принадлежности; 2) информировать о сексуальности и связанных с ней проблемах: ИППП, ВИЧ-инфекция, беременность, роды, аборт; 3) развивать коммуникативные навыки и способности принимать взвешенные решения [9, 13, 24, 27, 30].

Во избежание информационного насилия, которое, по мнению экспертов ВОЗ (2002), постоянно испытывает современная молодежь, наиболее уместен факультативный вариант обучения, предусматривающий соблюдение следующих условий: 1) посещение занятий на добровольной основе

после предоставления информации о содержании, целях и задачах программы; 2) комплексный междисциплинарный характер программы с привлечением к учебно-воспитательной и коррекционной работе психологов и медицинских работников (гинекологов, андрологов, педиатров, сексологов) [1, 3, 4, 13, 14, 19]. При этом очень важно соблюдать принципы добровольности, анонимности, конфиденциальности и доверительности между обучаемым и тренером или супервайзером. Предпочтительнее, чтобы наставниками девушек были тренеры-женщины, а юношей — мужчины [29, 31]. Однако многие исследователи отмечают, что даже при соблюдении всех необходимых условий для реализации образовательных программ по репродуктивному здоровью они не смогут избавить подростков и молодежь от возникающих трудностей и проблем физического и психосексуального развития, но заметно облегчат разрешение возникающих при этом проблем и конфликтов, тем более что подростки и молодежь, прошедшие обучение, получают более достоверные сведения по вопросам, связанным с тематикой брачно-семейно-сексуальных отношений, необходимым не только для собственного духовного и культурного развития, но и для обучения последующих подрастающих поколений [3, 4, 8, 10, 19, 27, 28, 35].

Противники программ уверены, что любая информация подобного рода развращает подростков, увеличивает количество добрачных связей, беременностей, инициирует раннее начало половой жизни. Сторонники полового просвещения связывают с его введением надежды на уменьшение всех существующих негативных тенденций в этой сфере.

Но реальность, в качестве которой выступает опыт стран, давно осуществляющих половое просвещение, свидетельствует о следующем:

1. Возраст начала половой жизни у подростков очень мало зависит от школьного сексуального просвещения. Он зависит от других причин.

2. Школьный курс или отсрочивает начало сексуальной жизни, или делает ее более грамотной, безопасной.

3. Самыми успешными являются программы, которые начинаются раньше, чем школьники вступают в половые отношения, и которые не только дают знания, но и обеспечивают практические навыки и социальные нормы безопасного секса [2, 3, 4, 6, 16, 18, 19, 25, 31]. Это подтвердил анализ более тысячи отчетов о таких программах, проведенный ВОЗ в 1993 г. и показавший, что половое просвещение не ведет к более раннему началу половой жизни, а, наоборот, способствует пониманию необходимости ответственного сексуального поведения и формированию положительного отношения к семейным ценностям. Исследовательскими группами в Европе, равно как и в Америке, Азии, Африке, Австралии, сделано заключение, что достоверная и научно обоснованная информация для молодежи о профилактике ИППП, предупреждении нежелательной беременности помогает молодым людям

делать осознанный выбор и охранять свое здоровье, не приводя при этом к более раннему началу половой жизни [19, 20]. Рассмотрим некоторые программы, проводимые в России и за рубежом. Поскольку многие из них достаточно однотипны, остановимся на наиболее удачных с точки зрения изучаемой проблемы вариантах.

Программа «Основы планирования семьи и здорового образа жизни», создана коллективом авторов Российской ассоциации «Планирование семьи» в 2007 г. на основе «Концепции полового воспитания подростков». Авторами программы подчеркивается, что «половое воспитание следует расценивать как часть процесса формирования личности, который включает в себя не только проблемы здоровья, но и моральные, правовые, культурные и этические аспекты». В качестве основной задачи выступает «формирование у молодых людей ответственного отношения к своему здоровью, половой жизни, включая воздержание, и принятию осознанного решения, умению сказать «нет» в ситуации, когда подросток не готов к таким отношениям». Разработчики программы, подготовив качественный учебный материал с методическими и наглядными пособиями, не смогли учесть косности некоторых официальных лиц и психологического барьера, которые встанут на пути внедрения программы. В 1998 г. финансирование программы было приостановлено. Но созданные на 48 территориях в 160 городах центры планирования семьи продолжают работу по программе, сами ищут средства, единомышленников и делают то, что отказалось делать государство. Анализа эффективности работы региональных центров планирования семьи, по данной образовательной программе не проводилось [16].

Примером успешной работы регионального центра планирования семьи может быть деятельность архангельского центра, где с 1994 г. реализуется областная целевая программа «Планирование семьи». В 1999 г. в учебный план 43 % образовательных учреждений Архангельской области были введены спецкурсы «Знай свое тело», «Психология здоровья», «Твое здоровье», «Планирование семьи», «Здоровый образ жизни», «Познай себя» и др. [4, 16].

Успешный опыт работы архангельского, московского (Некоммерческая организация «Планирование семьи и сексуальное просвещение молодежи и подростков») и других молодежных центров («Ювентус» в г. Новосибирске, «Ювента» в г. Санкт-Петербурге) предопределил создание Фондом ООН по народонаселению проекта «Репродуктивное здоровье и права молодежи РФ», который осуществлялся в Москве, Твери, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Барнауле, Томске в 2000–2002 гг. под эгидой Министерства здравоохранения РФ. Итогом работы по проекту стала разработка образовательной программы, к данной проблеме было привлечено общественное внимание, а также внимание органов исполнительной власти шести городов, что обеспечило впослед-

ствии финансирование из городского бюджета программ по репродуктивному здоровью, выделение дополнительных ставок психологов, медиков, социальных работников для центров, средств для обучения персонала. Опыт деятельности шести молодежных центров стал примером оптимального (в данных исторических условиях) решения вопроса охраны репродуктивного здоровья молодежи и рекомендован для активного внедрения в субъектах РФ (Министерство здравоохранения РФ, 1997). В настоящее время в РФ существует всего 20 молодежных центров подобного типа [13].

S. Malhotra с соавт. (2008) при интервьюировании студентов военно-медицинской академии Техаса (США) выявили, что 44 % испытывают недостаток в знаниях о репродуктивном здоровье [30].

Исследователи National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion USA (2009) установили низкий образовательный уровень у студентов США по вопросам репродуктивного здоровья. 33 % студентов не знают об ИППП и негативных последствиях аборта, что послужило основанием для включения вопросов планирования семьи в их стандартные учебные планы [21].

D.B. Langille с соавт. (Канада, 2009) при обследовании студентов-медиков выявили, что девушки были более осведомлены в вопросах репродуктивного образования, чем юноши. 68 % школьников старших классов Македонии когда-либо слышали об экстренной контрацепции, при этом юноши были более осведомлены (72 %), чем девушки (64 %) [31]. Учитывая высокую сексуальную активность студентов, исследователи подчеркивают настоятельную необходимость их сексуального просвещения, поскольку непреднамеренные беременности у студенток в большинстве своем приводят к аборту и утрате репродуктивного здоровья [15, 16, 18, 26, 29, 30].

По данным D. Adeyinka с соавт. (Нигерия, 2009) [10], 65,4 % студентов не осведомлены о контрацепции, 52,3 % за рекомендациями по выбору контрацептива обращаются к провизору в аптеке. D. Zhang с соавт. (Китай, 2010) [26] пришли к выводу, что девушки-студентки медицинского колледжа Шанхая недостаточно образованы в области сексуального и репродуктивного здоровья, а на жизненные приоритеты и семейно-брачные отношения, главным образом, влияли многочисленные социальные факторы.

Европейская сеть Международной федерации планирования семьи (МФПС) в сотрудничестве с Лундским университетом (Швеция), и Европейским региональным бюро ВОЗ при финансовой поддержке со стороны Европейской комиссии провела исследование по вопросам сексуального образования в 26 европейских странах, которое показало, что полное признание образовательных программ получило лишь в немногих странах, при этом важную роль играли политические факторы. В Дании и Нидерландах сексуальное образование является общепринятым и поддерживается широкой общественностью, в то время как в Чешской

Республике, Германии, Ирландии и Польше оно вызывает активное неприятие [32].

Все большее участие в деятельности по просвещению молодежи в вопросах секса стали принимать средства массовой информации [7, 9, 11, 16, 18, 24]. В скандинавских странах средства массовой информации являются источником поддержки и информации по вопросам секса. В Дании национальные радио- и телеведущие компании предоставляют бесплатное эфирное время для программ полового просвещения [10].

Итак, ухудшение качества репродуктивного здоровья молодежи и демографической ситуации в стране в целом происходит и в результате недостатка полового воспитания детей в семье, раскрепощения общества в вопросах интимных отношений. Социальное расслоение общества, рост количества разновозрастных браков и уровня подростковой проституции, увеличение периода между началом половой жизни и вступлением в брак, отказ молодежи от официальной регистрации браков, распространенность юридически неоформленных браков и т.д. — все это приводит к подрыву здоровья нации и осложняет демографическую ситуацию. Молодым людям в настоящее время приходится практически в одиночку преодолевать негативное влияние улицы, телевидения, культуры массового потребления, что приводит к психологическим стрессам, уходу от реальности и поиску удовольствий [5, 9]. Разрушение системы профессионального, патриотического, гражданского, нравственного, правового, экологического, полового воспитания и сексуального образования привело к возникновению не регулируемой, а манипулируемой части молодежи [1, 7, 9, 11]. Грамотное, квалифицированное половое воспитание и сексуальное образование в образовательных учреждениях, организованное специалистами, имеющими интегрированное медико-педагогическое образование, являются одним из путей решения проблемы сохранения репродуктивного здоровья молодежи, что, несомненно, скажется на перспективе создания будущих семей, рождаемости детей и улучшении демографической ситуации в стране. Совместные усилия специалистов разных отраслей позволят воспитать здорового будущего Родителя и Гражданина страны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аккузина О.П., Смирнова Н.П., Борисова Н.В. Просвещение молодежи — решающий фактор сохранения репродуктивного здоровья населения // Матер. X Всерос. науч. форума «Мать и дитя». — М., 2009. — С. 484 — 485.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Состояние здоровья современных детей и подростков и роль медико-социальных факторов в его формировании // Вестник РАМН. — 2009. — № 5. — С. 6 — 11.
3. Баранов А.А., Санников А.Б. Половое воспитание и сексуальное образование необходимы // Врач. — 2002. — № 3. — С. 40 — 41.

