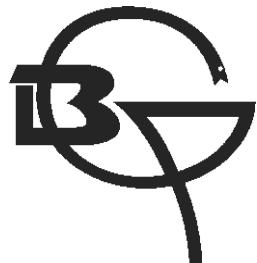


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

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



---

**№2(90) Часть 2**

**2013**

---

ИРКУТСК

**Главный редактор**

С.И. Колесников

**Зам. главного редактора**

В.С. Рукавишников

**Ответственный секретарь**

Т.Г. Карпова

**Редакционная коллегия**

С.В. Балахонов

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

И.В. Малов

В.А. Сороковиков

В.В. Шпрах

А.Г. Щуко

**Редакционный совет**

И.П. Артюхов (*Красноярск*), Б.Б. Атшабар (*Казахстан, Алматы*), Г.И. Бишарова (*Чита*), А.В. Говорин (*Чита*), Дж. Анн Грассман (*США, Нью-Йорк*), Г.А. Данчинова (*Иркутск*), В.И. Дубровина (*Иркутск*), В.В. Захаренков (*Новокузнецк*), Р. Инагихара (*США, Гавайи*), В.К. Козлов (*Хабаровск*), В.В. Кожевников (*Улан-Удэ*), Ю.М. Константинов (*Иркутск*), О.Л. Лахман (*Ангарск*), М.Т. Луценко (*Благовещенск*), Т. Мазуцава (*Япония, Чiba*), Л.М. Макаров (*Москва*), В.В. Малышев (*Калининград*), В.Т. Манчук (*Красноярск*), П. Нямдаваа (*Монголия, Улан-Батор*), А.З. Плюснин (*Финляндия, Хельсинки*), Н.В. Протопопова (*Иркутск*), М.Ф. Савченков (*Иркутск*), Р.К. Саляев (*Иркутск*), О. Сэргэлэн (*Монголия, Улан-Батор*), К. Такакура (*Япония, Токио*), Е.В. Уварова (*Москва*), Е.А. Шмелева (*Москва*)

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 ВИНИТИ. 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».*

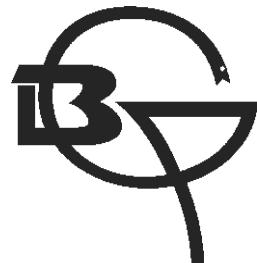
*Подписной индекс 24347.*

*Ключевое название: Bulletin' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*

*Сокращенное название: Bull. Vost.-Sib. nauchn. cent.*

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES  
SIBERIAN BRANCH

*BULLETIN*  
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



---

**N2(90) Part 2**

---

**2013**

---

IRKUTSK

**Chief Editor**

S.I. Kolesnikov

**Deputy Chief Editor**

V.S. Rukavishnikov

**Executive secretary**

T.G. Karpova

**Editorial board**

S.V. Balakhonov

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

I.V. Malov

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

A.G. Shchuko

**Editorial Council**

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), B.B. Atshabar (*Kazakhstan, Almaty*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grassman (*USA, New-York*), G.A. Danchinova (*Irkutsk*), V.I. Dubrovina (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), R. Inagikhara (*USA, Hawaii*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), Yu.M. Konstantinov (*Irkutsk*), O.L. Lakhman (*Angarsk*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), T. Mazutsava (*Japan, Chiba*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.V. Malyshev (*Kaliningrad*), 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*)

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.*

*Key title: Bulleteren' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*

*Abbreviated key title: Bull. Vost.-Sib. naucn. cent.*

**СОДЕРЖАНИЕ****CONTENTS****Клиническая медицина**

- Алексеева Э.А., Иванова И.К., Шантанова Л.Н., Петунова А.Н. Влияние комплексного растительного адаптогена на функциональное состояние организма студентов в период экзаменационного стресса 9
- Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цыслик Е.С. Нейрофизиологический подход к лечению плечелопаточного периартрита 13
- Галимов О.В., Ишметов В.Ш., Шкундин А.В., Шилов Д.А., Иванов А.В., Логинов М.О. Современные малоинвазивные технологии лечения реноваскулярной гипертензии 16
- Зайцев Д.Н., Говорин А.В., Соколова Н.А. Роль нарушений вегетативного, энергетического гомеостаза и жирнокислотного состава мембран эритроцитов в развитии сердечных аритмий у больных хроническим простатитом 20
- Кинаш И.Н., Верхозина Т.К., Пусева М.Э. Динамика периферического кровообращения при лечении пациентов с переломами лучевой кости методом чрескостного остеосинтеза 25
- Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Горбунов А.В., Брюханов В.Г., Родионова Л.В., Скларенко О.В. Взаимосвязь и взаимозависимость клинических синдромов от степени стенозирующего процесса позвоночного канала на поясничном уровне 29
- Маркевич П.С., Маркевич Л.Б., Даниленко С.Ю., Плеханов А.Н. Опыт применения препарата «Цитофлавин» у больных синдромом диабетической стопы 34
- Монастырев В.В., Сороковиков В.А., Васильев В.Ю., Пусева М.Э., Тишков Н.В. Результаты хирургического лечения пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава при костном дефекте лопатки 38
- Осипов А.В., Чеченин А.Г., Колбаско А.В., Онищенко А.Л. Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телевотов – коренного сельского населения Кемеровской области 44
- Плеханов А.Н., Цыбиков Е.Н., Варфоломеев А.М. Прогностические факторы исходов лечения острой неспецифической эмпиемой плевры 48
- Поздеева Н.А., Пичугина У.В., Рудаков А.Н. Рентгенологическая диагностика патологии опорно-двигательной системы с использованием системы DX-D Full Leg Full Spine 52
- Попов И.В., Корнилов Д.Н. Оценка функционального состояния кисти после хирургического восстановления сухожилий сгибателей на уровне фиброзно-костных каналов 55

**Clinical medicine**

- Alekseyeva E.A., Ivanova I.K., Shantanova L.N., Petunova A.N. The influence of complex herbal remedy on the functional status of students under conditions of exam stress 9
- Verkhosina T.K., Ippolitova E.G., Tsislyak E.S. Neurophysiological approach to treatment of humeroscapular periarthritis 13
- Galimov O.V., Ishmetov V.Sh., Shkundin A.V., Ivanov A.V., Shilov D.A., Loginov M.O. Modern treatment minimally invasive technologies renovascular hypertension 16
- Zaitsev D.N., Govorin A.V., Sokolova N.A. Role of violations vegetative, energy homeostasis and fatty acid composition of erythrocyte membranes in heart arrhythmias in patients with chronic prostatitis 20
- Kinash I.N., Verkhosina T.K., Puseva M.E. Dynamics of peripheral blood circulation in treatment of radial bone fractures with the method of perosseous osteosynthesis 25
- Koshkarova Z.V., Sorokovikov V.A., Gorbunov A.V., Brukhanov V.G., Rodionova L.V., Skliarenko O.V. Interrelation and interdependence of clinical syndromes from degree of stenosis of vertebral canal on lumbar level 29
- Markevich P.S., Markevich L.B., Danilenko S.J., Plekhanov A.N. Experience of application of preparation «Cytotoflavin» in patients with the syndrome of diabetic foot 34
- Monastirev V.V., Sorokovikov V.A., Vasiliev V.Yu., Puseva M.E., Tishkov N.V. The results of surgical treatment of patients with chronic posttraumatic instability of the shoulder joint at scapula bone defect 38
- Osipov A.V., Chechenin A.G., Kolbasko A.V., Onishchenko A.L. Prevalence of neurological manifestation lumbar osteochondrosis in primary population of Kemerovo region – teleutus 44
- Plekhanov A.N., Tsybikov E.N., Varfolomeev A.M. Prognostic factors of outcomes of treatment of acute nonspecific empyema pleurae 48
- Pozdeeva N.A., Pichugina U.V., Rudakov A.N. X-ray diagnostics of pathology of musculoskeletal system using DX-D Full Leg Full Spine system 52
- Popov I.V., Kornilov D.N. The evaluation of functional state of a hand after surgical restoration of the flexor tendons at the fibro-osseous canals 55

<p>Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Современные подходы к диагностике заболеваний шейки матки у беременных</p>	60	<p>Sverdlova E.S., Dianova T.V., Kulinich S.I. Current approaches to the diagnosis of cervical disease in pregnant</p>
<p>Скворцов М.Б., Загузина Е.М., Кожевников М.А. Рефлюкс-эзофагит – бронхиальная астма – рак пищевода. Особенности собственных наблюдений и обзор литературы</p>	65	<p>Scvortsov M.B., Zaguzina E.M., Kozhevnikov M.A. Reflux esophagitis – bronchial asthma – esophageal carcinoma. Peculiarities of own observations and literary review</p>
<p>Смирнов А.А., Куликов Л.К. Эндовенозная лазерная облитерация магистральных подкожных вен нижних конечностей: первый опыт применения в Восточной Сибири</p>	75	<p>Smirnov A.A., Kulikov L.K. Endovenous laser ablation of main superficial veins: first application in East Siberia</p>
<p>Сороковиков В.А., Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Горбунов А.В. Оценка степени стенозирующего процесса (стеноза) позвоночного канала на поясничном уровне</p>	78	<p>Sorokovikov V.A., Briukhanov V.G., Koshkareva Z.V., Gorbutnov A.V. Evaluation of the degree of stenotic process (stenosis) of the spinal canal at the lumbar level</p>
<p>Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии</p>	83	<p>Chertovskikh M.N., Kulinich S.I. Optimization of the pre-gravidal examination of patients with unsuccessful programs of assisted reproductive technology (patients with infertility)</p>
<p>Шабанова Н.М., Попкова С.М., Джииоев Ю.П., Ракова Е.Б., Данусевич И.Н., Бухарова Е.В., Немченко У.М. Микроэкологическая и геновидовая характеристика лактобацилл вагинального биотопа у женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта</p>	87	<p>Shabanova N.M., Popkova S.M., Dzhioev Yu.P., Rakova E.B., Danusevich I.N., Bukharova E.V., Nemchenko U.M. Microecological and genespecific characteristics of vaginal biotope lactobacilli in women with nonspecific lower female reproductive tract inflammatory diseases</p>
<b>Профилактическая медицина</b>		
<p>Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джииоев Ю.П., Шабанова Н.М., Иванова Е.И., Немченко У.М., Савелькаева М.В. Микроэкологическая характеристика региональных популяций <i>Klebsiella spp.</i> в кишечной микробиоте детей г. Иркутска</p>	93	<p>Bukharova E.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Dzhioev Yu.P., Shabanova N.M., Ivanova E.I., Nemchenko U.M., Savelkaeva M.V. Microecological characteristics of <i>Klebsiella spp.</i> regional populations in the intestinal microbiota of Irkutsk children</p>
<p>Величковский Б.Т. Причины и механизмы низкого коэффициента использования кислорода в легких человека на Крайнем Севере</p>	97	<p>Velichkovsky B.T. Low coefficient causes and mechanisms of using oxygen in human lungs in the Far North</p>
<p>Донских И.В. Анализ заболеваемости детей и подростков Иркутской области (на примере Тайшетского района)</p>	102	<p>Donskikh I.V. The Analysis of the Sickness Rate among the Children and Adolescents of the Irkutsk Region (by example of the Taishet district)</p>
<p>Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Хазова Т.Г., Рар В.А., Козлова И.В. Выявление природных очагов гранулоцитарного анаплазмоза (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) на территории Красноярского края</p>	106	<p>Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Khazova T.G., Rar V.A., Kozlova I.V. Identification of human granulocytic anaplasmosis and monocytic ehrlichiosis natural foci in the Krasnoyarsk territory</p>
<p>Иванова Е.И., Попкова С.М., Джииоев Ю.П., Ракова Е.Б. Выявление генов патогенности, кодирующих способность к токсинообразованию, у штаммов <i>Escherichia coli</i>, выделенных из кишечного биотопа детей</p>	111	<p>Ivanova E.I., Popkova S.M., Dzhioev Yu.P., Rakova E.B. Detection of pathogenicity genes encoding ability to toxigenesis in <i>Escherichia coli</i> isolated from the children intestinal biotope</p>
<p>Ляпунов А.В., Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Туник Т.В., Арбатская Е.В., Петрова И.В., Савелькаева М.В., Горбунова Е.Л., Гладкова Е.П. Встречаемость антигена вируса клещевого энцефалита у населения, пострадавшего от укусов иксодовых клещей</p>	115	<p>Liapunov A.V., Danchinova G.A., Khasnatinov M.A., Tunik T.V., Arbatskaya E.V., Petrova I.V., Savelkaeva M.V., Gorbunova E.L., Gladkova E.P. The prevalence of tick-borne encephalitis virus antigen in serum samples from people suffered from tick bites</p>
<p>Маснавиева Л.Б., Тихонова И.В., Кудаева И.В. Содержание аутоантител при хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в промышленном центре</p>	119	<p>Masnaviyeva L.B., Tikhonova I.V., Kudayeva I.V. Autoantibodies contents of teenagers with chronic diseases of the upper respiratory tract living in the industrial centre</p>

*Парамонов А.И., Козлова И.В., Верхозина М.М., Джисоев Ю.П., Демина Т.В., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Федулина О.О. Генетическая и экологическая характеристика оригинального варианта вируса клещевого энцефалита («группа 886»), циркулирующего в Байкальском регионе*

124

*Федулина О.О., Рар В.А., Сунцова О.В., Козлова И.В. Результаты рекогносцировочных исследований по обнаружению очагов бабезиоза на территории Иркутской области*

130

*Шин Н.С., Савченков М.Ф., Журба О.М., Горева Е.Л. Гигиеническая оценка совместного действия дефицита йода и фтористого загрязнения на состояние щитовидной железы у детей*

134

### Экспериментальные исследования в биологии и медицине

*Козлов С.Н., Николаев В.Б., Марков Е.Ю., Урбанович Л.Я. Зимографический анализ водорастворимых протеаз *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп*

139

*Лац А.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Зарбуев А.Н., Унтанова Л.С., Бадлеева М.В., Занаева Б.Д., Цыдыпов О.Ц. Исследование филогенетических взаимоотношений основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* по 24 локусам MIRU-VNTR*

144

*Лебедь М.Л., Кирпиченко М.Г., Бочаров С.Н., Гуманенко В.В. Эффективность толерантной (пассивной) адаптации в условиях экспериментальной политравмы*

148

*Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю., Верхозина Т.К., Бойко Т.Н. Особенности дистракционного костного регенерата в эксперименте при хроническом раздражении биологически активных точек*

152

*Родионова Л.В., Прудникова Н.В., Попова Л.Г., Лебедев В.Ф., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Якупина Н.П., Лепехова С.А. Динамика гормонов щитовидной железы при выполнении модели стандартного перелома у кроликов*

161

*Шантанова Л.Н., Алексеева Э.А., Осадчук Л.В. Фармакокоррекция физической работоспособности растительным средством «Кардекаим»*

167

### Организация здравоохранения

*Кувин С.С., Кувина В.Н., Васильева Е.А. Новые организационные формы оказания ортопедической помощи пациентам с проявлениями дисплазико-дистрофического синдрома*

171

*Макарова М.А. Обзор научных достижений по изучению дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника в ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН за последние 10 лет*

174

*Paramonov A.I., Kozlova I.V., Verkhozina M.M., Dzhioev Yu.P., Demina T.V., Doroschenko E.K., Lisak O.V., Fedulina O.O. Genetic and ecological characteristics an original variant borne encephalitis virus (the «group 886»), circulating in the Baikal region*

124

*Fedulina O.O., Rar V.A., Suntsova O.V., Kozlova I.V. Results of reconnaissance studies on detection of babesiosis foci in the Irkutsk region*

130

*Shin N.S., Savchenkov M.F., Zhurba O.M., Goreva E.L. Hygienic assessment of joint action of deficiency of iodine and fluoric pollution on the condition of the thyroid gland in children*

134

### Experimental researches in biology and medicine

*Kozlov S.N., Nikolaev V.B., Markov E.Yu., Urbanovich L.Ya. Zymographic analysis of water-soluble proteases of *Vibrio cholerae* O1 and O139 serogroups*

139

*Lats A.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Zarbuev A.N., Untanova L.S., Badleeva M.V., Zanaeva B.D., Tsypdypova O.Ts. Investigation phylogenetic relationships major genotypes *Mycobacterium tuberculosis* by MIRU-VNTR-24 genotyping*

144

*Lebed M.L., Kirpichenko M.G., Bocharov S.N., Gumanenko V.V. The efficiency of tolerant (passive) adaptation under the conditions of experimental polytrauma*

148

*Puseva M.E., Mikhailov I.N., Lebedinskiy V.Ju., Verkhozina T.K., Boiko T.N. The peculiarities of distraction regenerate bone in experiment while chronic stimulation of biologically active points*

152

*Rodionova L.V., Prudnikova N.V., Popova L.G., Lebedev V.F., Shurigina I.A., Shurigin M.G., Jakunina N.P., Lepekhova S.A. The dynamics of the thyroid hormone while modeling of standard fracture in rabbits*

161

*Shantanova L.N., Alekseeva E.A., Osadchuk L.V. Pharmacocorrection physical performance herbal remedies «Kardekaim»*

167

### Organization of public health service

*Kuvin S.S., Kuvina V.N., Vasilevva E.A. New forms of organization while providing orthopedic care to patients with manifestations of dysplasia and degenerative syndrome*

171

*Makarova M.A. The overview of scientific achievements in researching of degenerative diseases of the spine in Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS for 10 years*

174

### Научные обзоры

*Зедгенидзе И.В., Тишков Н.В. Лечебная тактика при внутрисуставных переломах голеностопного сустава (обзор литературы)*

178

### Scientific reviews

*Zedgenidze I.V., Tishkov N.V. The therapeutic tactics of intra-articular fractures of the ankle (literature review)*

<i>Казакова Р.В., Пневмонии у больных циррозами печени</i>	183	<i>Kazakova R.V., Pneumonia in patients with liver cirrhosis</i>
<i>Коновалова Ж.А., Атлас А.Г., Дубровина В.И. Некоторые пути оптимизации процесса производства вакцины чумной живой и способы оценки ее иммуногенности (обзор)</i>	191	<i>Konovalova Zh.A., Atlas A.G., Dubrovina V.I. Some ways of production process of live plague vaccine and techniques of evaluation the immunogenicity (review)</i>
<i>Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н., Попкова С.М., Шабанова Н.М., Немченко У.М., Джисоев Ю.П. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции</i>	197	<i>Kungurtseva E.A., Leschenko O.Ya., Danusevich I.N., Popkova S.M., Shabanova N.M., Nemchenko U.M., Dzhisoyev Yu.P. Vaginal microecology in women with the non-specific genital inflammatory diseases and reproductive function disorders</i>
<i>Носков А.К., Вишняков В.А., Чеснокова М.В. Актуальные вопросы организации противоэпидемической готовности субъекта Российской Федерации к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, в современных условиях. Сообщение 1. Понятия, термины, определения</i>	202	<i>Noskov A.K., Vishnyakov V.A., Chesnokova M.V. Current issues of anti-epidemic readiness of a Russian Federation region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans. Report 1. Concepts, terms, definitions</i>
<i>Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Прекондиционирование как защита от ишемического повреждения миокарда</i>	206	<i>Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V. Preconditioning as protection against ischemic myocardial injury</i>

**Краткие сообщения**

<i>Судаков Н.П., Клименков И.В., Пастухов М.В., Пастухов В.В., Никифоров С.Б., Пушкирев Б.Г., Фиалков В.А. Видовые особенности липидных спектров крови у представителей бычковых рыб озера Байкал: новые возможности для изучения механизмов устойчивости к дислипопротеидемии и атеросклерозу</i>	211
--	-----

<i>Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН»</i>	214
---	-----

**Short reports**

<i>Sudakov N.P., Klimenkov I.V., Pastukhov M.V., Pastukhov V.V., Nikiforov S.B., Pushkarev B.G., Fialkov V.A. Species peculiarities of lipid spectra of blood in representatives of goby fish in Lake Baikal: new opportunities of research of mechanisms of resistance to dyslipoproteinemia and atherosclerosis</i>
---

<i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i>
--

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 378.178:371.279.15:615.241.3

Э.А. Алексеева<sup>1</sup>, И.К. Иванова<sup>1</sup>, Л.Н. Шантанова<sup>2</sup>, А.Н. Петунова<sup>1</sup>

### ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО АДАПТОГЕНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА СТУДЕНТОВ В ПЕРИОД ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (Улан-Удэ)

В этой статье обсуждается защитное действие растительного средства на организм студентов в условиях экзаменационного стресса. Целью исследования явилось определение влияния комплексного растительного средства «Арура-Тан № 7» на функциональное состояние организма студентов в период экзаменационного стресса. Исследование проводилось на базе Центра здоровья Республиканского центра медицинской профилактики г. Улан-Удэ. Функциональное состояние организма студентов оценивали методами временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР). Анализ спектральных характеристик ВСР показал, что во время экзамена суммарная мощность спектра снижалась, по сравнению с показателями, полученными в состоянии обычного учебного дня. Кроме того, экзаменационный стресс вызывал увеличение доли волн очень медленного периода (WLF). Психоэмоциональные нагрузки во время экзаменационной сессии оказывают менее выраженное негативное влияние на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем у студентов, принимавших «Арура-Тан № 7».

**Ключевые слова:** здоровье, студенты, экзаменационный стресс, защитные эффекты, растительные адаптогены, вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система

### THE INFLUENCE OF COMPLEX HERBAL REMEDY ON THE FUNCTIONAL STATUS OF STUDENTS UNDER CONDITIONS OF EXAM STRESS

Е.А. Alekseyeva<sup>1</sup>, И.К. Ivanova<sup>1</sup>, Л.Н. Shantanova<sup>2</sup>, А.Н. Petunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

<sup>2</sup> Buryat State University, Ulan-Ude

This publication discusses the protective effects of on the body under conditions of exam stress. The purpose of this study was to determine the effect of a herbal remedy «Aroura Tan No. 7» on functional state students during exam stress. The study was conducted at the Centre for Health Centre for medical prevention of Ulan-Ude. Functional state of these students was evaluated by the temporal and spectral analysis of heart rate variability (HRV). Analysis of the spectral characteristics of HRV showed that during the exam total spectral power was reduced, compared with those obtained in a state of the regular school day. In addition, examination stress causes an increase in the proportion of very slow-wave period (WLF). Psycho-emotional stress during exams show lower negative impact on the functioning of the nervous and cardiovascular systems of the students who took «Aroura Tan No. 7».

**Key words:** health, students, exam stress, protective effects, herbal remedy, heart rate variability, autonomic nervous system

#### ВВЕДЕНИЕ

Экзаменационный стресс занимает одно из первых мест среди причин, вызывающих психическое напряжение у учащихся средней и, особенно, высшей школы. В последние годы получены убедительные доказательства того, что экзаменационный стресс оказывает негативное влияние на нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы студентов. По данным российских авторов, в период экзаменационной сессии у студентов и школьников регистрируются выраженные нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, которые проявляются в повышении частоты сердечных сокращений, увеличении артериального давления, возрастании уровня мышечного и психоэмоционального напряжения [3,

7, 9]. Эмоциональное напряжение может приводить к активации симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также к развитию переходных процессов, сопровождающихся нарушением вегетативного гомеостаза и повышенной лабильностью реакций сердечно-сосудистой системы на эмоциональный стресс. В связи с этим актуальным является поиск эффективных методов оптимизации функционального состояния организма студентов в период экзаменационной сессии. Наиболее перспективным направлением является использование препаратов на основе сырья природного происхождения, обладающих рядом преимуществ по сравнению с синтетическими средствами: они, как правило, содержат широкий спектр биологически

активных веществ; обладают несколькими видами фармакологической активности; характеризуются плавным нарастанием фармакологического эффекта. Немаловажным свойством препаратов природного происхождения является низкая токсичность и отсутствие неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме.

Целью настоящего исследования явилось определение влияния комплексного растительного средства «Аура-Тан № 7» на функциональное состояние организма студентов в период экзаменационного стресса.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проводилось в три этапа: 1 этап – в осенний межсессионный период; 2 этап – в период зимней экзаменационной сессии (декабрь), 3 этап – в период летней экзаменационной сессии (июнь). В исследовании принимали участие 56 практически здоровых студентов обоего пола в возрасте  $20,7 \pm 4,3$  лет.

Исследования выполнены с добровольного информированного согласия испытуемых, в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (2000 г.).

«Аура-Тан № 7» – многокомпонентный сбор, составлен на основе тибетских рецептурных прописей, состоит из корней и корневищ элеутерококка колючего (20 %), корней родиолы розовой (10 %), побегов черники обыкновенной (20 %), корней солодки голой и уральской (20 %), травы тимьяна ползучего (30 %). Сбор разработан и предоставлен экспериментальным производством «Аура» при ИОиЭБ СО РАН (г. Улан-Удэ). Сбор разрешен к применению в качестве БАД (Рег. номер «ЕврАЗЭС» RU.77.99.11.003.E.002052.01.12 от 27.01.2012), предназначен для применения широкими слоями населения в качестве тонизирующего, общеукрепляющего средства.

Сбор принимали *per os* в виде отвара, приготовленного по ГФ XI изд. [4], исходя из соотношения сырье : вода = 1 : 10, в объеме 50 мл, один раз в день, утром в течение 14 дней (май), перед летней экзаменационной сессией.

Функциональное состояние и адаптационный потенциал оценивали методами временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2]. Регистрацию проводили в соответствии с «Международным стандартом» (1996) по 5-минутным записям на аппарате «ВНС-Микро» компании «НейроСофт».

Оценку проводили по показателю активности регуляторных систем (ПАРС), ПАРС вычисляется в баллах от 1 до 10 по специальному алгоритму, учитывающему статистические показатели, показатели гистограммы и данные спектрального анализа кардиоинтервалов. ПАРС позволяет дифференцировать различные степени напряжения регуляторных систем. Состояние нормы, или состояние удовлетворительной адаптации к условиям среды (ПАРС = 0–2), состояние умеренного напряжения регуляторных систем (ПАРС = 3–4), состояние перенапряжения или состояние неудовлетворительной адаптации (ПАРС = 5–7), состояние истощения регуляторных систем или срыв адаптации (ПАРС = 8–10).

В исследовании использовали параметры ВСР, рекомендованные совместной Рабочей группой Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии:

- среднеквадратическое отклонение кардиоинтервалов (SDNN).

- общая мощность спектра, или полный спектр частот (TP – Total Power), – это мощность в диапазоне от 0,003 до 0,40 Гц. Она отражает суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм.

- высокочастотные колебания (HF – high frequency) – это колебания ЧСС при частоте 0,15–0,40 Гц. Мощность в этом диапазоне связана преимущественно с дыхательными движениями и отражает vagusный контроль сердечного ритма.

- низкочастотные колебания (LF – low frequency) – это часть спектра в диапазоне частот 0,04–0,15 Гц. Она имеет смешанное происхождение. На мощность в этом диапазоне оказывают влияние изменения тонуса как симпатического (преимущественно), так и парасимпатического отдела ВНС.

- очень низкочастотные колебания (VLF – very low frequency) – диапазон частот от 0,003 до 0,04 Гц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Microsoft Excel», для оценки статистически значимых различий использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимым считали различия с уровнем  $p \leq 0,05$ . Учитывая, что распределение показателей ВСР не является нормальным, в оценке показателей использованы медиана и интерквартильный размах. Интерквартильный размах указывается в виде 25 и 75% персентиляй [6].