4. Белобородова О.А. Опыт работы по половому воспитанию подростков в Архангельской области // Планирование семьи. — 1999. — № 2.

5. Белокриницкая Т.Е., Мочалова М.Н. Национальная культура как фактор, определяющий сексуальное поведение и репродуктивные установки девочек-подростков // Репрод. здоровье детей и подростков. — 2006. — № 6. — С. 77 — 80.

6. Бехало В.А., Лосева О.К., Сысолятина Е.В. Репродуктивное здоровье и сексуальное поведение подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2007. — № 5. — С. 73 — 79.

7. Бодрова В.В. Репродуктивное поведение как фактор депопуляции в России // Социология семьи. — 2005. — С. 96 — 102.

8. Гендерное поведение подростков и роль социальных факторов в формировании репродуктивного здоровья / В.Р. Кучма, Е.И. Шубочкина, С.С. Молчанова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. — 2006. — № 5. — С. 1 — 16.

9. Дмитриева Е.В. Средства массовой информации и их влияние на репродуктивное поведение молодежи в России // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2006. — № 4. — С. 34 — 39.

10. Ерофеева Л.В. Поведение риска у подростков. Роль сексуального образования (обзор зарубежной научной литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2009. — № 5. — С. 68 — 77.

11. Журавлева Л.В. Поведенческие факторы здоровья подростков // Социология медицины. — 2002. — № 1. — С. 32 — 47.

12. Заева В. 2002 [Электронный ресурс]. — <http://www.ma-ma.ru/ru/library/article/17162.php> (дата обращения: 20.05.2010).

13. О совершенствовании деятельности молодежных центров по охране репродуктивного здоровья детей подросткового возраста (по результатам реализации проекта Фонда ООН по народонаселению «Репродуктивное здоровье и права молодежи РФ в Москве, Твери, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Барнауле, Томске в 2000 — 2002 гг.». — Информационное письмо. — М.: МЗ РФ, 2002.

14. Савельева И.С. Репродуктивное поведение и репродуктивное здоровье глазами подростков: потребности и нужды // Репрод. здоровье детей и подростков. — 2006. — № 4. — С. 23 — 33.

15. Тасова З.Б. О репродуктивном поведении первокурсников учреждений профессионального образования Омска // Рос. вестник акуш.-гинеко. — 2009. — № 2. — С. 59 — 61.

16. Уварова Е.В., Ходжемирова Н.Д., Громова Н.К. и др. Образовательные медико-просветительские программы в России // Репрод. здоровье детей и подростков. — 2007. — № 5. — С. 70 — 72.

17. Уквальберг М.Е., Николаева Л.В., Крылусова С.А. Роль клиники, дружественной к молодежи, в сохранении репродуктивного здоровья девочек-подростков // Матер. Всерос. Конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты». — М., 2010. — С. 325 — 327.

18. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Сутури-на Л.В. Эффективность образовательных программ по репродуктивному здоровью для девушек-студенток // *Амбулаторно-поликлиническая практика — новые горизонты: сб. тез. Всерос. конгр.* — М., 2010. — С. 336—337.
19. Adolescent and Youth Sexual and Reproductive Health // A report on a workshop of the UNFPA in collaboration with the Population Council, 1—3 May, 2002. — New York, 2002. — 37 p.
20. Bayley J., Brown K., Wallace L. Teenagers and emergency contraception in the UK: a focus group study of salient beliefs using concepts from the Theory of Planned Behaviour // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2009. — Vol. 14 (3). — P. 196—206.
21. Capuano S., Simeone S., Scaravilli G. et al. Sexual behaviour among Italian adolescents: Knowledge and use of contraceptives // *The Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2009. — N 4. — P. 285—289.
22. Cheng Y., Lou C.H., Mueller L.M. et al. Effectiveness of a school-based AIDS education program among rural students in HIV high epidemic area of China // *J. Adolesc. Health.* — 2008. — Vol. 42 (2). — P. 184—191.
23. Cohall A.T., Cohall R., Dye B. Overheard in the halls: what adolescents are saying, and what teachers are hearing, about health issues // *J. Sch. Health.* — 2007. — Vol. 77 (7). — P. 344—350.
24. Donati S., Medda L., Spinelli A. et al. Sex education in secondary schools: an Italian experience // *J. Adolesc. Health.* — 2000. — Vol. 13 (4). — P. 376—386.
25. Drennan J., Hyde A., Howlett E. Sexual behaviour and knowledge among adolescents in Ireland // *Sex Health.* — 2009. — Vol. 6 (3). — P. 245—249.
26. Fronteira I., Oliveira da Silva M., Unzeitig V. et al. Sexual and reproductive health of adolescents in Belgium, the Czech Republic, Estonia and Portugal // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2009. — Vol. 14 (3). — P. 215—220.
27. Golbasi Z., Taskin L. Evaluation of school-based reproductive health education program for adolescent girls // *Int. J. Adolesc. Med. Health.* — 2009. — Vol. 21 (3). — P. 395—404.
28. Lupi C.S., Estes C.M., Broome M.A., Schreiber N.M. Conscientious refusal in reproductive medicine: an educational intervention // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — N 201 (5), Vol. 502. — P. 1—7.
29. Makenzius M., Gådin K.G., Tydén T. et al. Male students' behaviour, knowledge, attitudes, and needs in sexual and reproductive health matters // *Eur. J. Contracept Reprod Health Care.* — 2009. — Vol. 14 (4). — P. 268—276.
30. Malhotra S., Khurshid A., Hendricks K.A. Medical school sexual health curriculum and training in the United States // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 100 (9). — P. 1097—1106.
31. Mladenovic B., Donev D., Spasovski M. Gender analysis of sexual behaviour of senior high-school students in Skopje, R. Macedonia — cross-sectional study // *Prilozi.* — 2009. — Vol. 30 (1). — P. 179—190.
32. Sexual and reproductive health of persons aged 10—24 years // *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. USA.* — 2009. — 53 p.
33. Sydsjö A., Josefsson A., Sydsjö G. Trends in induced abortions between 1975 and 2000 in a cohort of women born in 1960-64 in four Scandinavian countries // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* — 2009. — Vol. 14 (5). — P. 334—339.
34. Tang S., Tian L., Cao W.W. et al. Improving reproductive health knowledge in rural China — a web-based strategy // *J. Health Commun.* — 2009. — Vol. 14 (7). — P. 690—714.
35. Thomas N., Murray E., Rogstad K.E. Confidentiality is essential if young people are to access sexual health services // *Int. J. STD AIDS.* — 2006. — Vol. 17 (8). — P. 525.

Сведения об авторах

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, рук. лаборатории ФГБУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (+7395) 20-45-92, факс: +73952207636, моб. тел.: 89643521588)

И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Е.И. Солодова, Н.В. Семенова

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАРУШЕНИЯ СНА

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

В статье приводится обзор литературы отечественных и зарубежных исследователей по вопросам климактерического периода у женщин.

Ключевые слова: климактерический синдром, нарушение сна

MENOPAUSE AND SLEEP DISTURBANCES

I.M. Madayeva, L.I. Kolesnikova, E.I. Solodova, N. V. Semenova

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

The article contains the review of literature data of domestic and foreign researchers concerning the issues of climacteric period in women.

Key words: climacteric syndrome, sleep disturbance

В жизни каждой женщины наступает переходный период от репродуктивной фазы к старости — климактерий (климакс, климактерический период, от греч. *climacter* — ступень лестницы), в течение которого на фоне возрастных изменений в организме доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, характеризующиеся постепенным снижением и «выключением» функции яичников: сначала репродуктивной, а затем и гормональной, что проявляется прекращением фертильности и менструации [9]. Согласно научной концепции В.М. Дильмана (1982), климактерический период является одновременно и нормой, и болезнью: нормой потому, что климактерий в женском организме — явление закономерное, а болезнью, потому что это стойкое нарушение регуляции, приводящее в конечном итоге к снижению жизнеспособности организма [3].

Наступление менопаузы — это один из критических периодов в жизни женщины. Эстроген-дефицитное состояние, развивающееся на фоне возрастного снижения и «выключения» функции яичников, может сопровождаться развитием нейроэндокринных изменений, в частности, изменением функции гипоталамической и лимбической систем и секреции нейрогормонов. В состоянии постменопаузы изменяется синтез, выделение и активность нейротрансмиттеров, пластичность и синаптические связи нейронов. Механизм нейроэндокринных изменений на уровне гипоталамической и лимбической систем заключается в снижении допаминергического и увеличении норадренэргического тонуса, что связано со снижением активности опиоидэргической системы. Менопауза, не являясь собственно заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, урогенитальные расстройства, а также повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение климактерического периода, обозначается, как климактерический синдром (КС).

В зарубежной литературе ему соответствует «менопаузальный синдром», включающий в себя вазомоторные и психоэмоциональные расстройства [8].

Учитывая изменения в гормональном статусе и физическом состоянии женщины во время и после наступления менопаузы, нарушения сна часто являются одним из ведущих признаков климактерического периода. По данным зарубежных исследователей, от 25 до 50 % всех женщин в периоде менопаузы отмечают те или иные проблемы, связанные со сном, по сравнению с 15 % женщин фертильного возраста [29, 32]. Британскими учеными выявлено, что женщины, вступившие в период менопаузы, в 3,4 раза чаще предъявляют жалобы на нарушение сна, чем женщины в пременопаузе [21]. Доказано, что наиболее частыми нарушениями сна у женщин в климактерическом периоде являются инсомния, обструктивные нарушения дыхания во время сна (ОНДС) и фибромиалгия (ФМ) [16]. Сопутствующие расстройства настроения и депрессивные состояния достаточно часто отмечаются у женщин в этом возрасте и непосредственно связаны с изменениями гормонального профиля.

Проблема взаимоотношений между менопаузой, инсомнией и депрессией является предметом научных дебатов на протяжении многих лет и остается актуальной в настоящее время [16].

Инсомния является одной из наиболее распространенных проблем, связанных со сном. Ее частота в популяции среди взрослого населения составляет около 30 %. Ученые Национального института здоровья (США) определили инсомнию как повторные трудности засыпания, поддержания сна, ранние утренние пробуждения и/или «неосвежающий» сон (National Institutes of Health Working Group on Insomnia, 1999). В руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994) инсомния определяется как дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной дея-

тельности. В качестве дополнительных проявлений инсомнии можно отметить усталость, дневную сонливость, снижение концентрации и работоспособности. В зависимости от длительности периода нарушения сна, выделяют три типа инсомнии: транзиторная или ситуационная (длительностью менее 1 недели), острая (длительностью менее 3 недель) и хроническая (длительностью более 3 недель) [15].