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты анализа функционального состояния студентов и адаптационного потенциала свидетельствуют, что 40 обследуемых студентов, что составляет 71 % от объема выборки, в межсессионный период находятся в состоянии удовлетворительной адаптации, для них характерно сбалансированное расходование адаптационных резервов, оптимальный режим функционирования, высокий адаптационный потенциал. 10 студентов (18 %) находятся в состоянии незначительного напряжения механизмов адаптации, для них также характерен оптимальный режим функционирования регуляторных систем, но «цена адаптации» у них несколько выше, а соответственно несколько ниже функциональные резервы. 6 студентов из числа обследованных (11 %) даже в межсессионный период демонстрируют выраженное напряжение адаптационных механизмов, что свидетельствует о высокой «физиологической цене» обеспечения учебного процесса у данных студентов, снижении функционального резерва системы кровообращения и организма в целом (табл. 1).

На основании проведенных исследований были отобраны студенты с состоянием напряжения механизмов адаптации в количестве 16 человек. Спектральный анализ данных студентов показал снижение общей спектральной мощности, повышение активности симпатического отдела ВНС, преоб-

ладание в структуре спектра волн очень медленного периода.

Второй этап проводился в зимнюю экзаменационную сессию. Наиболее распространенным показателем для общей оценки ВСР является стандартное отклонение кардиоинтервалов (SDNN), отражающее влияние парасимпатической системы на деятельность сердца. Полученные результаты свидетельствуют, что экзаменационный стресс приводит к снижению вариабельности кардиоинтервалов на 30 % по сравнению с данным показателем в межсессионный период, что свидетельствует о значительном снижении активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы во время экзаменов (табл. 2). В то же время следует отметить наличие индивидуальных различий в реакции вегетативной нервной системы на стресс, так как в исследуемой популяции имелись студенты (22 %), реагировавшие на процедуру экзамена увеличением SDNN на 10–20 мс. Одним из возможных вариантов объяснения данного феномена может быть явление «запредельного торможения», которое возникает у субъектов со слабым типом нервной системы при сверхсильных психических нагрузках [8].

Особое внимание в нашем исследовании было удалено спектральному анализу кардиоинтервалов, позволяющему оценивать вклад отдельных управляющих структур ЦНС в общий ритм деятельности сердца (табл. 2).

Анализ спектральных характеристик ВСР показал, что во время экзамена суммарная мощность спектра снижалась, по сравнению с показателями,

полученными в состоянии обычного учебного дня. Так, в межсессионный период общая мощность спектра в исследуемой группе студентов составила  $4777,5 \pm 820$  мс<sup>2</sup>. Сразу после сдачи экзамена величина показателя снизилась на 29 % и составила  $3375,45 \pm 462$  мс<sup>2</sup>. Снижение общей спектральной мощности происходит в первую очередь за счет парасимпатических влияний (HF-компоненты), о чем свидетельствовало снижение дыхательной составляющей до 9 % суммарной мощности спектра. Это вполне укладывается в существующие представления о системе регуляции сердечной деятельности, так как согласно общепризнанным взглядам, этот диапазон спектра (частоты от 0,4 до 0,15 Гц) отражает активность ядер блуждающего нерва [1, 5]. Кроме того, экзаменационный стресс вызывал увеличение доли волн очень медленного периода (WLF). Это указывает на существенный вклад в регуляцию сердечного ритма у студентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что свидетельствует о переходе регуляции сердечного ритма на гуморально-метаболический, который в меньшей степени способен обеспечить адекватный гомеостаз. Колебания длинноволновой части спектра ВСР в диапазоне частот 0,15 до 0,04 Гц (LF-компоненты) связывают с изменением тонуса симпатической нервной системы. В наших исследованиях мощность LF-диапазона после экзамена снижалась незначительно. Данный факт указывает на то, что в момент экзаменационного стресса происходит активация всех уровней регуляции, и, в основном, приспособление к данному виду нагрузок происходит

**Таблица 1**  
**Показатели функционального состояния студентов в покое**

Показатель	1-я группа Состояние удовлетворительной адаптации (n = 40), 71 % от объема выборки M [25:75]	2-я группа Состояние повышенного функционального напряжения (n = 10), 18 % от объема выборки M [25:75]	3-я группа Состояние перенапряжения (неудовлетворительной адаптации) (n = 6), 11 % от объема выборки M [25:75]
SDNN, мс	44 [40,3; 51,6]	54,96 [41,4; 57,5]	77,4 [68,5; 81,3]**
VLF, %	18,19 [11,14; 22,19]	31,3 [28,7; 36,36]	13,2 [10; 13,4]**
LF, %	32,8 [23,4; 39,1]	32,5 [25,1; 41,7]	28,6 [24,1; 32,6]
HF, %	41,7 [26,4; 51,1]	15,0 [11,31; 19,13]*	54,2 [40,8; 56,4]
LF/HF	0,8 [0,39; 1,19]	1,61 [1,2; 2,19]*	1,5 [1,38; 1,66]**
ИН, у.е.	102,95 [81,2; 142,0]	161,2 [149; 203,8]*	41,4 [35,7; 46,7]**
ПАРС, баллы	0–2	3–4	5–7

**Примечание:** достоверность разницы между показателями: \* – p ≤ 0,05 между 1 и 2 группами студентов; \*\* – p ≤ 0,05 между 1 и 3 группами студентов.

**Таблица 2**  
**Показатели вариабельности сердечного ритма**

	SDNN, мс	TP, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>
Межсессионный период (n = 56)	65 ± 3,3	4777,5 ± 820	1383,08 ± 422	2004,29 ± 387	1390,29 ± 164
Экзаменационный стресс (n = 56)	45,2 ± 2,3*	3375,45 ± 462*	302,54 ± 62*	1653,65 ± 120*	1420,19 ± 325
Экзаменационный стресс + коррекция (n = 16)	51,4 ± 4	4306,27 ± 1023	1033,714 ± 253**	1724,425 ± 98	1549,028 ± 81

**Примечание:** достоверность разницы между показателями в покое и при стрессе: \* – p ≤ 0,05; экзаменационный стресс и экзаменационный стресс + коррекция: \*\* – p ≤ 0,05.

за счет симпатического отдела ВНС и центрального гуморально-метаболического комплекса.

Результаты исследования на 3 этапе показали, что психоэмоциональные нагрузки во время экзаменационной сессии оказывают менее выраженное негативное влияние на функциональное состояние нервной и сердечно-сосудистой систем у студентов, принимавших «Ауру-Тан № 7» (табл. 2). У студентов, принимавших исследуемое средство наблюдается нормализация показателей временных и частотных составляющих ВРС. Так, профилактический прием «Аура-Тан № 7» приводит к повышению среднеквадратического отклонения кардиоинтервалов (SDNN) до 51 мс, общая мощность спектра в среднем возрастает на 27 %. Кроме того, наблюдается преобладание парасимпатических влияний, препятствующее появлению различных нарушений ритма. Все эти данные свидетельствуют об улучшении функционального состояния у данной группы студентов.

Таким образом, на основании проведенных исследований была выявлена группа студентов демонстрирующих выраженное напряжение адаптационных механизмов в межсессионный период и в период сессии. Профилактический прием «Аура-Тан № 7» улучшил показатели функционального состояния студентов в период экзаменационной сессии и может быть рекомендован для оптимизации функционального состояния организма студентов, как в межсессионный период, так и в период экзаменов для повышения адаптационного потенциала, и предотвращения развития дизрегуляционной патологии и, в целом, повышения успешности обучения.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменения сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984. – 222 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. – М., 2002. – 52 с.
3. Байгужина О. В. Особенности адаптивных реакций вегетативной нервной системы и нейродинамических процессов организма студенток 19–20-ти лет в зависимости от типа ментальной нагрузки: автореф. дис.... канд. биол. наук. – Челябинск, 2008. – 23 с.
4. Государственная фармакопея СССР, 11 изд., доп. – М., 1990. – Вып. 2.
5. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. Изменение вариабельности сердечного ритма при информационной нагрузке // Журн. высш. нервн. деят. – Т. 49, Вып. 1. – 1999.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Статуева Л.М. Динамика вариабельности сердечного ритма студентов и школьников Арзамаса в процессе учебной нагрузки // Вестник Нижегородского университета. – 2007. – № 4. – С. 82–87.
8. Суворова В.В. Психофизиология стресса. – М., 1975. – 256 с.
9. Щербатых Ю.В. Влияние личностных особенностей на величину артериального давления у студентов в норме и в условиях эмоционального стресса // Артериальная гипертензия. – 2000. – № 2. – С. 74–76.

## **Сведения об авторах**

**Алексеева Эльвира Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анатомии и физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24 а, тел. 89021662062, e-mail: alecseevaelvira@mail.ru)

**Иванова Инна Константиновна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24 а, тел. 89021662062, e-mail: ivinka@mail.ru)

**Шантанова Лариса Николаевна** – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Бийская 90, кв. 78, тел. служ. 43-37-13, e-mail: shantanova@mail.ru)

**Петунова Анна Николаевна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24 а, тел. 89021662062, e-mail: ann\_pet@mail.ru)

Т.К. Верхозина<sup>1,2</sup>, Е.Г. Ипполитова<sup>1</sup>, Е.С. Цисляк<sup>1</sup>

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЛЕЧЕЛОПАТОЧНОГО ПЕРИАРТРИТА

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)  
<sup>2</sup> ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

Плечелопаточный периартрит составляет 80 % от числа всех «ревматических» заболеваний плеча. Сухожилия мышц, прикрепляющихся в области плечевого сустава, постоянно находятся в состоянии большого функционального напряжения (связанного с отведением и ротацией плеча), приводящего к раннему развитию в них дегенеративного процесса. Учитывая склонность всех первичных периартритов купорному и длительному течению, причиной которого является очень медленное рассасывание очагов дегенерации и кальцификатов, необходимым условием правильного лечения является его длительность и настойчивость. При всем многообразии существующих методов лечения ПЛП эта проблема окончательно не решена и распространенность ПЛП не снижается.

В настоящее время все больше внимания в лечении ПЛП уделяется методам традиционной терапии: акупунктуре, фармакопунктуре, остеопатии. Не вызывает сомнения, что рефлексотерапия обеспечивает воздействие на большинство звеньев патологического процесса, влияя на местные изменения в тканях и органах, нормализуя нервные регуляторные процессы и устраняя боль. Нейрорефлекторный подход в диагностике и лечении ПЛП позволяет произвести обоснованный и избирательный выбор точек акупунктуры, обеспечивающих воздействие на большинство звеньев патологического процесса, что повышает эффективность лечения, увеличивает период ремиссии, устраняет боль.

**Ключевые слова:** плечелопаточный периартрит, рефлексотерапия, ЭНМГ

## NEUROPHYSIOLOGICAL APPROACH TO TREATMENT OF HUMEROSCAPULAR PERIARTHRITIS

Т.К. Verkhosina<sup>1,2</sup>, Е.Г. Ippolitova<sup>1</sup>, Е.С. Tsislyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk  
<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Humeroscapular periarthritis makes 80 % of all «rheumatic» diseases of humerus. Tendons of muscles, attaching in the area of shoulder joint, are constantly in a state of great functional tension, connected with shoulder abduction and rotation, which brings to early development of degenerative process in them. Taking into consideration tendency of all kinds of primary periarthritis to persistent and long course caused by very slow resorption of degeneration foci and calcificates, the main condition of the right course of treatment is its persistence and perseverance. Together with all variety of existing methods of treatment of humeroscapular periarthritis this problem is not at all solved and prevalence of humeroscapular periarthritis does not reduce.

Nowadays in treatment humeroscapular periarthritis of more and more attention is paid to the methods of traditional therapy: acupuncture, pharmacopuncture, osteopathy. It is doubtless that reflexotherapy provides impact on the most part of the links of pathological process, influencing local changes in tissues and organs, normalizing nervous regulatory processes and eliminating pain. Using neuroreflex approach in diagnostics and treatment of humeroscapular periarthritis we can perform grounded and selective choice of acupuncture points, providing influence on majority of links of pathological process, which rises the efficacy of treatment, prolongs remission period, eliminates pain.

**Key words:** humeroscapular periarthritis, reflexotherapy, electroneuromyography

Боль в области плечевого сустава, связанная с патологией периартикулярных мягких тканей, – одна из самых распространенных нейроортопедических проблем и нередкая причина нетрудоспособности в зрелом возрасте. Распространенность данной патологии составляет до 4–7 % в популяции, увеличиваясь с возрастом (от 3–4 % в возрасте 40–44 лет до 15–20 % в возрасте 60–70 лет) [10, 11]. Основными нозологическими вариантами, включенными в собирательное понятие «плечелопаточная периартропатия», являются: патология врачающей манжеты плеча, адгезивный капсулит, мышечно-тонический синдром плечевого пояса.

Плечелопаточный периартрит (ПЛП, М75.0) является наиболее частой формой и составляет 80 % от числа всех «ревматических» заболеваний плеча. Это обусловлено тем, что сухожилия мышц,

прикрепляющихся в области плечевого сустава, постоянно находятся в состоянии большого функционального напряжения (связанного с отведением и ротацией плеча), приводящего к раннему развитию в них дегенеративного процесса.

ПЛП встречается главным образом у женщин старше 40 лет и чаще бывает правосторонним, что связано с большей нагрузкой и микротравматизацией правого плеча, но может быть и двусторонним.

Несмотря на понимание причин и механизмов развития ПЛП, лечение этой патологии далеко не всегда можно назвать успешным и эффективным. По официальной статистике [10, 11] выздоровления удается добиться в 56–80 % случаев, значительного улучшения – в 25–44 %, незначительного восстановления – в 3–11 %, отсутствия эффекта – в 5–20 %. При этом лечение занимает многие месяцы (от 2–3

до 6–18 месяцев). Независимо от проводимых методов традиционного лечения через некоторое время у 10–15 % пациентов симптомы заболевания (боли, ограничения движений в плечевом суставе) возвращаются снова.

Движения свободной верхней конечности определяются допустимыми степенями свободы в ее суставах [1]. При этом движения вокруг каждой оси вращения производятся определенной группой мышц. В движениях плеча в плечевом суставе участвуют следующие мышцы: дельтовидная мышца, надостная мышца (отведение); большая грудная мышца, широчайшая мышца спины, подостная мышца, большая и малая круглые мышцы, подлопаточная мышца, длинная головка трехглавой мышцы плеча, клювовидно-плечевая мышца (приведение плеча); передняя часть дельтовидной мышцы, большая грудная мышца, клювовидно-плечевая мышца, двуглавая мышца плеча (сгибание); задняя часть дельтовидной мышцы, широчайшая мышца спины, подостная мышца, большая и малая круглые мышцы, трехглавая мышца плеча (разгибание); подлопаточная мышца, большая грудная мышца, передняя часть дельтовидной мышцы, широчайшая мышца спины, большая круглая мышца, клювовидно-плечевая мышца (пронация); подостная мышца, малая круглая мышца, задняя часть дельтовидной мышцы плеча (супинация). Круговое движение плеча происходит при поочередном сокращении всех мышц, расположенных вокруг плечевого сустава.

Иннервация мышц плеча обеспечивается плечевым сплетением (*plexus brachialis*) – сплетением нервных волокон передних ветвей 4–8 шейных и 1–2 грудных спинномозговых нервов в несколько стволов и пучков, в результате последующего разделения которых формируются короткие и длинные нервы плечевого пояса и свободной верхней конечности [1, 7].

Учитывая склонность всех первичных периартиритов к упорному и длительному течению, причиной которого является очень медленное рассасывание очагов дегенерации и кальцификатов, а также обычно продолжающуюся микротравматизацию сухожилия, необходимым условием правильного лечения является его длительность и настойчивость. Основными методами лечения периартиритов является разгрузка пораженного сухожилия, применение болеутоляющих и противовоспалительных медикаментозных средств, физических и бальнеологических методов, иногда и хирургического вмешательства [6, 8, 10].

При всем многообразии существующих методов лечения ПЛП эта проблема окончательно не решена, распространенность ПЛП не снижается, и нетрудоспособность больных с ПЛП в трудоспособном возрасте остается все еще значительной.

В настоящее время все больше внимания в лечении ПЛП уделяется методам традиционной терапии: акупунктуре, фармакопунктуре, остеопатии [3, 4, 9, 10, 13]. Не вызывает сомнения, что рефлексотерапия обеспечивает воздействие на большинство звеньев патологического процесса, влияя на местные изменения в тканях и органах, на неспецифические

генерализованные позитивные реакции («реакции адаптации»), нормализуя нервные регуляторные процессы и устраняя боль.

Целью настоящего исследования явилось изучение нейрофизиологических параметров при болевом синдроме и ограничении подвижности плечевого сустава при ПЛП при проведении эффективной рефлексотерапии.

Задачей исследования явилось изучение ЭНМГ показателей нервов и мышц плеча у больных с ПЛП, на основании которых формировался акупунктурный рецепт и определялась тактика иглорефлексотерапии.

В подборе акупунктурных точек использовали локально-сегментарный принцип [2, 13], поскольку он имеет высокую эффективность и понятен с современных нейрофизиологических позиций.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 32 пациента: 20 женщин, 12 мужчин в возрасте от 35 до 68 лет, проходивших консервативное лечение в клинике НЦРВХ с диагнозом: шейный остеохондроз, цервико-брахиальная и плечелопаточный периартрит (ПЛП), болевой синдром.

Клинически у всех больных был выражен болевой синдром и ограничение движений в плечевом суставе: сгибание, разгибание, отведение.

Всем пациентам было проведено ЭНМГ исследование на аппарате нейромиоанализатор НМА-4-01 «Нейромиан» с определением функционального состояния мышц, окружающих плечевой сустав и определяющих его двигательные функции (дельтовидных, надостных, подостных, трехглавых и двуглавых) и нервов, иннервирующих данные мышцы [1, 5, 7, 8, 12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам электронейромиографических исследований при ПЛП обнаруживаются изменения функционального состояния подкрыльцовогого и надлопаточного нервов, в меньшей степени в патологический процесс вовлекаются лучевой и мышечно-кожный нервы. При поражении надлопаточного нерва (иннервация надостной и подостной мышцы) и подкрыльцовогого нерва (иннервация дельтовидной и малой круглой мышцы), на большой конечности была снижена амплитуда М-ответа, повышен порог возбудимости, значительно снижена проводниковая функция. Биоэлектрическая активность надостной, подостной и дельтовидных мышц имела структурные изменения по типу урежения ЭМГ-паттерна, снижение амплитуды активности. В случае же избыточного возбуждения (7 больных) наблюдались изменения ЭНМГ параметров противоположного характера – повышение амплитуды минимального М-ответа, снижение порога возбудимости, проводимость изменялась недостоверно. На ЭМГ регистрировалась высокоамплитудная активность с проявлениями синхронизации и потенциалами фасцикуляций в покое. ЭНМГ-исследования данных мышц подтвердили невральный характер поражения, и тем самым определили тактику рефлексотерапии.

Рефлексотерапия проводилась каждому больному индивидуально с учетом локализации болевого синдрома, нарушения основных видов движения в суставе и данных ЭНМГ-исследования.

При болезненности и ограничении сгибания в плечевом суставе, были использованы точки акупунктуры меридианов тонкого кишечника и тройного обогревателя (IG и TR): IG9, IG10, IG11, IG 12, IG13, TR2, TR5, TR14, IG3.

При болезненности и ограничении отведения – точки акупунктуры меридианов сердца и перикарда (С и МС): C2, C8, MC2, MC8.

При болезненности и ограничении вращения внутрь – точки акупунктуры меридианов тройного обогревателя и тонкого кишечника (TR и IG): TR5, TR13, IG9, IG10, TR2, TR5, IG4, IG8.

При болезненности и ограничении вращения наружу – точки акупунктуры меридианов легкого и толстого кишечника (Р и GI): GI14, GI15, P5, P10, GI5, GI11.

При болевом синдроме, когда по данным ЭНМГ отмечался избыток возбудимости, применялся тормозной метод воздействия. При диагностике симптомов снижения функции нерва – возбуждающий.

Курс лечения составлял 9–10 сеансов иглоукалывания.

В результате проведенного лечения у всех больных наступило улучшение общего состояния. Болевой синдром в покое купирован у всех пациентов, на 15–20° увеличено сгибание и отведение в плече, на 5–10° – разгибание и супинация. Значительно улучшилось качество жизни, появилась уверенность в благополучном исходе заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Электронейромиографические исследования при ПЛП позволили выявить изменения функционального состояния подкрыльцевого и надлопаточного нервов. У 25 пациентов отмечены нарушения по типу дефицита возбудимости, а у 7 – избытка возбудимости, что позволило определить тактику рефлексотерапии.

2. Использованный локально-сегментарный принцип подбора ТА позволил выбрать необходимые точки и применить оптимальный акупунктурный рецепт.

3. Нейрофизиологический подход при лечении больных с ПЛП – использование электрофизиологических данных для формирования акупунктурного рецепта – позволил купировать болевой синдром или снизить его интенсивность у всех больных.

4. Выбранная тактика рефлексотерапии является оптимальной и обеспечивает воздействие на боль-

шинство звеньев патологического процесса при ПЛП, влияя на местные изменения в тканях и органах, на неспецифические генерализованные позитивные реакции, нормализуя нервные регуляторные процессы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов Г.А. Топическая диагностика заболеваний и травм нервной системы. Избранные лекции. – Л., 1989. – 223 с.
2. Верхозина Т.К. Принципы составления акупунктурного рецепта: учеб. пособие. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 68 с.
3. Верхозина Т.К., Сороковиков В.А., Скляренко О.В., Ипполитова Е.Г. Диагностика и рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. – Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН, 2011. – 140 с.
4. Гаваа Лувсан Традиционные и современные аспекты рефлексотерапии. – М.: Наука, 1990. – 374 с.
5. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. – Л.: Наука, 1990. – 229 с.
6. Заславский Е.С. Болевые мышечные синдромы в области плечевого пояса, руки и грудной клетки: метод. рек. – Новокузнецк, 1982. – 72 с.
7. Касаткина Л.Ф. Особенности течения денервационно-реиннервационного процесса при различных уровнях поражения периферического нейромоторного аппарата: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1996. – 46 с.
8. Команцев В.Н., Щипанова И.В., Чурносов Е.В., Сорокина М.Н. Влияние характера и условий стимуляции нерва на параметры М-ответа // Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине: Нейро-97. – Украина, Крым, Ялта, Гурзуф, 1997. – С. 46–47.
9. Самосюк И.З., Лысенюк В.П. Акупунктура. – Киев, М.: «Украинская энциклопедия», «Аст-пресс», 1994. – 528 с.
10. Солоха З.А., Яхно Н.Н. Диагностика и лечение синдрома плечелопаточной периартропатии // Неврологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 26–31.
11. Сороковиков В.А., Сидорова Г.В., Шурыгина И.А., Черникова О.М. Состояние и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4, Ч. 1. – С. 332–334.
12. Юсевич Ю.С. Очерки по клинической электромиографии. – М., 1972. – 95 с.
13. Якупов Р.А., Хусаинов Р.Р. Рефлексотерапия хронической боли при заболеваниях периферической нервной системы: учеб. пособие для врачей. – Казань: КГМУ, 2004. – 29 с.

## Сведения об авторах

**Верхозина Татьяна Константиновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры рефлексотерапии и традиционной китайской медицины ГБОУ «ИГМАПО Минздравсоцразвития России», заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Ипполитова Елена Геннадьевна** – научный сотрудник лаборатории функциональных исследований ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Цыслик Елена Сергеевна** – младший научный сотрудник лаборатории функциональных исследований ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

О.В. Галимов, В.Ш. Ишметов, А.В. Шкундин, Д.А. Шилов, А.В. Иванов, М.О. Логинов

## СОВРЕМЕННЫЕ МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕЧЕНИЯ РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет (Уфа)

Изучали эффективность стентирования и баллонной ангиопластики почечных артерий в улучшении микроциркуляции почек у больных с вазоренальной гипертензией.

За период с 2010 по 2012 гг. включительно в сосудистом отделении клиники БГМУ прошли обследование и лечение 32 пациента со стенозами почечных артерий. Критериями включения в исследование были: наличие верифицированного нарушения регионарного кровообращения в почках, наличие симптоматической вазоренальной артериальной гипертензии.

Измерялись средние значения систолического и диастолического артериального давления максимальными подъемами.

Больные получали гипотензивное лечение до эндоваскулярного лечения. Терапия антигипертензивными препаратами была эффективна только в 9,8 % случаев.

Диагностическая ангиография почечных артерий проводилась с использованием ангиографического комплекса INNOVA 3131 IQ. Проанализировав полученные данные, решался вопрос о стентировании или баллонной ангиопластике.

После подробного обследования пациентам были выполнены 32 эндоваскулярных вмешательства на почечные артерии: 6 баллонных ангиопластик и 26 стентирований. После проведенной процедуры гипотензивный эффект отмечался во всех случаях. Оценка результатов показала достоверное снижение максимальных подъемов систолического артериального давления до 28 %, диастолического – на 21 %. После эндоваскулярного вмешательства, среднее систолическое артериальное давление снизилось на 10 %, среднее диастолическое артериальное давление – на 15 %. Среднее артериальное давление снизилось на 8 %.

Был проведен анализ эффективности эндоваскулярной процедуры с учетом исходной длительности и степени гипертензии.

Таким образом, в результате рентгенэндоваскулярного лечения улучшается микроциркуляция в почечных тканях, что приводит к гипотензивному эффекту с преимущественно выраженным снижением максимального систолического артериального давления.

**Ключевые слова:** почечные артерии, ангиопластика, стентирование, эндоваскулярная хирургия, артериальная гипертензия

## MODERN TREATMENT MINIMALLY INVASIVE TECHNOLOGIES RENOVASCULAR HYPERTENSION

О.В. Галимов, В.Ш. Ишметов, А.В. Шкундин, А.В. Иванов, Д.А. Шилов, М.О. Логинов

Bashkir State Medical University, Ufa

The purpose of the research was the study of the effectiveness of balloon angioplasty and stenting of renal arteries to improve the microcirculation of the kidneys in patients with renovascular hypertension.

During the period from 2010 to 2012 inclusive in the vascular compartment BSMU clinic were examined and treated 32 patients with renal artery stenosis. Inclusion criteria were: presence of verified violations of regional circulation in the kidney, the presence of symptomatic renovascular hypertension.

Measures the average systolic and diastolic blood pressure mast.

Patients received antihypertensive treatment to endovascular treatment. Treatment with antihypertensive medication was effective only in 9.8 % of cases.

Diagnostic angiography of the renal arteries was performed using angiographic complex INNOVA 3131 IQ. After analyzing the data, the question of stenting or balloon angioplasty.

After a detailed survey of 32 patients underwent endovascular intervention for renal artery 6 balloon angioplasty and stenting 26. Following the procedure, the hypotensive effect was observed in all cases. Evaluation of the results showed a significant reduction in the maximum rise in systolic blood pressure by 28 %, diastolic – 21 %. After endovascular intervention, the mean systolic blood pressure decreased by 10 %, the average diastolic blood pressure – 15 %. Mean arterial pressure decreased by 8 %.

In a review of the effectiveness of endovascular procedures with the original length and the degree of hypertension. Thus, roentgenendovascular treatment improves microcirculation in the renal tissue, which leads to the hypotensive effect of a predominantly marked reduction of maximum systolic blood pressure.

**Key words:** renal artery angioplasty, stenting, endovascular surgery, arterial hypertension

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространенность вазоренальной гипертензии (ВРГ) по отношению ко всем формам системной артериальной гипертензии (АГ) составляет 2,3–3,0 % [2]. Проведенные исследования указывают, что у 27 % популяции имеется стеноз почечных артерий (ПА), из них половина – больные артериальной гипертензией в возрасте 50 лет [3, 5]. Во многих

экономически развитых странах растет частота выявляемости ВРГ, что, вероятнее всего, связано с ростом длительности жизни населения. Во всяком случае, подходы к выявлению и лечению ВРГ все еще остаются недостаточно изученными [4, 6].