Причины инсомнии многообразны: стресс (психофизиологические инсомнии), неврозы, психические заболевания (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз и т.д.), соматические заболевания (бронхиальная астма, atopический дерматит, гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь), прием психотропных (в т.ч. снотворных) препаратов, алкоголь, токсические факторы, эндокринно-обменные заболевания, органические заболевания головного мозга (инсульт, паркинсонизм, гиперкинетические синдромы, эпилепсия, опухоли мозга и др.), болевые феномены, синдромы, возникающие во сне (СОАС, двигательные нарушения во сне), внешние неблагоприятные условия (шум, влажность и т.п.), сменная работа, перемена часовых поясов, нарушение гигиены сна [6].

Особое место среди факторов, вызывающих инсомнию, принадлежит депрессии [27]. По меньшей мере 80 % людей, страдающих депрессией, имеют те или иные симптомы инсомнии [37]. Ключевую роль в патогенезе депрессии играет нарушение в работе серотонинергических мозговых систем. Депрессия может быть вызвана недостатком серотонина в мозге, его недостатком в рецепторных участках, невозможностью серотонина достигать рецепторных участков, а также пониженным уровнем триптофана, участвующем в синтезе серотонина. Депрессия является не только одной из наиболее частых причин инсомнии, но и одной из немногих, имеющей определенные полисомнографические корреляты. К ним относятся укорочение латентного периода первого эпизода ФБС (с 90 до ~ 44 мин), снижение длительности дельта-сна в I цикле сна и «альфа-дельта» сне, и раннее преждевременное пробуждение. Лица, страдающие депрессией, очень часто испытывают потребность в дневном сне или имеют повышенную дневную сонливость. Эти феномены, так же как при инсомнии, являются отражением хронобиологических и циркадных расстройств, обусловленных нарушением ритма выработки мелатонина (снижение его уровня в ночные часы и повышение — в дневное время). Как указывалось выше, мелатонин вырабатывается из серотонина и тормозит его синтез, что в свою очередь усугубляет симптомы депрессии [1].

Большая подверженность женщин депрессивным расстройствам связана как с нейробиологическими, так и с психосоциальными особенностями. Это касается объема различных мозговых структур, количества и качества внутривещных связей, соотношения белого и серого вещества, особенностей межполушарного взаимодействия [10, 24]. В головном мозге женщин содержится меньше серотонина, чем в головном мозге мужчин. Показано уменьшение функциональной активности серотониновых

рецепторов 5-HT₂ во фронтальной, париетальной, темпоральной и цингулярной коре у женщин. Эти факты заслуживают особого внимания, учитывая определяющую роль дисфункции серотонина при депрессии. В этом контексте существенны данные о достоверно большей клинической эффективности селективных серотонинергических антидепрессантов именно у женщин. В формировании у женщин депрессивных расстройств большую роль играют особенности их гормонального статуса. Половые гормоны играют определяющую роль в половом деморфизме головного мозга [11, 18, 24]. Известна нейропротективная роль женских половых гормонов, в частности их антиоксидантные и мембраностабилизирующие функции. Значительно влияние эстрогенов на синтез и метаболизм всех моноаминов, в наибольшей степени серотонина. Женские половые гормоны участвуют в созревании многих мозговых функций, включая настроение, моторный контроль, боль, когнитивные процессы. Эстрогены во многом определяют особенности женского характера и специфику эмоционально-аффективных реакций, реагирование на стрессорные события. Важнейшее значение половых гормонов в патогенезе депрессий у женщин ярко демонстрируют депрессии, связанные с репродуктивным циклом женщин. Выявлено, что климактерические депрессии встречаются более чем у 30 % женщин в инволюционном периоде [2, 12]. Климактерическая депрессия является одним из ведущих проявлений КС и может формироваться в любую фазу климактерического периода [35].

Следует отметить взаимосвязь инсомнии с генеративным циклом у женщин. Так, L.W. Maartens и соавт. (2001) провели анкетный опрос женщин разного возраста и выявили, что жалобы на нарушение сна чаще предъявляют женщины, находящиеся в пери- и постменопаузе [23]. В проспективном крупномасштабном исследовании по инсомнии, проведенном учеными Медицинского университета г. Лейпцига (США) среди лиц в возрасте от 47 до 69 лет, было доказано, что основным симптомом инсомнии у женщин в постменопаузе (физиологической или хирургической) является затрудненное засыпание [30].

В иностранной литературе большое количество статей посвящено роли вазомоторных симптомов, возникающих при нарушении вегетативной регуляции со стороны гипоталамуса, обусловленных изменением гормонального статуса у женщин в климактерическом периоде, в генезе инсомнии. Так, по данным Y. Erlik и соавт. (1981), существует взаимосвязь между частотой ночных «приливов» и количеством пробуждений во время сна [17]. Впоследствии, J. Shaver и коллеги обнаружили, что одним из немногочисленных различий по данным ПСГ у женщин с различным менопаузальным статусом (пре-, пери- и постменопаузой) является уменьшение эффективности сна у женщин с выраженными вазомоторными реакциями [36]. В ходе исследования, проведенном среди женщин в постменопаузальном периоде, S. Woodward и R. Freedman выявили статистически значимое снижение эффективности сна (до 95 — 90 %), изменение «архитектуры» сна, и более

продолжительное время бодрствования в течение ночи у женщин, предъявляющих жалобы на «приливы» [42]. Роль нарушения вегетативной регуляции у женщин климактерического периода в генезе симптомов инсомнии подтверждается положительным эффектом заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [38].

Следующим по значимости нарушением сна у женщин в климактерическом периоде являются ОНДС. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) составляет основу всего спектра ОНДС и представляет собой состояние, характеризующееся повторными эпизодами полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна, приводящей к полному или частичному прекращению ороназального потока дыхания длительностью не менее 10 секунд, достаточного, чтобы вызвать кратковременную активацию коры головного мозга (arousal) и снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом на 4 % и более. Ключевым показателем степени тяжести СОАС следует считать индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), представляющий собой количество эпизодов апноэ и гипопноэ за час сна, зафиксированных при проведении полисомнографического исследования (ПСГ). Основными симптомами СОАС являются храп с периодическими остановками дыхания во время сна, повышенная дневная сонливость, снижение концентрации внимания и памяти, утренние головные боли [7].

Главную роль в значительном увеличении частоты СОАС с возрастом у женщин играет менопауза [43]. По данным американских ученых, клинические симптомы СОАС имеют 2,7 % женщин в постменопаузальном периоде, и только 0,6 % — в пременопаузе [13]. Согласно результатам Висконсинского когортного исследования, ИАГ > 15 событий/час был выявлен у женщин в пре- и постменопаузе, сопоставимых по индексу массы тела, в соотношении 1,1:3,5 [43]. При наступлении менопаузы, организм женщины начинает испытывать существенный недостаток половых гормонов (в частности, прогестерона). Известно, что прогестерон и его метаболиты играют важную роль в регуляции дыхания, являясь дыхательными аналептиками. Соответственно, дефицит данного гормона в климактерическом периоде ведет к нарушению синхронной работы мышц, участвующих в акте дыхания и мышц глотки, что в свою очередь приводит к возникновению обструкции ВДП [20].

С менопаузой также ассоциировано увеличение удельного веса подкожно-жировой клетчатки и ее перераспределение по андройдному типу. Таким образом, увеличивается количество подкожного жира в области грудной клетки и шеи, что значительно повышает риск коллапса ВДП [26]. При обследовании 1315 женщин в постменопаузальном периоде, имеющих ИМТ = 30 кг/м², СОАС был диагностирован у 47 % испытуемых [14].

В 1998 г. R.M. Popovic с соавт. было проведено исследование, в котором приняли участие 24 женщины климактерического периода. Из них у 12 участниц с сохраненной менструальной функцией

(т.е. находившихся в состоянии пременопаузы). Исследователями была обнаружена зависимость уровня электромиографической активности *m. genioglossus* в состоянии бодрствования от фазы менструального цикла. Так, самый высокий уровень активности наблюдается во время лютеиновой фазы, а во время фолликулиновой фазы происходит его снижение. Самый низкий уровень электромиографической активности *m. genioglossus* зафиксирован у женщин в постменопаузе [31]. Необходимо отметить, что проведение двухнедельного курса заместительной гормональной терапии у этих женщин способствовало повышению активности *m. genioglossus* во время бодрствования, что подтверждает концепцию о положительном влиянии женских половых гормонов на тонус мышц ВДП.

При проведении большого количества клинических сомнологических исследований, было доказано, что от 25 до 50 % всех пациентов с СОАС имеют сопутствующие двигательные расстройства сна в виде синдрома периодических движений конечностей (СПДК), характеризующегося периодически повторяющимися эпизодами движений конечностей во время сна, и синдрома беспокойных ног (СБН) сенсомоторного расстройства, характеризующегося ощущениями дискомфорта в ногах в покое, сопровождающегося непреодолимым желанием двигать ногами, что облегчает данные ощущения. Следует отметить, что ключевую роль в этиопатогенезе СПДК и СБН играют уровень ферритина в сыворотке крови и нарушение синтеза дофамина в головном мозге. Выраженность симптомов СБН имеет обратную корреляционную взаимосвязь с содержанием железа в организме, определяемого по уровню ферритина в сыворотке крови [5, 39].

L.M. O'Brien и соавт. выдвинули гипотезу о том, что СОАС может быть причиной снижения содержания железа в организме, определяемого по уровню ферритина в сыворотке крови, за счет нарушения функции желудочно-кишечного тракта и ключевых путей метаболизма, а также, оказывать влияние на допаминэргическую систему, и следовательно, существенно увеличивать вероятность развития СПДК и повышенной дневной сонливости [28]. Для подтверждения данной гипотезы ученые провели обследование 80 пациентов (51 мужчина и 29 женщин) с СОАС различной степени тяжести в возрасте от 33 до 59 лет, при этом все женщины были старше 46 лет, то есть находились в периоде пременопаузы и менопаузы. В ходе исследования были выявлены как гендерные, так и возрастные различия в содержании железа в организме. Исследователи доказали, что женщины имели более низкий уровень ферритина и сыворотке крови, чем мужчины ($p < 0,0001$). В свою очередь, у женщин, находящихся в пременопаузальном периоде уровень сывороточного ферритина был значительно ниже, чем у пациенток в менопаузе (40 ± 29 и 86 ± 45 мг/л, соответственно, $p < 0,01$). Методом регрессионного анализа была изучена взаимосвязь между содержанием железа в организме и степенью тяжести СОАС, и установлено, что у женщин пременопа-

узального периода с ИАГ, в отличие от мужчин, выявлен более низкий уровень сывороточного ферритина ($p = 0,06$). У женщин в менопаузе подобной зависимости не наблюдалось ($p = 0,87$). При проведении ПСГ всем обследуемым, СПДК был выявлен у 31 % женщин 6 % мужчин с СОАС ($p = 0,007$), что в свою очередь доказывает гипотезу о влиянии метаболических нарушений при СОАС (в частности, снижения содержания железа в организме) на вероятность развития СПДК. Установленный учеными факт более низкого уровня ферритина в сыворотке крови у женщин в перименопаузальном периоде, можно объяснить ежемесячными потерями железа из организма во время каждой менструации [40].