Вазоренальную гипертензию можно охарактеризовать как болезнь со стойкой рефрактерностью к медикаментозной терапии. Анализ результатов

медикаментозного и хирургического лечения ВРГ показывает, что хирургическая тактика лечения является наиболее эффективной [5, 8].

Прогрессирование гемодинамически значимого стеноза ПА после его диагностики у 7–16 % больных при естественном течении заболевания приводит к окклюзии артерии через 2–3 года. Стеноз ПА более 60 % приводит к возрастанию риска развития сморщенной почки в четыре раза [2, 7]. Гемодинамически значимый стеноз ПА является причиной прогрессирования снижения почечной функции вплоть до полной ее утраты приблизительно у 5 % больных.

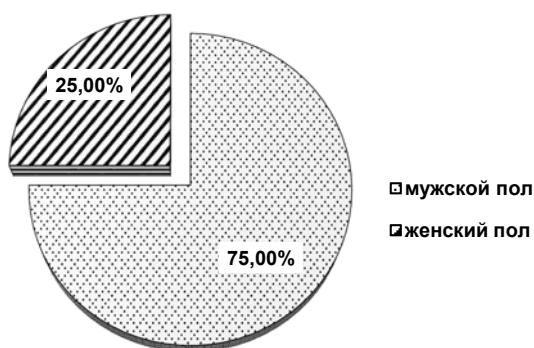
Развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения позволило значительно снизить количество открытых реконструктивных операций на ПА, что особенно важно для пожилых пациентов с тяжелым соматическим статусом, т.к. это является риском развития осложнений при проведении наркоза и хирургического вмешательства у данного контингента больных [1].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности стентирования и баллонной ангиопластики почечных артерий в лечении больных с вазоренальной гипертензией.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

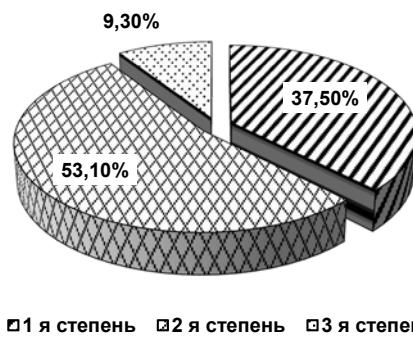
За период с 2010 по 2012 гг. включительно в сосудистом отделении клиники БГМУ прошли обследование и лечение 32 пациента со стенозами почечных артерий. Критериями включения в исследование были: наличие верифицированного гемодинамически значимого стеноза ПА, наличие симптоматической вазоренальной артериальной гипертензии. Возраст больных составил в среднем  $57 \pm 15$  лет. 24 (75,0 %) пациента были мужского пола, 6 (25,0 %) пациентов – женского (рис. 1).



**Рис. 1.** Соотношение мужского и женского пола в исследовании.

Средние значения систолического артериального давления (САД) составили  $158 \pm 14$  мм Hg, с максимальным подъемом до  $220 \pm 29$  мм Hg, среднего диастолического давления –  $99 \pm 6,3$  мм Hg, с максимальным подъемом до  $120 \pm 18$  мм Hg. В зависимости от значений систолического и диастолического артериального давления (АД), выделяли 3 степени гипертонии (классификация ВОЗ, 1999 г.)

В соответствии с этой классификацией, с первой степенью гипертонии (АД в пределах 140–159/90–99 мм Hg) было 12 (37,5 %) пациентов, со второй степенью (АД в пределах 160–179/100–109 мм Hg) было 17 (53,1 %) пациентов, с третьей степенью (систолическое давление > 180 мм Hg, диастолическое давление > 110 мм Hg) было 3 (9,3 %) пациента (рис. 2).



**Рис. 2.** Соотношение пациентов по степени гипертензии.

Длительность АГ варьировала от года до 30 лет. В среднем она составила  $15 \pm 8,7$  лет. В группе больных с длительностью артериальной гипертензии от 2 до 6 лет наблюдалось наиболее злокачественное течение артериальной гипертензии. Медикаментозное гипотензивное лечение, до эндоваскулярного лечения, получали 23 пациента (71,8 % всех больных). Основными антигипертензивными препаратами были β-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ. Лечение, состоящее из комбинации 3 и более препаратов, получали 8 (25,0 %) пациентов, из комбинации 2 препаратов – 12 (37,5 %) пациентов. На монотерапии находились 3 пациента (9,3 %). Остальные 9 (28,1 %) ранее не обследовались и медикаментозной терапии не получали. Терапия антигипертензивными препаратами была эффективна только в 9,8 % случаев. Степень стеноза ПА до эндоваскулярного хирургического вмешательства составила в среднем  $77 \pm 8,7$  %.

Для выявления атеросклероза у всех больных анализировался липидный профиль. Проводился анализ уровня глюкозы крови и глюкозы мочи. Также больным назначалось изучение глазного дна, электрокардиография, эхокардиография, суточный мониторинг АД. УЗИ почек и почечных артерий проводилось в режиме триплексного сканирования, с визуализацией и оценкой кровотока по ПА в 3-х сегментах.

На госпитальном этапе была проведена диагностическая ангиография брюшной аорты и висцеральных ветвей с использованием ангиографического комплекса INNOVA 3131 IQ. Проанализировав полученные данные, решался вопрос об условиях восстановления почечного кровотока и выборе метода эндоваскулярного хирургического лечения. При изолированном поражении ПА больным выполнялась ангиопластика или стентирование ПА. При мультифокальном поражении ангиопластика или стентирование ПА дополнялись эндоваскулярным лечением других сосудистых бассейнов.

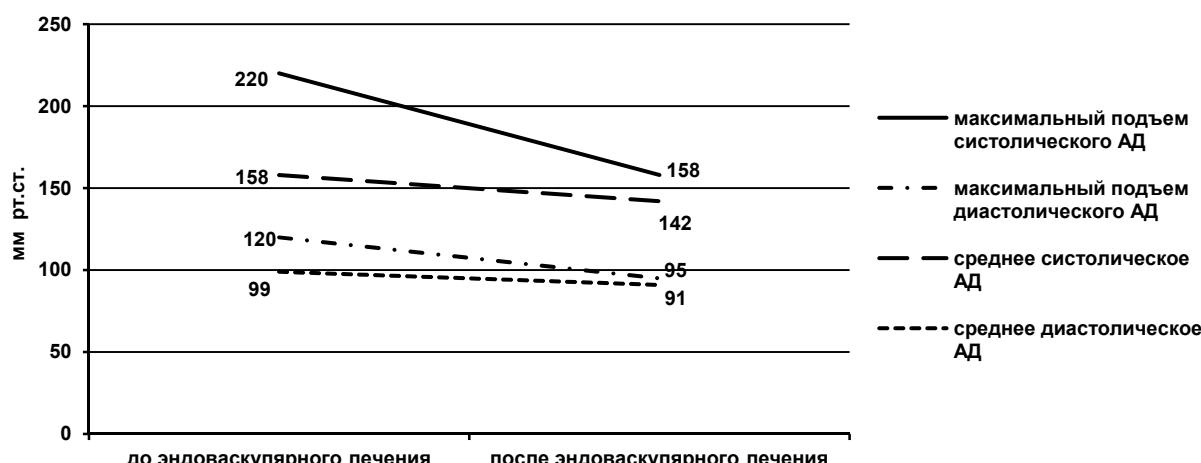


Рис. 3. Результаты эндоваскулярного лечения.

Тактика лечения ВРГ с сочетанными атеросклеротическими поражениями почечных артерий и артерий других сосудистых бассейнов зависела от выраженности клинических проявлений и гемодинамической значимости стенозов, выявленных на ангиографии. Приоритетом являлись более значимые поражения.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После подробного обследования пациентам были выполнены 32 эндоваскулярных вмешательства на ПА: 6 баллонных ангиопластик и 26 стентирований. При стентировании были использованы: стент «система Hexacath Helistent 3,0 × 22,0 мм» и стент «Abbott Omnilink Elite 6,0 мм × 12 мм». Количество контрастного вещества, введенного во время эндоваскулярных вмешательств, колебалось от 250 до 300 мл, и составило в среднем  $275 \pm 15$  мл.

Анализ и оценка результатов проводились на основании гипотензивного эффекта. У всех больных непосредственно после эндоваскулярной терапии оценивался гипотензивный эффект посредством суточного мониторирования АД. Изучалась динамика максимальных значений систолического и диастолического АД, а также средние значения АД до и после эндоваскулярного лечения. После проведенной процедуры гипотензивный эффект отмечался во всех случаях. Оценка результатов показала достоверное снижение максимальных подъемов САД до 28 %, диастолического – на 21 %. В 12,5 % случаях отмечена динамика средних значений систолического и диастолического АД. После эндоваскулярного вмешательства, среднее САД снизилось на 10 %, среднее диастолическое АД – на 15 %. Среднее АД снизилось на 8 % (рис. 3).

Был проведен анализ эффективности эндоваскулярной процедуры с учетом исходной длительности и степени гипертензии. В результате, нами было выявлено, что после эндоваскулярного вмешательства произошло перераспределение больных по степени гипертензии в сторону более низких значений (преимущественно 1 степени), наиболее ощутимый

гипотензивный эффект был получен у больных с II и III степенью гипертензии.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, ангиопластика почечных артерий, независимо от вида процедуры (баллонная ангиопластика или стентирование), является эффективным методом восстановления кровотока в почечных артериях. Эндоваскулярное лечение больных с вазоренальной гипертензией в большинстве случаев приводит к гипотензивному эффекту с преимущественно выраженным снижением максимального систолического артериального давления. Непосредственно после процедуры гипотензивный эффект отмечается в 100 % случаев. Травматичность метода при правильно определенных показаниях и профилактически выполненной процедуре минимальна.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Алексян Б.Г. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. В 3-х т. – М.: НЦССХ, 2008. – Т. 1. – 598 с.
2. Хирургия вазоренальной гипертензии / Ю.В. Белов [и др.] // Медицинское Информационное Агентство (МИА). – 2007. – № 1. – С. 264.
3. Щербюк А.Н., Кескинов А.А. Заболевания артерий. Справочник для врачей. – М.: «Юго-Восток-Сервис», 2008. – № 1. – С. 155.
4. Atherosclerotic peripheral vascular disease symposium II: intervention for renal artery disease / K. Rocha-Singh [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 25. – P. 2873–2878.
5. Baumgartner I., Lerman L.O. Renovascular hypertension: screening and modern management // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, N 13. – P. 1590–1598.
6. Colyer W.R., Cooper C.J. Renal revascularization therapy in 2011: In perspective // Interventional Cardiology. – 2011. – N 6. – P. 89–92.
7. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in

hypertension / R.H. Fagard [et al.] // Hypertension. – 2008. – N 51. – P. 55–61.

8. Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and Ischemic Nephropathy // Am. J. Hypertens. – 2010. – N 10. – P. 174.

**Сведения об авторах**

**Галимов Олег Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач клиники ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО.

**Ишметов Владимир Шамилевич** – доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения.

**Шкундин Антон Владимирович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО.

**Шилов Дмитрий Александрович** – аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО.

**Иванов Артем Вадимович** – клинический ординатор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИПО (тел.: 89603849080, e-mail: housmen@mail.ru)

**Логинов Максим Олегович** – врач сердечно-сосудистый хирург отделения рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения

Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин, Н.А. Соколова

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОГО, ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА И ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Чита)

**Цель.** Изучение роли вегетативных расстройств, изменения содержания в сыворотке крови НЭЖК, глицерола, адениловых нуклеотидов и нарушения фракционного состава жирных кислот мембран эритроцитов в развитии сердечных аритмий у больных хроническим простатитом. **Материалы и методы.** Обследованы 50 больных хроническим простатитом, средний возраст  $35 \pm 5,6$  лет. Вегетативный статус определялся с помощью: оценки клинической картины вегетативных нарушений, вегетативной анкеты и вегетативного индекса Кердо. Проводилось холтеровское суточное мониторирование ЭКГ с анализом показателей вариабельности ритма сердца. В крови определяли НЭЖК, глицерол, концентрацию макроэргов и фракционный состав высших жирных кислот в эритроцитах. **Результаты исследования.** У большинства больных хроническим простатитом по данным анкетирования выявлена симпатотония, проявляющаяся снижением основных параметров вариабельности ритма сердца. У данных пациентов имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола, а также снижением содержания в эритроцитах АТФ и повышением АМФ. Наибольшие изменения в уровне и составе свободных жирных кислот мембранных эритроцитов в виде повышения уровня насыщенных и снижения полиненасыщенных кислот у больных хроническим простатитом с активацией симпатического звена вегетативной нервной системы. Среди пациентов-симпатотоников довольно часто регистрируются суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма сердца, тогда как у пациентов-эйтоников нарушения ритма сердца регистрируются значительно реже, причем представлены они лишь единичными суправентрикулярными экстрасистолами. Таким образом, длительная активация симпатической нервной системы у больных хроническим простатитом, проявляющаяся снижением основных параметров вариабельности ритма сердца, приводит к синдрому нарушения утилизации жирных кислот в миокарде, энергетическому дефициту и реализации липолитического эффекта катехоламинов с разбалансированной качественной состава свободных жирных кислот, что может являться пусковым механизмом в развитии сердечных аритмий у данной категории больных.

**Ключевые слова:** хронический простатит, вариабельность ритма сердца, макроэрги, жирные кислоты, сердечные аритмии

## ROLE OF VIOLATIONS VEGETATIVE, ENERGY HOMEOSTASIS AND FATTY ACID COMPOSITION OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN HEART ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS

D.N. Zaitsev, A.V. Govorin, N.A. Sokolova

Chita State Medical Academy, Chita

**Aim.** Studies on the role of autonomic disorders, changes of serum NEFA, glycerol, adenine nucleotides and violation fraction of the fatty acids of erythrocyte membranes in the development of cardiac arrhythmias in patients with chronic prostatitis. **Methods.** The study included 50 patients with chronic prostatitis, mean age  $35 \pm 5,6$  years. Vegetative state is defined by: clinical evaluation of autonomic disorders, autonomic profiles and vegetative index Kerdo. Performed Holter ECG monitoring with analysis of heart rate variability. The blood was determined NEFA, glycerol, macroergs concentration and size distribution of higher fatty acids in red blood cells. **Results.** The majority of patients with chronic prostatitis on the questionnaire data revealed sympathotony manifested reduced the basic parameters of heart rate variability. In these patients have the syndrome disorders utilization of fatty acids, characterized by the accumulation in the blood NEFA while reducing the level of glycerol, and decreased ATP content in red blood cells and increased AMP. The greatest changes in the level and composition of free fatty acids in erythrocyte membranes as raising saturated and polyunsaturated reduction deal with chronic prostatitis with the activation of the sympathetic autonomic nervous system level. Among patients sympathotonikov often recorded supraventricular and ventricular arrhythmias, whereas patients-eytonik arrhythmias detected less frequently, and they are only a single supraventricular extrasystoles. Thus, long-term activation of the sympathetic nervous system in patients with chronic prostatitis, manifested by reduction of basic parameters of heart rate variability leads to a syndrome disorders utilization of fatty acids in the myocardium, the energy deficit and implement the lipolytic effect of catecholamines from the imbalance of the quality of the free fatty acids, which can be a trigger mechanism in the development of cardiac arrhythmias in these patients.

**Key words:** chronic prostatitis, variability the rhythm of heart, macroergs, free fatty acids

Одну из ключевых ролей в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время отводят вегетативной дисфункции [1, 2, 4]. В рамках данного синдрома в отечественной и зарубежной литературе рассматриваются различные состояния и заболевания, включая и патологию мочеполовой системы. Так, при хроническом простатите имеет

место нарушение половой функции, часто сопровождающееся дисбалансом в функционировании симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [6, 10, 12]. В свою очередь, длительно существующая вегетативная дисфункция при хроническом простатите может являться одним из потенциальных факторов риска развития

ранних сердечно-сосудистых нарушений. В настоящее время наиболее перспективным неинвазивным инструментальным методом, позволяющим определить функциональное состояние вегетативной нервной системы, является исследование вариабельности ритма сердца [11, 14, 15]. В то же время работ, посвященных изучению вариабельности ритма сердца при хроническом простатите, нет. В литературе достаточно широко освещены изменения, касающиеся жирнокислотного состава сывороточных липидов, при таких заболеваниях как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, воспалительных заболеваниях миокарда [5, 8] и практически нет подобных сведений относительно хронического простатита. Известно, что избыток свободных жирных вызывает целый ряд неблагоприятных эффектов, а именно повышение потребления миокардом кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования и биологического окисления, торможение митохондриальных ферментов и снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [9]. Вместе с тем важным звеном поражения сердца при различных заболеваниях являются нарушения энергетического и субстратного метаболизма миокарда [3]. Однако исследований, посвященных изучению роли изменений НЭЖК и адениловых нуклеотидов в развитии сердечных аритмий у пациентов с хроническим простатитом нет.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение роли вегетативных расстройств, изменения содержания в сыворотке крови НЭЖК, глицерола, адениловых нуклеотидов и нарушения фракционного состава жирных кислот мембран эритроцитов в развитии сердечных аритмий у больных хроническим простатитом.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты обследования 50 больных хроническим простатитом, средний возраст которых составил  $35 \pm 5,6$  лет. Контрольную группу составили 24 здоровых мужчины. В исследование не включались пациенты старше 45 лет, имевшие различные заболевания сердца, артериальную гипертензию, эндокринную патологию, злокачественные новообразования, хроническую почечную и печеночную недостаточность, воспалительные заболевания любой другой локализации (острые, хронические в стадии обострения). Вегетативный статус определялся с помощью: оценки клинической картины вегетативных нарушений, вегетативной анкеты (по А.М. Вейн) [1] и вегетативного индекса Кердо. Холтеровское суточное мониторирование ЭКГ с анализом спектральных, временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца (BPC), определением структуры нарушений ритма сердца проводилось при помощи мониторного комплекса «Astrocard» с одноименным программным обеспечением. При автоматизированном спектральном анализе BPC рассчитывались следующие показатели: Тр, VLF, LF, HF, LF/HF. Во временной области оценивались следующие параметры: SDNN, SDANN, SDNN index, PNN50, RMSSD. Для определения общего уровня НЭЖК

использовали колориметрический метод определения медных солей (Прохоров М.Ю., 1977). Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой (N. Rifai, N.B. Tietz). Концентрацию АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. Концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах определяли по методике H.U. Bergmeier. Фракционный состав высших жирных кислот в эритроцитах крови определяли путем экстракции липидов из эритроцитов по методу К.М. Синяк и соавт. (1976). Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили]. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмогорова-Смирнова), в связи с чем статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетирования все пациенты с хроническим простатитом были разделены на две группы: первую группу составили 32 пациента (64 %) с вегетативными расстройствами в виде активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, вторую группу – 18 пациентов (36 %), имеющих сбалансированное соотношение симпатического и парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Поскольку больных-ваготоников, выделенных по клиническим симптомам и с помощью индекса Кердо, было существенно меньше, чем пациентов двух других групп, а по параметрам вариабельности ритма сердца они не имели существенных различий с эйтотониками, данные пациенты были объединены со второй группой. При проведении суточного мониторирования ЭКГ были изучены основные спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца (табл. 1).

Установлено, что у больных ХП – симпатотоников большинство спектральных и временных показателей ВРС существенно отличались от аналогичных параметров эйтотоников и лиц контрольной группы. Так, среди спектральных показателей у пациентов первой группы наиболее низкое значение имел маркер вагусной активности – HF-компонент, что сопровождалось увеличением коэффициента LF/HF, указывающего на преобладание симпатических влияний на сердечный ритм. Среди временных показателей аналогичные изменения касались параметра SDNN, отражающих общий тонус вегетативной нервной системы, а также маркеров парасимпатических влияний – RMSSD и PNN50. Данные изменения свидетельствуют о значительном дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы у больных ХП с преимущественной активацией ее симпатического звена и снижением вагусного контроля сердечной деятельности.

При изучении показателей энергетического обмена было установлено, что у пациентов-симпатотоников уровень АТФ в эритроцитах был снижен

Таблица 1

**Спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца у больных хроническим простатитом  
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])**

Показатель	Контроль (n = 24)	Больные ХП эйтоники (n = 18)	Больные ХП симпатотоники (n = 32)
Tr, мс <sup>2</sup>	41474 [36480; 41563]	30729 [28973; 46573]	27333 [17582; 37417]
VLF, мс <sup>2</sup>	2538 [1807; 2756]	2561 [1602; 3179]	2315 [1686; 3430]
LF, мс <sup>2</sup>	2460 [2453; 2504]	1521 [1416; 1746]	1533 [901; 1804]
HF, мс <sup>2</sup>	952 [897; 1338]	523* [412; 597]	289*,# [208; 352]
LF/HF	1,83 [1,74; 2,63]	2,96 [2,16; 4,15]	5,74*,# [4,69; 7,84]
SDNN, мс	199 [189; 199]	174 [157; 196]	145,5*,# [122; 167]
SDNNi, мс	77 [66; 79]	69 [60; 87]	64 [52,5; 85,5]
SDANN, мс	182 [181; 182]	158 [149; 179]	138,5 [100; 167,5]
RMSSD, мс	60 [52; 64]	48 [41; 59]	35,5*,# [27,5; 39,5]
PNN50, %	21,25 [16,72; 26,1]	21,15 [18,41; 23,7]	12,61* [7,01; 17,25]

**Примечание:** \* – по сравнению с показателями лиц контроля ( $p < 0,05$ ); # – по сравнению с показателями нормотоников ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Содержание НЭЖК в плазме крови и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных хроническим простатитом в зависимости от типа вегетативного обеспечения (M ± SD)**

Показатель	Контроль (n = 24)	Пациенты ХП эйтоники (n = 18)	Пациенты ХП симпатотоники (n = 32)
АТФ, ммоль/л	1,88 [1,72; 1,96]	1,55#, [1,41; 1,56]	0,95*,# [0,87; 1,47]
АДФ, ммоль/л	1,16 [1,04; 1,24]	0,67 [0,59; 0,7]	0,88 [0,60; 0,99]
АМФ, ммоль/л	0,94 [0,76; 0,97]	1,48 [1,17; 1,53]	1,91# [1,06; 2,19]
АТФ/АДФ	1,62 [1,50; 1,79]	2,36 [2,23; 2,44]	0,99*[0,88; 2,41]
АДФxАМФ/АТФ	0,56 [0,47; 0,63]	0,63 [0,49; 0,68]	0,55 [0,39; 2,43]
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 [409,35; 488,78]	799,85# [725,71; 855,73]	785,68# [733,85; 874,15]
Глицерол, мкг/дл	3,44 [2,89; 3,69]	2,29# [1,72; 2,54]	2,33# [2,08; 2,69]
НЭЖК/Глицерол, ед.	131,59 [119,14; 149,28]	367,86# [279,53; 480,6]	330,44# [281,85; 433,2]

**Примечание:** \* – обозначена статистическая значимость различий показателей по сравнению с больными – эйтониками,  
# – по сравнению с показателями лиц контроля ( $p < 0,05$ ).

на 38,7 % по сравнению с параметрами эйтоников, и на 49,5 % – с показателями лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Различие содержания АДФ в эритроцитах у пациентов всех исследуемых групп было статистически незначимо. При этом соотношение АТФ/АДФ у больных 1-й группы было снижено на 58,1 % по сравнению с аналогичным показателем пациентов 2-й группы, и на 38,9 % – по сравнению с группой контроля. Содержание АМФ в эритроцитах, а также НЭЖК, глицерола в сыворотке крови не имело существенных различий у лиц 1-й и 2-й группы, тогда как данные показатели у симпатотоников значительно отличались от аналогичных параметров лиц контрольной группы. Так, содержание в крови глицерола у симпатотоников было на 32,3 % меньше по сравнению с показателями контроля, при этом концентрация АМФ была увеличена 2 раза, а НЭЖК на 72,2% превышали данные параметры лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, у больных хроническим простатитом имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в

крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола, а также снижением содержания в эритроцитах АТФ и повышением АМФ. Наиболее выраженные изменения изученных показателей зарегистрированы у больных с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В дальнейшем у больных хроническим простатитом был изучен жирнокислотный состав мембран эритроцитов в зависимости от типа вегетативного обеспечения. Отмечено увеличение содержания насыщенных жирных кислот мембран эритроцитов у пациентов-симпатотоников на 13 % и снижение пула ненасыщенных кислот на 10 % по сравнению с контролем. Изменения в уровне отдельных насыщенных жирных кислот носили односторонний характер, при этом в мембране эритроцитов симпатотоников более чем в 2 раза повышалась концентрация миристиновой и на 11 % – пальмитиновой кислоты. Рассматривая уровень отдельных ненасыщенных кислот мембран эритроцитов, обращало на себя внимание разнонаправленность происходящих изменений. Так, при незначительной разнице в содержании моно-

еновых кислот у лиц всех изучаемых групп, отличие в содержании полиеновых кислот между 1-й и 2-й группой достигло 9 %, а содержание ПНЖК у больных ХП – симпатотоников составило лишь 88 % от уровня, зарегистрированного в контрольной группе. Наибольшие изменения касались следующих жирных кислот:  $\alpha$ -линоленовой, арахидоновой, эйкозопентаеновой и докозопентаеновой. Общий пул  $\omega$ 3-ПНЖК в 1-й группе был на 12 % ниже, чем во 2-й группе, и на 32 % – по сравнению с лицами контроля. В последние годы активно изучаются различные электрофизиологические и гуморальные факторы риска внезапной сердечной смерти у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе такой биомаркер, как  $\omega$ -3 индекс, представляющий собой сумму процентного содержания эйкозопентаеновой и докозогексаеноевой полиненасыщенных жирных кислот в мемbrane

эритроцитов [7, 13]. Наибольшая степень кардиопротекции достигается при значении  $\omega$ -3 индекса  $\geq 8$ , наименьшая – когда он  $< 4$ . При изучении данного параметра было установлено его значительное снижение в группе больных ХП-симпатотоников, составляя 81,8 % от аналогичного показателя пациентов-нормотоников и 52,6 % – от значения лиц контрольной группы, что свидетельствует о сниженном уровне кардиопротекции у больных ХП при активации симпатического звена ВНС. Таким образом, наибольшие изменения в уровне и составе свободных жирных кислот мембранны эритроцитов касаются больных ХП с активацией симпатического звена ВНС. В условиях симпатотонии происходит разбалансировка жирнокислотного состава липидов в виде возрастания доли насыщенных ЖК, значительного снижения пула ПНЖК, особенно класса  $\omega$ 3, и уменьшения  $\omega$ -3

**Таблица 3**  
**Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных хроническим простатитом**  
**(Медиана [25-й; 75-й перцентили])**