Проводя анализ литературы, посвященной проблеме нарушений сна в климактерическом периоде у женщин, нельзя обойти вниманием еще одно патологическое состояние — ФМ, являющееся достаточно частой причиной расстройств сна и депрессивных состояний в этой фазе жизни женщины. ФМ — это хронический мышечно-скелетный болевой синдром [19]. Это состояние характеризуется диффузной болью продолжительностью более 3 месяцев в различных участках тела и наличием боли в ≥ 11 из 18 болезненных точек. Пациентки фиксированы на своих болевых ощущениях и крайне тяжело переносят их усиление. Длительность заболевания составляет от нескольких месяцев до нескольких лет. Характерно, что болевой синдром сопровождается мышечной скованностью, которая в основном отмечается по утрам, а легкие физические упражнения уменьшают как ощущение скованности, так и болезненные проявления. Кроме болевого синдрома, при ФМ наблюдается повышенная утомляемость, депрессия, нарушения сна, тревожность и когнитивные нарушения. Несмотря на достаточное количество сна, он может не приносить чувство отдыха. Некоторые женщины могут иметь трудности засыпания и частые ночные пробуждения [25, 33]. В свою очередь, ухудшение качества сна может быть причиной увеличения интенсивности болевого синдрома за счет снижения порога болевой чувствительности. Большинство ученых предполагают, что данный факт обусловлен увеличением выработки вещества Р в головном мозге — центрального ноцицептивного нейропептида, посредством которого мозг регистрирует боль. У пациентов с ФМ его обнаружено в 3 раза больше, чем в группе контроля [22]. Полагают, что вещество Р вызывает снижение уровня серотонина и дофамина в ЦНС, что ведет к хронизации болевого синдрома и появлению в 80 % случаев депрессивной симптоматики [41]. При проведении ПСГ пациенткам с ФМ у некоторых из них было выявлено уменьшение представленности глубоких стадий сна. По данным исследований, при ФМ отмечается присутствие альфа-ритма на ЭЭГ во время ФМС, так называемый «альфа-дельта» сон. Данный феномен характеризуется периодическим появлением альфа-волн на фоне основного дельта-ритма во время глубоких стадий сна. Ученые предполагают, что такое чередование ЭЭГ-активности является маркером снижения качества сна [34]. Увеличение частоты возникновения

ФМ и сопутствующих нарушений сна у женщин в климактерическом периоде, во многом объясняется дефицитом женских половых гормонов, учитывая их взаимосвязь с нейромедиаторами, участвующими в генезе данного синдрома.

Несмотря на проведение обзора доступной литературы отечественных и зарубежных исследователей, посвященной проблеме климактерического периода у женщин, сомнологические аспекты этой фазы жизни женщины остаются весьма актуальными для практической медицины и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. — СПб.: Система, 2008. — 44 с.
2. Барденштейн Л.М. Нейромедиаторы и депрессия // Российский психиатрический журнал. — 2004. — № 2. — С. 137—143.
3. Дильман В.М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). — М.: Знание, 1982. — 208 с.
4. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. — М.: МИА, 2001. — 685 с.
5. Левин Я.И., Корабельникова Е.А., Ковров Г.В., Сандюк Е.В. и др. Двигательные расстройства во сне // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 10. — С. 64—68.
6. Левин Я.И. Нарушения сна и современная медицина // Фарматека. — 2008. — № 20. — С. 51—57.
7. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне: проблема и возможности лечения // Новое в стоматологии. — 2004. — № 4. — С. 58—68.
8. Серов В.Н., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: Пособие для врачей. — М., 2001. — С. 1—9.
9. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии // РМЖ. — 2003. — № 6. — С. 16—23.
10. Тювина Н.А. Особенности лечения депрессивных расстройств у женщин // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2008. — № 3. — С. 12—15.
11. Чеботникова Т.В., Мельниченко Г.А., Андреева Е.Н. Клинические и метаболические проявления климактерического синдрома (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 69—76.
12. Baldwin M.E., Halford M.M., Roufail S., Williams R.A. et al. Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system // Mol. Cell. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 2441—2449.
13. Bixler E., Vgontzas A., Lin H., Ten Llave T. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 608—613.
14. Dancsey D.R., Hanly P.J., Soong C., Lee B. et al. Impact of Menopause on the Prevalence and Severity of Sleep Apnea // Chest. — 2001. — Vol. 120 (1). — P. 151—155.

15. Edinger J.D., Bonnet M.H., Bootzin R.R., Doghramji K. et al. Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group // *Sleep*. — 2004. — Vol. 27. — P. 1567–1596.
16. Eichling P.S., Sahni J. Menopause Related Sleep Disorders // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. — 2005. — Vol. 1, N 3. — P. 291–300.
17. Erlik Y., Tataryn I.V., Meldrum D.R. et al. Association of waking episodes with menopausal hot flashes // *JAMA*. — 1981. — Vol. 245. — P. 1741–1744.
18. Freeman E., Sammel M.D., Liu L., Gracia C.R. et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 2004. — Vol. 61. — P. 62–70.
19. Goldenberg D.L. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? // *Arch. Intern. Med*. — 1999. — Vol. 159. — P. 777–785.
20. Kapsimalis F., Kryger M. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: mechanisms // *Sleep*. — 2002. — Vol. 25. — P. 497–504.
21. Kuh D.L., Wadsworth M., Hardy R. Women's health in midlife: the influence of the menopause, social factors and health in earlier life // *Br. J. Obstet Gynaecol*. — 1997. — Vol. 104. — P. 923–933.
22. Leib K. Substance P and affective disorders: new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? // *Neuropsychobiology*. — 2002. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 2–6.
23. Maartens L., Leusink G., Knottnerus J. et al. Climacteric complaints in the community // *Fam. Pract.* — 2001. — Vol. 18. — P. 189–194.
24. McEwen B.S. Structural plasticity of adult brain: how animal models help us understand brain changes in depression and systemic disorders related to depression // *Dialogue Clin. Neurosci.* — 2004. — Vol. 6. — P. 119–133.
25. Menefee L.A., Cohen M.J.M., Anderson W.R. et al. Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature // *Pain. Med.* — 2000. — Vol. 1. — P. 156–172.
26. Millman R., Carlisle C., McGarvey S., Eveloff S. et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women // *Chest*. — 1995. — Vol. 107. — P. 362–367.
27. Neckelmann D., Mykletun A., Dahl A.A. Chronic Insomnia as a Risk Factor for Developing Anxiety and Depression // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30 (7). — P. 873–880.
28. O'Brien L.M., Fan L., Owusu J.T., Chotinaiwatarakul W. et al. Iron stores, periodic leg movements, and sleepiness in obstructive sleep apnea // *J. Clin. Sleep Med*. — 2009. — Vol. 5 (6). — P. 525–531.
29. Owens J.F., Matthews K.A. Sleep disturbance in healthy middle-aged women // *Maturitas*. — 1998. — Vol. 30. — P. 41–50.
30. Phillips B.A., Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study // *J. Clin. Sleep Med*. — 2005. — Vol. 1. — P. 277–283.
31. Popovic R.M., White D.P. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status // *J. Appl. Physiol*. — 1998. — Vol. 84. — P. 1055–1062.
32. Porter M., Penney G.C., Russell D. et al. A population based survey of women's experience of the menopause // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. — 1996. — Vol. 45. — P. 21–31.
33. Rizzi M., Sarzi-Puttini P., Atzeni F. et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? // *J. Rheumatol*. — 2004. — Vol. 31. — P. 1193–1199.
34. Roizenblatt S., Moldofsky H., Benedito-Silva A.A., Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia // *Arthritis Rheum*. — 2001. — Vol. 44. — P. 222–230.
35. Schnatz P.F., Banever A.E., Greene J.F. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study // *Menopause*. — 2005. — Vol. 12, N 5. — P. 623–629.
36. Shaver J., Giblin E., Lentz M. et al. Sleep patterns and stability in perimenopausal women // *Sleep*. — 1988. — Vol. 11. — P. 556–561.
37. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // *Sleep*. — 2005. — Vol. 29 (11). — P. 1457–1464.
38. Thomson J., Oswald I. Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women // *BMJ*. — 1977. — Vol. 2. — P. 1317–1319.
39. Trenkwalder C., Henning W.A., Walters A.S. et al. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome // *Mov. Disord*. — 1999. — Vol. 14. — P. 102–110.
40. Van den Bosch G., Van den Bossche J., Wagner C. et al. Determination of iron metabolism-related reference values in a healthy adult population // *Clin. Chem*. — 2001. — Vol. 47. — P. 1465–1467.
41. Wood P.B. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain // *Med. Hypotheses*. — 2004. — Vol. 62. — P. 420–424.
42. Woodward S., Freedman R.R. The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep // *Sleep*. — 1994. — Vol. 17. — P. 497–501.
43. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. — 2003. — Vol. 167 (9). — P. 1181–1185.

Сведения об авторах

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, руководитель сомнологического центра ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)
Колесникова Любовь Ильинична – член.-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Солодова Елена Игоревна – акушер-гинеколог клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Семенова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)

О.А. Толпыгина

**РОЛЬ ГЛУТАТИОНА В СИСТЕМЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
(ОБЗОР)**

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

На первых рубежах защиты от активных форм кислорода в клетках всех организмов стоят низкомолекулярные соединения, такие как аскорбиновая кислота, глутатион, токоферолы, каротиноиды и т.п. Особое внимание среди них привлекает трипептид глутатион, который содержится в клетках в миллимолярных концентрациях, и локализован практически во всех клеточных компартментах. Он принимает участие во многих ферментативных и неферментативных путях антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: глутатион, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

**ROLE OF GLUTATHIONE IN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM
(REVIEW)**

O.A. Tolpygina

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

On the first line of defense against reactive oxygen species in cells of all organisms are low molecular weight compounds such as ascorbic acid, glutathione, tocopherols, carotenoids, etc. Particular attention is attracted by including tripeptide glutathione, which is contained in cells in millimolar concentrations, and is localized in almost all cellular compartments. He participates in many enzymatic and non-enzymatic antioxidant protection paths.