ВЖК	Контроль (n = 24)	Больные ХП- эйтоники (n = 18)	Больные ХП- симпатотоники (n = 32)
C14:0	1,07 [0,82; 1,45]	2,01* [1,69; 2,22]	2,40* [1,92; 3,17]
C15:0	1,32 [1,26; 2,14]	1,49 [1,3; 1,73]	1,59 [1,3; 2,47]
C15:1w7	1,2 [0,77; 1,59]	0,94 [0,67; 1,5]	1,07 [0,6; 2,04]
C16:0	22,2 [21,06; 23,07]	24,98* [23,88; 25,65]	25,33* [24,37; 27,08]
C16:1W7	2,02 [1,85; 3,03]	2,28 [1,82; 2,82]	2,85 [2,28; 3,75]
C17:0	1,41 [1,33; 1,63]	1,75 [1,27; 2,27]	1,68 [1,38; 2,38]
C17:1W7	1,03 [0,65; 1,32]	1,43 [0,74; 1,89]	1,26 [0,68; 1,68]
C18:0	15,69 [14,05; 16,51]	14,79 [14,27; 15,74]	15,39 [13,96; 15,77]
C18:1W7	14,74 [13,2; 15,65]	12,08* [10,82; 13,65]	12,20* [11,54; 13,4]
C18:2W6	9,47 [9,08; 10,4]	14,66* [14,49; 14,99]	13,41* [12,3; 15,2]
C18:3W3	1,27 [1; 1,51]	2,01* [1,74; 2,22]	1,74 [1,34; 2,57]
C18:3W6	1,91 [1,6; 3,57]	1,79 [1,25; 1,88]	1,52* [1,07; 1,85]
C20:0	1,14 [1,06; 1,57]	1,15 [0,73; 1,28]	1,29 [1,02; 1,48]
C20:3W6	1,71 [1,45; 2,85]	1,39 [1,4; 1,62]	1,59 [1,2; 1,78]
C20:4W6	11,14 [10,6; 11,43]	9,15 [8,9; 10,91]	9,48* [7,99; 10,27]
C20:5W3	2,97 [1,95; 3,5]	2,51 [2,36; 2,63]	1,81* # [1,33; 2,62]
C22:5W3	3,47 [2,54; 5,15]	2,31* [2,16; 2,85]	2,05* [1,85; 2,83]
C22:6W3	3,97 [3,16; 4,69]	2,44* [1,85; 2,84]	1,86* [1,41; 2,30]
$\Sigma$ насыщ.	42,5 [40,7; 43,42]	45,62* [44,9; 47,54]	48,00* [45,24; 51,32]
$\Sigma$ ненасыщ	57,5 [56,58; 59,3]	54,38* [52,46; 55,1]	52,00* [48,64; 54,76]
$\Sigma$ моноеновых	18,91 [18,6; 20,41]	16,90 [16,48; 17,26]	17,82 [17,28; 18,72]
$\Sigma$ полиеновых	38,11 [35,65; 40,39]	37,12 [34,56; 39,84]	33,84* [30,64; 36,95]
$\Sigma\omega$ 3	12,32 [11,6; 13,6]	9,44* [9,18; 10,02]	8,39* [6,36; 9,66]
$\Sigma\omega$ 6	25,75 [24,05; 26,93]	27,94* [27,56; 29,18]	25,80# [23,19; 27,85]
$\Sigma$ насыщ/ $\Sigma$ ненасыщ	0,74 [0,68; 0,76]	0,83* [0,81; 0,9]	0,92* [0,82; 1,06]
$\Sigma$ поли/ $\Sigma$ моно	2,01 [1,86; 2,18]	2,15 [1,95; 2,38]	1,86 [1,58; 2,15]
$\Sigma\omega$ 3/ $\Sigma\omega$ 6	0,46 [0,42; 0,58]	0,34* [0,31; 0,35]	0,3* [0,26; 0,38]
$\omega$ -3 индекс	7,71 [6,29; 9,85]	4,96 [3,6; 5,62]	4,06* [3,47; 4,73]

**Примечание:** \* – по сравнению с показателями лиц контроля ( $p < 0,05$ ); # – по сравнению с показателями группы нормотоников ( $p < 0,05$ ).

индекса. Данные изменения неблагоприятно влияют на текучесть клеточных мембран и обменные процессы у больных хроническим простатитом (табл. 3).

В дальнейшем у всех пациентов была изучена частота и структура нарушений ритма сердца в зависимости от типа вегетативного обеспечения. Так, среди пациентов-симпатотоников 20 больных (62,5 %) имели суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма сердца, тогда как лишь у 6 пациентов (37,5 %) нарушений ритма сердца зафиксировано не было. Суправентрикулярные аритмии в данной группе больных регистрировались у 70 % пациентов, желудочковые экстрасистолы различных градаций – от I до IIIIB по классификации Лаун-Вольф – у 30 %. У пациентов-эйтоников нарушения ритма сердца регистрировались реже – лишь у 44,4 % больных, причем они были представлены лишь единичными суправентрикулярными экстрасистолами. Таким образом, одним из механизмов развития сердечных аритмий у больных хроническим простатитом, вероятно, является вегетативный дисбаланс с длительной симпатотонией, который, во-первых, приводит к развитию синдрома нарушения утилизации жирных кислот в миокарде и энергетическому дефициту, преимущественно за счет снижения содержания АТФ в эритроцитах. Во-вторых, симпатотония способствует реализации липолитического эффекта катехоламинов с разбалансировкой жирнокислотного состава мембран эритроцитов в виде увеличения доли насыщенных и дефицита полиненасыщенных жирных кислот. Вышеуказанные механизмы потенцируют развитие суправентрикулярных и желудочковых аритмий, являясь неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим простатитом.

Таким образом, длительная активация симпатической нервной системы у больных ХП, проявляющаяся снижением основных параметров ВРС, приводит к синдрому нарушения утилизации жирных кислот в миокарде, энергетическому дефициту и реализации липолитического эффекта катехоламинов с разбалансировкой качественного состава свободных жирных кислот. Данные процессы могут являться пусковым механизмом в развитии сердечных аритмий у данной категории больных, ухудшая их сердечно-сосудистый прогноз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М.: ООО МИА. – 2003. – 752 с.
2. Вейн А.М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 112 с.

#### Сведения об авторах

- Зайцев Дмитрий Николаевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672027, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (964) 4676864; email: zaycevdn@mail.ru)
- Говорин Анатолий Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672027, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (3022) 354324; email: pochta@medacadem.chita.ru)
- Соколова Наталья Анатольевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (672027, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (3022) 354324; email: pochta@medacadem.chita.ru)

3. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. – Новосибирск: Наука, 2010. – 231 с.
4. Говорин А.В. Особенности развития и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений в клинике внутренних болезней // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – № 2.
5. Ларёва Н.В. Некоторые патогенетические механизмы развития сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью: дис ... канд. мед. наук. – Чита, 2002. – 157 с.
6. Щетинин В.В., Зотов Е.А. Простатит. – М.: Медицина, 2003. – 488 с.
7. Aarsetoey H., Aarsetoey R., Lindner T. et al. Low levels of the Omega-3 Index are Associated with Sudden Cardiac Arrest and Remain Stable in Survivors in the Subacute Phase // Lipids. – 2011. – Vol. 46(2). – P. 151–161.
8. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death // Europace. – 2006. – Vol. 8. – P. 746–837.
9. Barger P.M., Kelly D.P. Fatty acid utilization in the hypertrophied and failing heart: molecular regulatory mechanisms // Am J Med Sci. – 1999. – Vol. 318, N1. – P. 36–42.
10. Berghuis J.P., Heiman J.R., Rothman, Berger R.E. Psychological and physical factors involved in chronic idiopathic prostatitis // J. Psychosom. Res. – 1996. – Vol. 41. – P. 313–325.
11. Crawford M.H., Bernstein S.J., Deedwania P.C. et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Cardiol. – 1999. – Vol. 34. – P. 912–948.
12. Egan K.J., Krieger J.N. Psychological factors in chronic painful prostatitis syndrome // Clin. J. Pain. – 1999. – Vol. 10. – P. 218–225.
13. Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? // Prev Med. – 2004. – Vol. 39(1). – P. 212–220.
14. Kadish A.H., Buxton A.E., Kennedy H.L. et al. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Electrocardiography and Ambulatory Electrocardiography A Report of the ACC/AHA/ ASP-ASIM Task Force on Clinical Competence Endorsed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocadiology // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 3169–3178.
15. Pedretti R.F.E., Braga S.S., Laporta A. Heart rate variability after myocardial infarction: a useful tool for predicting of life-threatening ventricular arrhythmias in the thrombolytic era // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – Abstr. Suppl. 29.

И.Н. Кинаш<sup>1</sup>, Т.К. Верхозина<sup>1, 2</sup>, М.Э. Пусева<sup>1, 2</sup>

## ДИНАМИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)<sup>2</sup> ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

С целью изучения показателей периферического кровообращения верхней конечности у пациентов с переломами лучевой кости при чрескостном остеосинтезе обследована группа больных с фиксацией АВФ спицевой компоновкой и группа больных со стержневой компоновкой. РВГ-исследование верхних конечностей проводилось: до операции, на следующий день после операции, на 7, 14 и 21-й день после операции. У всех пациентов в дооперационном периоде выявлялось нарушение кровотока в дистальных отделах верхних конечностей по ангиоспастическому типу, свидетельствующее о выраженной симпатикотонии. Анализ результатов клинических и реографических исследований в установленные сроки наблюдений позволил отметить постепенное улучшение артериального и венозного кровотока предплечий в наблюдавшихся группах больных, в группе со стержневой фиксацией АВФ положительная динамика наступала на 5–7 дней раньше, чем в группе со спицевой фиксацией аппарата. Применен оригинальный подход, заключающийся в проведении стержневой фиксации АВФ. При оценке по клиническим признакам получены хорошие результаты в 97 % случаев. В раннем послеоперационном периоде отмечено улучшение реографических показателей, свидетельствующее об увеличении перфузии тканей кровью, в нормализации тонуса сосудов.

**Ключевые слова:** реовазография, чрескостный остеосинтез

## DYNAMICS OF PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION IN TREATMENT OF RADIAL BONE FRACTURES WITH THE METHOD OF PEROSEOUS OSTEOSYNTHESIS

I.N. Kinash<sup>1</sup>, T.K. Verkhozina<sup>1, 2</sup>, M.E. Puseva<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk  
<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

To study the parameters of peripheral blood circulation of upper extremity in patients with fractures of radial bone at perosseous osteosynthesis we studied the group of patients with fractures externally fixed by apparatus with pin arrangement and the group of patients treated by apparatus of rod arrangement. Rheovasographic examination of upper extremities was performed before the surgery, the day after it, on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day after the surgery. In all patients during preoperative period we revealed disturbances of blood circulation in distal parts of upper extremities of angiospastic type giving evidence of sympathetic tonus. Having analyzed the results of clinical and rheovasographic researches in established terms of observation we were able to mark gradual improvement of arterial and venous blood flow in forearm in examined groups. In the group with rod fixation positive dynamics occurred 5–7 days earlier than in the group with pin fixation. Original method was applied, consisting in rod fixation of apparatus of external fixation. Evaluation of clinical parameters marks good results in 97 % of cases. In early postoperative period improvement of rheovasographic parameters has been marked, which says about increased blood perfusion in tissues and about normalized vessel tone.

**Key words:** rheovasography, perosseous osteosynthesis

### ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных с диафизарными переломами костей предплечья в настоящее время остается актуальной задачей в современной травматологии и ортопедии. Переломы диафизарных отделов костей предплечья составляют 13–15 % случаев [14]. Наиболее частыми последствиями при неудовлетворительном лечении диафизарных переломов костей предплечья являются замедленно срастающиеся в неправильном положении переломы и формирование ложных суставов, что приводит к стойким контрактурам в проксимальном и дистальном лучелоктевом сочленении, локтевом и лучезапястном суставах. Псевдоартрозы костей предплечья в практике восстановительной хирургии, по данным разных авторов, составляют 20–25 % по отношению ко всем псевдоартрозам длинных трубчатых костей [10]. По локализации последствия травм костей предплечья распределяются следующим образом: в средней

трети 57 % наблюдений, дистальной трети – 35 %, проксимальной трети – 8 %. В 39 % случаев повреждаются обе кости предплечья, в 36 % – локтевая кость и в 25 % – лучевая кость [11].

Адекватный уровень регионарного кровотока – одно из условий формирования полноценного костного регенерата. Состояние сосудистой сети мышц поврежденного сегмента является основным источником васкуляризации экстраоссальной регенерации. Усиление кровоснабжения мышц приводит к стимуляции кровоснабжения кости [17]. В эксперименте доказано, что в условиях создания механической фиксации костных отломков в зону повреждения врастает капилляры и из недифференцированных клеток остеобласти формируют вокруг них костные балки с формированием первичного ангиогенного сращения перелома [16].

Интенсивность кровотока не решает проблему исхода сращения. Последствия травмы могут быть

и при ишемии [3], и при избыточном кровотоке в области перелома [15]. Показатели регионарного кровообращения помогают оценить репартивные процессы, определить сроки демонтажа металлоконструкций, предупредить осложнения [6, 7, 12].

Как было показано ранее в наших исследованиях, метод реовазографии позволяет бескровно получить информацию о состоянии артериального и венозного кровообращения, тонуса сосудов, их сопротивления при травматолого-ортопедической патологии [1, 2, 4, 13]. В основе реовазографии лежит принцип регистрации колебаний электрического сопротивления живых тканей, обусловленных изменениями кровенаполнения их при каждой пульсовой волне [8, 12]. При лечении пациентов методом чрескостного остеосинтеза предъявляют строгие требования к регистрации и интерпретации показателей регионарного кровотока.

Исследование регионарного кровотока проводится разными методами, и результаты получаются относительные и неоднозначные.

**Цель исследования** – изучение периферического кровообращения верхней конечности у пациентов с переломом диафиза лучевой кости методом чрескостного остеосинтеза аппаратами внешней фиксации спицевой и стержневой компоновки.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 пациента: 21 мужчина, 21 женщина в возрасте от 25 до 43 лет с переломом диафиза лучевой кости со смещением. Пациенты распределены: в первой группе 21 пациент, которым был выполнен чрескостный остеосинтез аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки по методу Илизарова Г.А.; во второй группе – 21 пациент, с чрескостным остеосинтезом стержневой компоновки.

Чрескостный остеосинтез выполняли согласно методическим рекомендациям МУОЧО [9].