Key words: glutathione, lipid peroxidation, antioxidant protection

Все аэробные организмы подвержены окислительному стрессу, причиной которого являются активные формы кислорода (АФК), образующиеся в процессе неполного (моновалентного) восстановления кислорода. Примерами АФК могут служить супероксид ($O_2^{\cdot-}$) и гидроперекисный радикал ($HO_2^{\cdot}$), которые оказывают токсическое и мутагенное действие на все виды клеток вследствие окислительного повреждения мембранных липидов, белков и ДНК [13]. Эти радикалы обладают слабой реакционной способностью, т.е. окислительно-восстановительным потенциалом. Однако супероксид представляет большую опасность, т.к. становится источником других форм АФК, таких как: перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($HO^{\cdot}$), гипохлорит ($HOCl$), озон (O_3), синглетный кислород (1O_2) [7, 11]. Образование супероксида при различных стрессах резко возрастает.

В последние годы свободные радикалы и реакции с их участием стали считать причиной старения и возникновения многих заболеваний человека [1, 2, 3, 4, 9, 12]. Именно с этим связана большая популярность изучения окислительного стресса и систем защиты от него у различных организмов.

С другой стороны, известно, что молекулярный кислород нуждается в активации, поскольку химически относительно инертен, поэтому существуют системы специализирующиеся на производстве АФК (НАДН-оксидаза, цитохром-оксидазы, элементы реакции Фентона и т.д.) [6]. Активированный кислород, продуцируемый этими системами, используется не только в окислительных реакциях. АФК и изменение редокс-потенциала играют важ-

ную роль в клеточном метаболизме. Например, супероксидрадикал и перекись водорода являются мессенджерами в некоторых путях сигнальной индукции и необходимы в защитных реакциях или в проведении сигнала опасности, или при утилизации ненужных соединений. Только их образование должно очень жестко контролироваться, и роль контролеров играют антиоксидантные системы.

Восстановленный глутатион (GSH) — низкомолекулярный тиол, преобладающий (90–95 %) во многих растительных, микробных и во всех животных клетках, в которых его молярная концентрация (1–10 мМ) выше, чем концентрация большинства органических веществ [17]. Его прямая функция — разрушение свободных радикалов. Является трипептидом (L-гамма-глутамил-L-цистеинилглицин), биосинтез и катаболизм которого описываются так называемым глутаминовым циклом.

Глутатион в восстановленной форме, может функционировать как антиоксидант многими способами: химически взаимодействовать с синглетным кислородом, супероксидом и радикалами гидроксила или на прямую разрушать свободные радикалы; стабилизировать мембранную структуру перемещением ацилпероксидов, образующихся путем перекисного окисления липидов (ПОЛ). GSH является коферментом ряда ферментов, активность которых основана на изменении редокс-потенциала глутатиона. Активность глутатионпероксидазы (GPO) и скорость утилизации перекиси водорода напрямую зависят от концентрации восстановленного глутатиона в клетке [8]. Конъюгирование ксенобиотиков и удаление пероксидов липидов

клеточных мембран, осуществляемое глутатион-S-трансферазой (GST), не происходит без GSH. Восстановленный глутатион необходим для поддержания реакций аскорбат-глутатионового цикла, связанного с нейтрализацией перекиси водорода. Здесь его основная роль, как восстанавливающего агента, заключается в рециклировании аскорбиновой кислоты от окисленной до восстановленной формы с помощью фермента дегидроаскорбатредуктазы. Основной же пул восстановленного глутатиона поддерживается глутатионредуктазой (GR), которая является неотъемлемым элементом этого цикла.

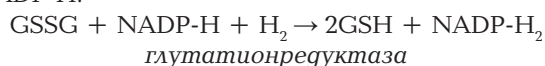
Главный орган синтеза глутатиона у млекопитающих — печень, которая обеспечивает около 90 % всего циркулирующего глутатиона при физиологических условиях [14]. Уровень глутатиона в печени уменьшается приблизительно в 2 раза при голодании и быстро увеличивается после еды. Поступление глутатиона из печени в плазму крови и желчь стимулируется некоторыми гормонами, в частности глюкагоном и вазопрессином [19]. Утилизируется глутатион плазмы тканями организма путем транспорта через клеточные мембраны и ресинтеза внутри клетки посредством глутамильного цикла.

Разнообразные и очень важные функции глутатиона связаны с наличием в молекуле SH-группы, принадлежащей остатку цистеина. Окисляясь по SH-группе, он становится участником многих важных процессов. Так, глутатион является ключевым участником процессов, связанных с детоксикацией поглощенных тяжелых металлов, а также продуктов, выводимых из метаболизма. Глутатион-S-трансфераза катализирует реакцию конъюгации GSH с разнообразными токсическими соединениями как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

Восстановленный глутатион во многих реакциях является донором атомов водорода, при этом две молекулы при окислении образуют димер через дисульфидную связь, который является окисленной формой глутатиона:



Обратная реакция катализируется ферментом глутатионредуктазой (GR) при использовании NADP-H:



Кроме того, есть ферменты, активность которых подвержена редокс-регуляции: окисление или восстановление по дисульфидной связи влияет на их активность. Как правило, прямо или косвенно, восстановление таких ферментов обеспечивается восстановленным глутатионом. Соотношение GSH/GSSG в клетке контролирует редокс-состояние этих соединений и, следовательно, их активность. И, наконец, одна из важнейших функций глутатиона связана с его участием в антиоксидантных процессах. Глутатион необходим для поддержания реакций аскорбат-глутатионового цикла, связанного с нейтрализацией перекиси водорода.

Окисленный глутатион (GSSG) — низкомолекулярный тиол, выявляемый во всех типах клеток и внеклеточном пространстве. Содержание GSSG в клетках и вне их невелико и жестко регулируется относительно сопряженного с ним соединения — восстановленного глутатиона (GSH), составляя $10^{-4} - 10^{-5}$ М против $10^{-2} - 10^{-1}$ М GSH [18]. Роль окисленного глутатиона в физиологических процессах рассматривается преимущественно в аспекте клеточных реакций глутатиона. В норме содержание GSSG в тканях и плазме крови млекопитающих поддерживается на уровнях, во много раз более низких, чем для GSH [15].

Глутатион обычно отсутствует у анаэробных микроорганизмов — прокариот и некоторых эукариот, но есть почти у всех аэробов, что свидетельствует в пользу гипотезы о появлении глутатиона у эукариот в связи с возникновением аэробного метаболизма и митохондрий. Уже это дает основание полагать, что глутатион защищает клетки от активных форм кислорода, образование которых — неизбежное следствие аэробной жизни [10]. Само по себе появление свободных радикалов в живом организме — нормальный биологический процесс, и в норме количественные аспекты этого процесса строго регулируются. Кислород, являясь необходимым условием существования аэробных клеток, является и потенциальным постоянным источником возникновения кислородных свободных радикалов. При больших физических нагрузках количество O_2 может возрасти в 10 раз [16]. Самопроизвольное аутоокисление в клетке, а также и в неклеточном веществе тормозится физиологической антиоксидантной системой (ФАС) [5]. Эта система включает биоантиоксиданты (БАО), ингибирующие перекисление на начальной стадии образования свободных радикалов липидов (токоферол) или активных форм кислорода (супероксиддисмутаза). Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион — аскорбат — токоферол, транспортирующей электроны (в составе атомов водорода) от пиридиннуклеотидов (NAD-H и NADP-H) к свободным радикалам. Таким образом, обеспечивается стационарный крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке. Ключевая роль в защите клетки от оксидативного стресса должна, по-видимому, отводиться системе глутатиона.

Живая клетка использует три линии ферментативной защиты от активных кислородных соединений с помощью супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы; глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы. Эти три линии защиты последовательно восстанавливают супероксидрадикалы, H_2O_2 и органические гидроперекиси. Также выделяют еще и четвертую линию защиты — обезвреживание вторичных продуктов перекисления других окисленных соединений, в которой участвуют глутатионтрансфераза, глиоксилаза и формальдегиддегидрогеназа. Очевидно, что глутатион участвует в трех линиях защиты из четырех и, следовательно, вносит основной вклад

в функционирование антиоксидантной системы. Глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза и NADP-H образуют глутатионовую антиоксидантную систему, в которой глутатионредуктаза и NADP-H необходимы для восстановления окисленного глутатиона и его рециклирования. Восстановление с помощью глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы гидропероксидов предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. В обезвреживании вторичных продуктов пероксидации и других окисленных веществ главную роль играют глутатионтрансферазы. Они конъюгируют с глутатионом главные и наиболее токсичные продукты перекисного окисления липидов. Таким образом, глутатионовая антипероксидазная система эффективно защищает клетки от оксидативного стресса, и обычно только при ее недостаточности или истощении возникают серьезные поражения. Разумеется, что с точки зрения опасности развития целого ряда хронических неинфекционных болезней, объединяемых в группу свободнорадикальной патологии, нужно стремиться избегать не только истощения глутатиона, а всего пула биоантиоксидантов, функционирующих в составе физиологической антиоксидантной системы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырев В.Н. // Патологическая физиология — 1989. — № 5. — С. 90–94.
2. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ-АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1-го типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 24 с.
3. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Характеристика процессов свободнорадикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 5. — С. 47–49.
4. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 116 с.
5. Кондрусев А.И., Спиричев В.Б., Чертков К.С., Рымаренко Т.В. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24, № 1. — С. 4–12.
6. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. — 2007. — Т. 72, Вып. 10. — С. 1311–1331.
7. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита // СОЖ. — 1999. — № 1. — С. 2–7.
8. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона 1. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55, Вып. 3. — С. 255–277.
9. Курашова Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 20 с.
10. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 47–53.
11. Мерзляк М.Н. Активированный кислород и жизнедеятельность растений // СОЖ. — 1999. — № 9. — С. 20–26.
12. Натяганова Л.В. Особенности окислительного стресса в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2010. — 19 с.
13. Смирнова Г.В., Музыка Н.Г., Глуховченко М.Н., Красных Т.А. и др. Устойчивость к окислительному стрессу у штаммов *Escherichia Coli*, дефицитных по синтезу глутатиона // Биохимия. — 1999. — Т. 64, Вып. 10. — С. 1318–1324.
14. Deneke S.M., Fanburg B.Y. // Amer. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257. — P. L163–L173.
15. Gilbert H.E., Meister A. // Glutathione Centennial Molecular Perspectives and Clinical Implications // Ed. — San Diego: Acad. Press, 1989. — P. 73–87.
16. Halliwell B. // Nutr. Rev. — 1994. — Vol. 52, N 8(1). — P. 253–265.
17. Meister A., Anderson M.E. // Ann. Rev. Biochem. — 1983. — Vol. 52. — P. 711–760.
18. Meister A. // J. Biol. Chem. 1988. — Vol. 263. — P. 17205–17208.
19. Sies H., Graf P. // Biochem. J. — 1985. — Vol. 226. — P. 545–549.

Сведения об авторах

Толпыгина Ольга Андреевна — аспирант лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел./факс: (3952) 20-76-36, 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Я.Л. Тюрюмин¹, В.А. Шантуров², Е.Э. Тюрюмина¹**ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА (ОБЗОР)**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (Иркутск)

Желчнокаменная болезнь и хронический калькулезный холецистит — самые распространенные заболевания в гастроэнтерологии, требующие хирургического лечения. С возрастом количество больных желчнокаменной болезнью или хроническим калькулезным холециститом постоянно увеличивается. Соответственно, растет количество холецистэктомизированных больных. Холестериновые и смешанные желчные камни в желчном пузыре составляют от 60 до 80 %. В настоящее время холестериновый холецистолитиаз рассматривают как комплекс метаболических нарушений в печени и желчном пузыре. Механизм формирования холестериновых желчных камней объединяет совокупность ряда условий: перенасыщение пузырной желчи холестерином и преципитацию кристаллов моногидрата холестерина, гиперсекрецию гликопротеинового муцина и гипомоторную дисфункцию желчного пузыря. Лечение желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита включает обычную (открытую) и лапароскопическую холецистэктомию, холецистолитотомию. Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчнокаменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью приема желчных кислот (ХДХК и УДХК).

Ключевые слова: желчный пузырь, печень, холестерин, желчные кислоты, холестериновые желчные камни, энтерогапатическая циркуляция, холестериновая желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, холецистэктомия

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF CHOLESTEROL CHOLECYSTOLITHIASIS (REVIEW)Ya.L. Turumin¹, V.A. Shanturov², E.E. Turumina¹¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

Gallstone disease and chronic calculous cholecystitis are the most prevalent gastroenterological diseases which require a surgical treatment. The quantity of patients with gallstone disease or chronic calculous cholecystitis constantly is increased with raise in age. Accordingly, the quantity of patients after cholecystectomy grows. The cholesterol gallstones and mixed gallstones in the gallbladder can make up from 60 % up to 80 %. Now cholesterol cholecystolithiasis is considered as a complex of metabolic disorders in a liver and a gallbladder. The mechanism of formation of cholesterol gallstones unites set of some conditions: cholesterol supersaturation of gallbladder bile and precipitation of cholesterol monohydrate crystals, hypersecretion of glycoprotein mucins and gallbladder hypomotility. Treatment of gallstone disease and chronic calculous cholecystitis includes the ordinary opened cholecystectomy and laparoscopic cholecystectomy, sometimes cholecystolithotomy. Organ preservation methods are applied only for the treatment of cholesterol gallstones: extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones, local contact chemical litholysis with MTBE and systemic litholysis with bile acids (CDCA and UDCA).

Key words: gallbladder, liver, cholesterol, bile acids, cholesterol gallstones, enterohepatic circulation, cholesterol gallstone disease, chronic calculous cholecystitis, cholecystectomy

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА

Современная концепция формирования холестериновых желчных камней объединяет совокупность ряда условий: перенасыщение пузырной желчи холестерином и преципитацию кристаллов моногидрата холестерина, гиперсекрецию гликопротеинового муцина и гипомоторную дисфункцию желчного пузыря [4, 5, 7, 8, 25, 26]. К факторам риска относят: пожилой возраст, женский пол, ожирение, снижение веса, парентеральное питание, беременность, прием клофибратов, прием пероральных контрацептивов, лечение женщин эстрогенами, лечение мужчин эстрогенами, прием прогестогенов, лечение Цефтриаксоном, лечение Соматостатином, заболевания дистального отдела тонкой кишки, уменьшение концентрации ЛПВП в крови, повышение концентрации триглицеридов в

крови, диабет, болезнь Крона и др. [4, 5, 7, 8, 9, 17, 18, 25, 26].

Липиды крови и холестериновая желчнокаменная болезнь (ХЖКБ)

В эпидемиологических исследованиях был выявлен низкий уровень ОХс в сыворотке крови у больных ХЖКБ [3]. При увеличении концентрации ОХс в сыворотке крови риск возникновения ХЖКБ снижается [9]. У больных ХЖКБ обнаружено уменьшение концентрации Хс-ЛПВП и увеличение уровня ТГ в сыворотке крови [3, 9]. Предположено, что это способствует повышению свободного холестерина в печени и секреции билиарного холестерина в печеночную желчь.

Гиперсекреция билиарного холестерина как фактор риска ХЖКБ

Перенасыщение холестерином пузырной желчи в большинстве случаев связано с гиперсе-

крецией билиарного холестерина и снижением пула общих желчных кислот [7, 8, 15, 21, 26, 29]. Повышенной продукции билиарного холестерина способствуют следующие причины:

- увеличение числа рецепторов к ЛПНП и ЛПВП на гепатоцитах и скорости их катаболизма в печени [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];
- усиление эндогенного биосинтеза холестерина в печени вследствие активизации ГМГ-КоА-редуктазы [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30]. Это повышает концентрацию холестерина в печеночной желчи;
- снижение функции АХАТ уменьшает резертификацию свободного холестерина в гепатоцитах для вновь формирующихся ЛПОНП [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];
- ослабление функционирования печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-27-гидроксилазы уменьшает трансформацию холестерина в первичные желчные кислоты [7, 8, 9, 12, 21, 26, 30];
- увеличение цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции повышает их 7 α -дегидроксилирование, рост с 20 до 40 % вторичной ДХК и кумулятивного гидрофобного индекса общих желчных кислот [6, 7, 8, 14, 15, 29].

У больных ХЖКБ скорость стимулированной секреции билиарного холестерина увеличивается с 65 ± 3 до 93 ± 12 мкмоль/час, фосфолипидов — с 288 ± 23 до 375 ± 57 мкмоль/час, при неизменной скорости стимулированной секреции билиарных желчных кислот — 1590 ± 156 против 1595 ± 119 мкмоль/час у практически здоровых людей [21].

Снижение пула общих желчных кислот происходит вследствие [6, 14, 15, 21, 29]:

- уменьшения биосинтеза первичных желчных кислот у больных ХЖКБ (ХК до $0,51 \pm 0,10$ ммоль/день, ХДХК до $0,43 \pm 0,06$ ммоль/день) из-за падения на 25 % активности печеночной микросомальной холестерин-7 α -гидроксилазы [7, 21, 26];
- повышения скорости катаболизма желчных кислот (ХК до $58,0 \pm 10,7$ % в день, ХДХК до $43,1 \pm 5,2$ % в день) и снижения пула общих желчных кислот (с $5,45 \pm 0,22$ до $3,38 \pm 0,27$ ммоль) из-за увеличения цикличности желчных кислот в энтерогепатической циркуляции [7, 21, 26].

Условно можно выделить 4 модели возникновения ХЖКБ: 1) влияние эстрогенов (3-й триместр беременности, использование пероральных контрацептивов и эстрогенов) [7, 8, 26]; 2) воздействие низкокалорийной диеты или парентерального питания [7, 8, 26]; 3) влияние соматостатина [7, 8, 26]; 4) воздействие циклоспорина [7, 8, 26]. Все эти факторы способствуют возникновению хронического «мягкого» холестаза [11, 19, 24, 26]. Эстрогены снижают активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется классический «мягкий» «эстрогенный» холестаз (повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [10, 11, 15, 19, 24, 26, 29]. При парентеральном питании повышается концентрация ЛХК в гепатоцитах и формируется «литохолевый» холестаз (уменьша-

ется активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT, повышается соотношение Хс/ФЛ в каналикулярной мембране, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи, преципитация кристаллов холестерина и гранул билирубината кальция в желчных протоках) [19]. Соматостатин повышает реабсорбцию воды в желчных протоках, снижается скорость и объем секреции печеночной желчи [7, 8, 19, 26]. Циклоспорин снижает активность sOATP, sNTCP, cBST, cMOAT и формируется «мягкий» холестаз (снижается скорость и объем секреции печеночной желчи) [7, 8, 19, 26].

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ сопровождается повышением их концентрации в воротной вене до $15,97 \pm 2,42$ мкмоль/л (ХК — $5,11 \pm 0,85$ мкмоль/л, ХДХК — $5,53 \pm 1,06$ мкмоль/л, ДХК — $4,47 \pm 0,86$ мкмоль/л, УДХК — $0,75 \pm 0,11$ мкмоль/л) и в периферической крови до $3,03 \pm 0,54$ мкмоль/л (ХК — $0,67 \pm 0,16$ мкмоль/л, ХДХК — $1,27 \pm 0,26$ мкмоль/л, ДХК — $0,86 \pm 0,13$ мкмоль/л, УДХК — $0,24 \pm 0,06$ мкмоль/л) [21]. Как следствие, увеличивается уровень общих желчных кислот в печени до $143,3 \pm 25,5$ нмоль/г печени (ХК — $50,2 \pm 8,9$ нмоль/г печени, ХДХК — $64,1 \pm 9,9$ нмоль/г печени, ДХК — $22,8 \pm 9,9$ нмоль/г печени и УДХК — $6,2 \pm 1,4$ нмоль/г печени), время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [16]. По данным динамической гамма-сцинтиграфии у 62 % больных снижается накопительная функция печени и у 77 % — выделительная, что может свидетельствовать о наличии хронического холестаза [1]. При хроническом холестазе может повышаться функция ГМГ-КоА редуктазы и снижаться — холестерин-7 α -гидроксилазы [11, 14, 24, 26].

Роль желчного пузыря в формировании литогенной пузырной желчи и ХЖКБ

У больных ХЖКБ снижается соотношение «общие желчные кислоты пузырной желчи/общие желчные кислоты печеночной желчи» до 4–2 : 1, фосфолипидов — 4–2 : 1, холестерина — 3–2 : 1, билирубина — 2 : 1 и желчных протеинов — 2 : 1 [7, 8]. В пузырной желчи концентрация общих желчных кислот падает и составляет 69 моль%, фосфолипидов — 21 моль% и холестерина — 10 моль% [7]. В печеночной и пузырной желчи снижается процентное содержание ХК до $29,5 \pm 5,0$ моль%, ХДХК — до $36,6 \pm 7,7$ моль%, ЛХК — до $1,8 \pm 0,7$ моль% и повышается ДХК до $31,6 \pm 8,6$ моль% [25]. У больных ХЖКБ обнаружено снижение уровня общих желчных кислот в пузырной желчи и, как следствие, повышение концентрации холестерина (до 40 %) в фосфолипидных везикулах и снижение его содержания (до 60 %) в смешанных мицеллах [5, 7, 8, 21, 25, 26]. В пузырной желчи повышается содержание протеинов и гликопротеинового муцина [5, 7, 8, 21, 25, 26].

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря — одна из причин ХЖКБ

У больных ХЖКБ отмечено увеличение объема желчного пузыря по сравнению с контролем

[1, 7, 8, 17, 18, 26]. Процент опорожнения желчного пузыря после желчегонного завтрака снижен с 67 ± 9 до 48 ± 17 %, что свидетельствует о его гипомоторной дисфункции [1, 7, 8, 17, 18, 26]. Уменьшение эвакуаторного объема желчного пузыря связывают с низкой скоростью роста концентрации холецистокинина в сыворотке крови [7, 8, 17, 18]. Опорожнение желчного пузыря происходит более медленно, когда пузырная желчь перенасыщена холестерином [7, 8, 17, 18]. Возможно, это связано с аккумуляцией части абсорбированного холестерина в гладкомышечных клетках желчного пузыря [7, 8, 17, 18]. Желчные кислоты сами по себе способны снижать сократительную способность гладкомышечных клеток желчного пузыря [7, 8, 17, 18]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. Наибольшей активностью в этом плане обладает ДХК [7, 8, 17, 18]. Увеличение концентрации гидрофобных желчных кислот в сыворотке и пузырной желчи может предрасполагать к снижению моторики желчного пузыря [7, 8, 17, 18].

Ослабленная реакция гладкомышечных волокон желчного пузыря на холецистокинин является причиной его гипомоторной дисфункции, способствующая реализации первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи [7, 8, 17, 18].

Влияние гиперсекреции гликопротеинового муцина на образование ХЖК

Перенасыщенная холестерином пузырная желчь вызывает асептическое воспаление слизистой желчного пузыря и стимулирует гиперсекрецию гликопротеинового муцина [7, 8]. При воспалении концентрация гликопротеинового муцина на эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря может достигать до 20 мг/мл [7, 8]. Внутренними активаторами этого процесса могут быть вторичная гидрофобная ДХК, арахидонат лецитина и продукты перекисного окисления липидов [7, 8]. В пузырной желчи больных ХЖКБ обнаружено значительное повышение концентрации арахидоновой кислоты, фосфолипазы A_2 , лизолецитина, протеинов и вязкости пузырной желчи [5, 7, 8, 21, 25, 26]. Первичные ХК и ХДХК стимулируют секрецию лецитина, содержащего линолевую и пальмитиновую, а вторичная ДХК — лецитина, содержащего арахидоновую и пальмитиновую жирные кислоты [7, 8]. Арахидонат лецитина при диффузии в слизистую желчного пузыря активирует фосфолипазу A_2 , расщепляющую его на лизолецитин и арахидоновую кислоту [7, 8]. Это способствует активации простаноидного цикла с последующим превращением арахидоновой кислоты в простагландины E_2 и F_{2a} , и гиперсекреции муцина слизистой желчного пузыря [7, 8]. Концентрация простагландинов E_2 , F_{2a} и гликопротеинового муцина выше в пузырной желчи, чем в печеночной, и больше у больных ХЖКБ, чем у здоровых людей [7, 8]. Исследование стенок желчного пузыря, полученной после холецистэктомии от больных с острым калькулезным холециститом, показало повышенную продукцию в ней простагландинов [4, 7, 8, 20, 26, 28]. Внутривенное введение индометацина и перораль-

ное ибупрофена (ингибиторы циклооксигеназы) блокирует воспаление, снимает внутрипузырную гипертензию и болевой синдром у больных с острым калькулезным холециститом [4, 7, 8, 20, 23, 26, 28].

Также показано, что желчные кислоты сами стимулируют секрецию гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря [6, 7, 8, 14, 15]. Это зависит от их гидрофильно-гидрофобного индекса. При этом наиболее активна гидрофобная ДХК ($ДХК > ХДХК > ХК > УДХК$) [6, 7, 8, 14, 15].

Преципитация кристаллов моногидрата холестерина — предstadия формирования ХЖК

Смешанные (желчная кислота-лецитин-холестерин) мицеллы являются стабильными, а фосфолипидные везикулы — метастабильными частицами [7, 8]. Холестерин-насыщенные фосфолипидные везикулы наименее стабильны и имеют склонность к агрегации и формированию мультисамельных фосфолипидных везикул (>300 нм), из которых в последующем происходит нуклеация и преципитация кристаллов моногидрата холестерина [7, 8].

Процесс первичной нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи считается критическим этапом в патогенезе холестеринного холелитиаза [7, 8]. Известно два возможных механизма реализации этого процесса. Первый связан с взаимодействием липидов желчи с гликопротеиновым муцином, второй — с влиянием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов [4, 5, 7, 8, 25, 26].

Гиперсекреция гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря увеличивает пристеночный слой слизи, формируя вязко-эластический гель, представляющий пространственно-сетчатую структуру переплетений мономеров гликопротеинового муцина [7, 8]. В пристеночном слое слизистой желчного пузыря формируется зона вязкого геля, в котором происходит агрегация холестерин-насыщенных унисамельных фосфолипидных везикул и преципитация кристаллов моногидрата холестерина из холестерин-насыщенных агрегированных мультисамельных фосфолипидных везикул [7, 8]. В последующем полимеризованный гликопротеиновый муцин с кристаллами моногидрата холестерина и глыбками билирубината кальция образует билиарный сдвиг и матрицу холестеринных желчных камней [7, 8]. При втором механизме стабильность унисамельных фосфолипидных везикул определяется действием нуклеацию-активирующих и нуклеацию-ингибирующих протеинов и незначительно зависит от концентрации общих липидов [5, 7, 8, 21, 25]. Гидрофобные желчные кислоты могут увеличивать преципитацию кристаллов моногидрата холестерина в модельной желчи [7, 8]. Нуклеацию-ингибирующим эффектом обладают апопротеины А-I и А-II в перенасыщенных холестерином модельных системах желчи [5, 7, 8, 25, 26].

Билиарный сдвиг — как стадия формирования ХЖК

Гранулы билирубината кальция, кристаллы моногидрата холестерина и гликопротеиновый муцин желчного пузыря формируют билиарный сдвиг

[7, 8]. Ранее в экспериментах *in vitro* было показано, что только кристаллы моногидрата холестерина обладают повышенной экзогенностью без акустической тени при ультразвуковом сканировании [7, 8]. Билиарный сладж часто образуется у беременных в третьем триместре, у больных с ожирением, находящихся на низкокалорийной диете, у пациентов, находящихся на парентеральном питании и после гастрэктомии или колонэктомии [7, 8]. Показана динамика его трансформации в холестериновые желчные камни: рассеянный билиарный сладж → поверхностный билиарный сладж → преципитирующий билиарный сладж → холестериновый желчный камень без акустической тени → холестериновый желчный камень с акустической тенью. Время необходимое для этого составляет от 3 до 36 месяцев [4]. Процент трансформации колеблется от 5 до 50 % в зависимости от причины [4, 7, 8]. Так, у 25 %-50 % больных ожирением, находящихся на низкокалорийной диете в течение 3—6 месяцев, формируется билиарный сладж и холестериновые желчные камни [4]. У 40 % больных, страдающих ожирением — через 6 месяцев после операции на желудке [4]. Ежедневный прием 600 мг УДХК снижает риск образования холестериновых желчных камней с 28 % до 3 % у этих пациентов [4]. У 45 % взрослых и у 43 % больных детей, находящихся в течение 3—4 месяцев на парентеральном питании, образуются холестериновые желчные камни в желчном пузыре [4]. Использование холецистокинина у этой группы пациентов способствует профилактике формирования холестериновых желчных камней [4]. Во время третьего триместра беременности у 30 % беременных женщин формируется билиарный сладж, у 2 % холестериновые желчные камни в желчном пузыре [4]. После родов моторная функция желчного пузыря восстанавливается и билиарный сладж исчезает у 60—70 % рожениц, а холестериновые желчные камни спонтанно растворяются у 20—30 % [4].

Стадии патогенеза холестеринового холелитиаза

Процесс образования холестеринового желчного камня включает три этапа. I. Появление литогенной пузырной желчи — повышение ИНХ, увеличение скорости преципитации кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция (длительность — до 10—15 лет). II. Формирование билиарного сладжа, состоящего из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и слизистых тяжелей муцина (длительность — от 10 дней до нескольких месяцев). III. Образование холестеринового желчного камня (длительность от нескольких месяцев до 3 лет) [7, 8]. Скорость формирования холестериновых желчных камней будет определяться интенсивностью процессов преципитации кристаллов моногидрата холестерина литогенной пузырной желчи, вытеснения воды и повышения вязкости в сформированном билиарном сладже [7, 8].

Изменение энтерогепатической циркуляции желчных кислот у больных ХЖКБ

У больных ХЖКБ вследствие снижения в 2 раза скорости поступления печеночной желчи в желчный

пузырь после первого цикла энтерогепатической циркуляции, увеличивается ее пассаж в двенадцатиперстную кишку. Соответственно, у этих пациентов повышается количество циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 2—3 до 4—6 за один прием пищи [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26]. Это способствует:

- росту бактериального 7 α -дегидроксилирования первичных желчных кислот и их трансформации во вторичные (ХК → ДХК и ХДХК → ЛХК) [6, 7, 8, 14, 15];
- увеличению скорости катаболизма желчных кислот и снижению пула общих желчных кислот [6, 7, 8, 14, 15, 21];
- повышению процента вторичной гидрофобной ДХК, участвующей в энтерогепатической циркуляции [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26].

Снижение скорости транзита желчных кислот по тонкой кишке также способствует увеличению времени экспозиции первичных желчных кислот для бактериального 7 α -дегидроксилирования и образования вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) [6, 7, 8, 14, 15, 21, 26]. Гидрофобные ДХК и ЛХК являются гепатотоксичными и могут вызвать холестаз [6, 11, 19, 24, 29].

Методы лечения холестериновой желчнокаменной болезни

В настоящее время для лечения желчнокаменной болезни используются обычная (открытая) и лапароскопическая холецистэктомия, холецистолитотомия [2, 4, 20, 26, 28]. Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчнокаменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, контактный химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью приема желчных кислот (хенофальк и урсофальк) [13, 22, 23, 26, 27].

Показаниями к использованию хенофалька и урсофалька являются рентген-негативные желчные камни изо- или гиподенситометрической плотности, размером до 10 мм и нормальная эвакуаторная функция желчного пузыря [23, 26, 27]. Эффективность растворения составляет 20—70 %: 29 % — при размерах холестериновых желчных камней более 10 мм, 49 % — от 6 до 10 мм и 70 % — менее 5 мм [23, 26, 27]. Скорость уменьшения их составляет 0,7 мм/месяц [23, 27]. Время растворения варьирует от 6 до 24 месяцев. Рецидив — 10 % в год или 50 % в течение 5 лет [23, 26, 27].

Показания для дробления холестериновых желчных камней в желчном пузыре с помощью ударно-волновой литотрипсии значительно ограничены: 1) количество холестериновых желчных камней от 1 до 3; 2) размеры — от 5 до 20 мм [22, 23, 26]. До и после процедуры больные получают урсофальк [22, 23, 26]. Клиренс фрагментов после проведения ударно-волновой литотрипсии составляет от 3 (у больных с эвакуаторной функцией желчного пузыря более 60 %) до 12 месяцев (менее 60 %) [22, 23, 26]. У 75 % пациентов с множественными (до 3-х) холестериновыми желчными камнями и у 84 % с одиночным холестериновым желчным камнем желчный пузырь полностью очищался от фрагментов в течение 12

месяцев. Рецидив при этом составляет 7 % в первый год и 31 % — в течение 5 лет у больных, имевших одиночный холестериновый камень [22, 23, 26].

Контактный химический литолиз (КХЛ) желчных камней метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) проводится с 1985 г. [13, 23]. МТБЭ *in vitro* растворяет холестерин (14 г/дл) и холестериновые желчные камни [13, 23]. В экспериментах на животных показано, что МТБЭ обладает низкой токсичностью в желчном пузыре, но высокой — при проникновении в кровь [13]. При попадании в двенадцатиперстную кишку он вызывает тошноту и рвоту [13].

Показаниями к использованию КХЛ являются: рентген-негативные (холестериновые) желчные камни изо- или гипо-денситометрической плотности (менее 70 Ед.Х.), размерами до 2 см [13, 23, 26]. Противопоказаниями к проведению контактного химического литолиза являются: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, холестериновые желчные камни размерами больше 2 см и плотностью более 70 Ед.Х. [13, 23, 26]. Эффективность растворения холестериновых желчных камней — 90—95 % [13, 23, 26]. Рецидив составляет 50—60 % в течение 5 лет (45 % — для больных с одиночным камнем и 85 % — с множественными желчными камнями) [13, 23].

Вследствие отсутствия надежных методов профилактики рецидива холестериновых желчных камней в настоящее время лапароскопическая холецистэктомия считается «золотым» стандартом в лечении желчнокаменной болезни [4, 20, 26, 28].

Состояние больных после холецистэктомии

Отсутствие желчного пузыря увеличивает частоту циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот с 11—12 до 14—15 в день, повышает их концентрацию в воротной вене и в периферической крови [6, 15, 21].

Как следствие — растет уровень общих желчных кислот в печени, время транзита гидрофобных желчных кислот через гепатоциты и уменьшается скорость секреции печеночной желчи [6, 10, 14, 15, 16, 24, 29]. Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот и повышение их кумулятивного гидрофобного индекса могут быть причиной снижения активности холестерин-7 α -гидроксилазы и биосинтеза первичных желчных кислот в печени [6, 10, 14, 15, 16, 24, 29]. Кумулятивный гидрофобный индекс желчных кислот повышается в желчи общего желчного протока за счет увеличения процента ДХК и ЛХК.

Увеличение числа циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот повышает скорость трансформации ХК в ДХК, скорость катаболизма ХК, ХДХК и снижает пул общих желчных кислот [7, 8, 21]. Как следствие повышается экскреция вторичных гидрофобных желчных кислот (ДХК и ЛХК) с фекалиями [7, 8, 21]. После холецистэктомии всасывание диетарного и билиарного холестерина в подвздошной кишке снижается, а выделение с фекалиями повышается [7, 8, 21].

Отсутствие желчного пузыря приводит к возникновению функциональной желчной гипертензии и

расширению общего печеночного и желчного протока [1, 2, 4, 20, 26, 28]. Через 3—5 лет после холецистэктомии увеличивается правый и левый долевыми печеночные протоки [1, 2, 4, 20, 26, 28]. Функциональная гипертензия в общем желчном протоке способствует появлению функциональной гипертензии и в Вирсунгиановом протоке поджелудочной железы с развитием явлений хронического панкреатита [1, 2, 4, 20, 26, 28]. В этот же период времени у части пациентов возникает дискинезия сфинктера Одди и/или дуоденогастральный рефлюкс [1, 2, 4, 20, 26, 28]. От 40 % до 60 % больных после холецистэктомии страдают различными диспепсическими расстройствами, от 5 % до 40 % — болями различной локализации [1, 2, 4, 20, 26, 28]. До 70 % больных после холецистэктомии имеют явления хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза, хронического холестатического гепатита и компенсаторного желчно-кислото-зависимого апатоза гепатоцитов [1, 4, 11, 20, 24, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zubovskiy G.A. Radioisotopic and ultrasonographic diagnosis of biliary tract diseases. — M.: Medicine, 1987. — 240 s.
2. Komarov F.I., Galkin V.A., Ivanov A.I., Maksimov V.A. Combined diseases of organs of the duodenocholeodopancreatobiliary zone. — M.: Medicine, 1983. — 256 s.
3. Angelico M., Capocaccia L., Ricci G. Relationships between serum lipids and cholelithiasis: Observations in the GREPCO Study // Epidemiology of Gallstone Disease. — Lancaster: MTP Press, 1984. — P. 132—135.
4. Bilhartz L.E., Horton J.D., Feldman M., Scharschmidt B.F. et al. Gallstone disease and its complications // Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 948—972.
5. Busch N., Lammert F., Matern S., Fromm H., Leuschner U.. Imbalance of biliary pronucleating and antinucleating factors in cholesterol gallstone formation // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 194—202.
6. Carey M.C., Duane W.C., Arias I.M., Boyer J.L. et al. Enterohepatic circulation // The Liver, Biology and Pathobiology. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 719—767.
7. Carey M.C., Fromm H., Leuschner U. Formation and growth of cholesterol gallstones: the new synthesis // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 147—175.
8. Carey M.C., Gerok W., Loginov A.S., Pokrowskij V.I. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: some radical new concepts // New Trends in Hepatology 1996. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 64—83.
9. Cooper A.D., Fromm H., Leuschner U. Plasma lipoprotein metabolism // Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 97—126.

10. Erlanger S., Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N. et al. Bile flow // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 769–786.
11. Gentiliani P., Romanelli R.G., Foschi M., Mazzanti R., Surrenti C. Pathogenetic mechanism of intrahepatic cholestasis // *Fat-storing Cells and Liver Fibrosis*. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. — P. 279–303.
12. Glickman R.M., Sabesin S.M., Arias I.M., Boyer J.L. et al. Lipoprotein metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 391–414.
13. Hellstern A., Leuschner U. Indications for topical dissolution therapy // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 228–235.
14. Hofmann A.F., Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N. et al. Bile Acids // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 677–718.
15. Hofmann A.F., Feldman M., Scharschmidt B.F., Sleisenger M.H. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 937–948.
16. Honda A., Yoshida T., Tanaka N. et al. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 61–66.
17. Klueppelberg U.G., Molero X., Gaisano H.Y., Miller L.J., Swobodnik W. et al. Neurohormonal aspects of gallbladder contractility in gallstone disease: the role of cholecystokinin // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches*, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 67–86.
18. Lehman G.A., Sherman S., Feldman M., Scharschmidt B.F. et al. Motility and dysmotility of the biliary tract and sphincter of Oddi // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 929–936.
19. Meier P.J. Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepabiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application* / G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. — P. 95–103.
20. Mulvihill S.J. Surgical management of gallstone disease and postoperative complications // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 973–984.
21. Nilsell K. Biliary lipid metabolism in gallstone disease and during gallstone dissolution treatment. — Stockholm, Repro-Print AB, 1985. — 105 p.
22. Paumgartner G., Sackmann M., Holl J., Sauerbruch T. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of gallstones // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway R.D. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 161–164.
23. Paumgartner G. Nonsurgical management of gallstone disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management* / M. Feldman, B.F. Scharschmidt, M.H. Sleisenger. — 6th ed. — Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. — P. 984–993.
24. Reichen J., Simon F.R. Cholestasis // *The liver, Biology and Pathobiology* / I.M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 1291–1326.
25. 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* / W. Swobodnik, H. Ditschuneit, R.D. Soloway. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 11–25.
26. Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. — 9th ed. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993. — 649 p.
27. Stiehl A., Swobodnik W., Ditschuneit H., Soloway R.D. Principles of gallstone dissolution with chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid, and the combination of both bile acids // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches*. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P. 115–120.
28. Strasberg S.M., Soper N.J., Callery M.P., Fromm H. et al. Laparoscopic cholecystectomy — achievements and problems, 1995 // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research*. — Dordrecht: Kluwer, 1996. — P. 236–250.
29. Verkade H.J., Havinga R., Kuipers F., Vonk R.J., Hofmann A.F. et al. Mechanism of biliary lipid secretion // *Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances*. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. — P. 230–246.
30. Vlahcevic Z.R., Hylemon P.B., Chiang J.Y.L., Arias I.M. et al. Hepatic cholesterol metabolism // *The Liver, Biology and Pathobiology*. — 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P. 379–389.

Сведения об авторах

Тюрюмин Яков Леонидович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии 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 ГБУЗ «Иркутская область «Знак почёта» областной клинической больницы (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

Тюрюмина Елена Эдуардовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики и миниинвазивной хирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100)

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 в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm; 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 черно-белых четких 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 исследованных (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 (сначала 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 обнародовать 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 статьей 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).