Схема модели «АВФ – кости предплечья» согласно МУОЧО:

Стержневая компоновка аппарата внешней фиксации:

1	3	4	2
III, 9,90	IV, 10,90	VI, 11,90	VII, 12,90
¾ 110	¾ 110	¾ 110	¾ 110

РВГ верхних конечностей проводилась в сроки: до операции, на следующий день после операции, на 7, 14 и 21-й день после операции.

### Условия проведения исследования

Исследование регионарного кровотока проводили на реографе-полианализаторе РГПА 6-12 «РЕАНПОЛИ» при температуре окружающего воздуха в помещении в пределах 22 °C после 15 минут адаптации пациента к микроклиматическим условиям. Во время исследования пациент находился в горизонтальном положении на кушетке в удобной позе. Для регистрации реограмм использовали тетраполярный способ при продольном расположении ленточных электродов, которые накладывали на исследуемые сегменты конечностей согласно правилам, изложенным в руководстве к эксплуатации. В случае перекрытия рекомендованных зон наложения электродов опорами аппарата внешней фиксации электроды накладывали выше или ниже АВФ. Скорость развертки при регистрации реовазограммы была постоянной в каждом случае и находилась в пределах 50 мм/с.

При анализе результатов РВГ учитывали основные показатели, характеризующие состояние артериального и венозного кровотока поврежденной и интактной верхних конечностей: реографический индекс (РИ), позволяющий определить относительную величину пульсового кровенаполнения в изучаемом участке сосудистого русла; показатель периферического сопротивления (ППСС), характеризующий состояние микроциркуляторного русла; дикротический индекс (Дик.И), отражающий тонус артериол; диастолический индекс (Диас.И), характеризующий состояние оттока крови из артерий в вену и тонус вен; индекс венозного оттока (ИВО), определяющий тонус венозного русла. В таблице 1 приведены показатели

**Таблица 1**  
**Динамика реографических показателей оперированного предплечья аппаратом внешней фиксации стержневой компоновки**

Показатели		До операции	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	Норма
РИ (ом)	БП	0,026 ± 0,01*	0,025 ± 0,01	0,042 ± 0,01	0,060 ± 0,01	0,072 ± 0,01	0,06–0,1
	ИП	0,128 ± 0,06*	0,115 ± 0,05	0,110 ± 0,05	0,109 ± 0,05	0,100 ± 0,01	
ППСС	БП	91,3 ± 3,5	84,7 ± 1,5*	72,3 ± 1,5	60,5 ± 1,7	58,7 ± 1,5	45–55
	ИП	76,4 ± 2,9	65,9 ± 1,8	65,9 ± 1,8	63,7 ± 1,05*	56,7 ± 1,05	
Дик. И	БП	72,7 ± 0,05	63,7 ± 0,05	49,3 ± 1,5	48,7 ± 1,5	47,7 ± 1,5	35–48
	ИП	37,5 ± 0,05	37,0 ± 0,05*	37,2 ± 0,05	37,2 ± 0,05	37,5 ± 0,05	
Диас. И	БП	73,4 ± 0,05	63,0 ± 0,05	54,7 ± 1,8*	50,3 ± 1,8	43,6 ± 1,5	45–55
	ИП	39,7 ± 0,04	38,4 ± 0,04	38,7 ± 0,04	38,7 ± 0,04	38,0 ± 0,05*	
ИВО	БП	38,7 ± 0,01	30,6 ± 0,05*	27,2 ± 0,05	24,1 ± 0,05	22,7 ± 0,05	5–25
	ИП	12,9 ± 0,01	13,7 ± 0,01	14,3 ± 0,01	15,8 ± 0,01	16,9 ± 0,01	

**Примечание:** \* – достоверность отличий показателей от нормы ( $p < 0,05$ ) [5]; БП – больное предплечье; ИП – интактное предплечье.

Таблица 2

## Динамика реографических показателей оперированного предплечья аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки

Показатели		До операции	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	Норма
РИ (ом)	БП	0,028 ± 0,01*	0,030 ± 0,01	0,040 ± 0,01	0,057 ± 0,01	0,071 ± 0,01	0,06–0,1
	ИП	0,129 ± 0,05*	0,120 ± 0,05	0,112 ± 0,05	0,118 ± 0,05	0,112 ± 0,05	
ППСС	БП	91,2 ± 3,5	100,1 ± 2,9	105,8 ± 2,9	99,9 ± 1,5	73,8 ± 1,8	45–55
	ИП	75,8 ± 2,9	73,1 ± 3,5	76,3 ± 3,5	70,3 ± 1,5	62,2 ± 1,9	
Дик. И	БП	72,4 ± 0,04	61,6 ± 0,05	50,7 ± 0,05	47,9 ± 0,05	45,6 ± 0,04	35–48
	ИП	36,5 ± 0,05	36,2 ± 0,04	39,5 ± 0,04	40,9 ± 0,05	41,7 ± 0,05	
Диас. И	БП	72,9 ± 0,05	65,6 ± 0,05	52,5 ± 0,05	43,5 ± 0,05	45,3 ± 0,05	45–55
	ИП	44,1 ± 0,04	49,8 ± 0,05	47,1 ± 0,05	48,4 ± 0,05	49,7 ± 0,05	
ИВО	БП	38,1 ± 0,01	39,6 ± 0,01	37,3 ± 0,01	32,9 ± 0,01	23,4 ± 0,01	5–25
	ИП	12,3 ± 0,01	14,4 ± 0,05	18,4 ± 0,05	20,3 ± 0,05	22,7 ± 0,05	

**Примечание:** \* – достоверность отличий показателей от нормы ( $p < 0,05$ ); БП – больное предплечье; ИП – интактное предплечье.

кровотока у пациентов с аппаратами внешней фиксации стержневой компоновки в динамике.

Коэффициент асимметрии между поврежденной и интактной конечностью составил 77,6 %. На 14 и 21-е сутки кровоток увеличился на 24 %. Тонус резистивных сосудов достоверно повышен на обеих верхних конечностях на 15,7 %. Венозный отток нормализовался на седьмые сутки после операции.

При изучении реографических показателей предплечья, оперированного методом чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации спицевой компоновки (табл. 2) объемное пульсовое кровенаполнение и показатели тонуса резистивных сосудов достигли значений нормы на 14 сутки. Венозный отток приблизился к значениям нормы на 21-е сутки.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реовазографическое исследование является доступным и объективным методом, позволяющим проводить контроль за состоянием гемодинамики конечностей в процессе лечения. При динамическом наблюдении пациентов с диафизарным переломом лучевой кости анализ полученных данных свидетельствует о том, что процесс регенерации костной ткани происходит в условиях измененного артериального и венозного кровотока. При выполнении чрескостного остеосинтеза аппаратом внешней фиксации стержневой компоновки получена положительная динамика реовазографических показателей, венозный отток нормализовался к 7-м суткам после операции.

### ЛИТЕРАТУРА

- Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Васильев В.Ю. Оценка периферической гемодинамики у больных с остеоартрозом коленного сустава 3–4 стадии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 48–50.
- Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Цысялик Е.С. Оценка периферической гемодинамики у больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом
- после удаления грыжи диска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 63–66.
- Илизаров Г.А. Чрескостный компрессионный остеосинтез аппаратом автора: автореф. дис. ... канд (д-ра) мед. наук. – Курган, 1968. – 56 с.
- Кинаш И.Н., Кошкарева З.В., Ипполитова Е.Г., Верхозина Т.К. Функциональное состояние организма больных диспластическим коксартрозом 3–4 степени до и после операции // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 39–41.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
- Малова Н.М. Клинико-функциональные методы исследования в травматологии и ортопедии. – М.: Медицина, 1985. – 175 с.
- Оноприенко Г.А. Ваккуляризация костей при переломах и дефектах. – М.: Медицина, 1993. – 224 с.
- Полищук В.И., Терехова Л.Г. Техника и методика реографии и реоплазмографии. – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
- Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – СПб.: ООО «MOPCAP AB», 2005. – 544 с.
- Сысенко Ю.М. Чрескостный остеосинтез по Илизарову при лечении больных с закрытыми диафизарными оскольчатыми переломами длинных трубчатых костей верхней конечности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1999. – 48 с.
- Фаддеев Д.И. Значение стабильной фиксации при погружном и чрескостном остеосинтезе несросшихся и диафизарных переломов и ложных суставов костей предплечья // Современные технологии в травматологии и ортопедии: матер. научн. конф. – М., 1999. – С. 187–188.
- Фишкун В.П., Львов С.Е., Удальцов В.Е. Регионарная гемодинамика при переломах костей. – Медицина, 1981. – 184 с.
- Центральная гемодинамика как маркерный механизм жизнеобеспечения защитно-адаптационных реакций организма при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Н. Кинаш [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2, № 6. – С. 168–170.

14. Швед С.И., Шевцов В.И., Сысенко Ю.М. Лечение больных с переломами костей предплечья методом чрескостного остеосинтеза. – Курган, 1997. – 294 с.
15. Judet R., Juder J., Lord G. Etude Thermometrique des foyers de fractures et de pseudarthroses // La Presse Medical. – 1960. – N 2. – P. 31–32.
16. Kromphecher S., Toth L. Biophysikalische analyses der wirkungmechanischerfaktoren in der chondrogeenes //Anat. Anz. – 1965. – Vol. 116. – S. 511–519.
17. Pauwels F. Funktionelleanpassung des knochens-durchlangenwachstum // Verh. Dtsch. Orthop. Ges. 45. Kongr. – 1958. – P. 1–43.

**Сведения об авторах**

**Кинаш Ирина Николаевна** – кандидат биологических наук, врач-лаборант отделения лабораторной диагностики ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-50)

**Верхозина Татьяна Константиновна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН; доцент кафедры рефлексотерапии и традиционной китайской медицины ИГМАПО (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-42)

**Пусева Марина Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, заведующая травматолого-ортопедическим отделением клиники ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН; доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-65)

**З.В. Кошкарёва<sup>1</sup>, В.А. Сороковиков<sup>1,2</sup>, А.В. Горбунов<sup>1</sup>, В.Г. Брюханов<sup>1</sup>,  
Л.В. Родионова<sup>1</sup>, О.В. Скляренко<sup>1</sup>**

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ ОТ СТЕПЕНИ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ**

**<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)**

**<sup>2</sup>ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)**

В работе изучен 81 больной со стенозом позвоночного канала. Всем пациентам проведено комплексное обследование: изучение клинико-неврологического статуса; обзорная спондилография поясничного отдела позвоночника; МРТ поясничного отдела позвоночника; МСКТ с миелографией поясничного отдела позвоночника; функциональная спондилография поясничного отдела позвоночника с отягощением; изучение морфометрических показателей позвоночного канала, дурального мешка и тела позвонка по разработанной методике; изучение острофазовых белков в крови больных. На основании проведенного комплексного обследования было выявлено, что усовершенствованная классификация стенозов позвоночного канала отражает прямую зависимость тяжести клинико-неврологических проявлений от степени стеноза. Также было отмечено, что снижение концентрации в крови а2-макроглобулина проявляется негативной регуляцией клеток иммунной системы. А увеличение содержания в сыворотке крови классического ревматоидного фактора ( $Ig M$ -RF), а1-антитрипсина, а1-кислого гликопротеина ведет к снижению воспалительного и иммунного ответа. Выявленная прямая зависимость тяжести заболевания и степени стенозирующего процесса позволяет более чётко разрабатывать программу консервативного или хирургического лечения.

**Ключевые слова:** остеохондроз, стеноз, позвоночный канал, клинико-неврологические синдромы, острофазовые белки крови

## **INTERRELATION AND INTERDEPENDENCE OF CLINICAL SYNDROMES FROM DEGREE OF STENOSIS OF VERTEBRAL CANAL ON LUMBAR LEVEL**

**Z.V. Koshkariova<sup>1</sup>, V.A. Sorokovikov<sup>1,2</sup>, A.V. Gorbunov<sup>1</sup>, V.G. Brukhanov<sup>1</sup>,  
L.V. Rodionova<sup>1</sup>, O.V. Skliarenko<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk**

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

There were 81 patients with vertebral canal stenosis under observation. All patients underwent complex examination: study of clinical neurological status; review spondylography of lumbar part of the spine; MRI of lumbar part of the spine; multispiral CT with myelography of lumbar part of the spine; functional spondylography of lumbar part of the spine with load; the study of morphometry of vertebral canal, dural sack and vertebra body by designed method; the study of acute phase proteins in blood. Conducted complex research revealed that improved classification of stenosis of vertebral canal reflects direct dependence of severity of clinical-neurological manifestations from the degree of stenosis. It also has been marked that reduced concentration of  $\alpha 2$ -macroglobulin in blood manifests itself in negative regulation of cells of immune system. And an increase of classic rheumatoid factor ( $Ig M$ -RF),  $\alpha 1$ -antitrypsin and  $\alpha 1$ -acid glycoprotein in blood serum leads to reduction of inflammatory and immune response. Revealed direct co-dependence of severity of disease and degree of stenosis gives a possibility to develop more precise program of conservative and surgical treatment.

**Key words:** osteochondrosis, stenosis, vertebral canal, clinical-neurological syndromes, acute phase proteins of blood

### **АКТУАЛЬНОСТЬ**

Стеноз позвоночного канала относится к одной из тяжелых, часто инвалидизирующих патологий позвоночника [4, 12, 13]. В общей структуре инвалидности от заболеваний костно-суставной системы дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника составляют 20,4 % [3, 14]. Растет хирургическая активность при этом заболевании. Так, в США за последние 15 лет количество операций возросло с 7,8 % до 62 на 100 000 населения [5]. По данным Д.Б. Краснова [9], у 31 % больных, оперированных по поводу осложненных форм остеохондроза позвоночника, был стеноз позвоночного канала. Ю.А. Шулев (2000) отмечает случаи комбинированного стеноза у каждого 5 пациента. Консервативное лечение при клинически значимых формах стеноза позвоночного канала (ПК), по данным М.П. Абрамова М.П. с соавт., неэффективно [1].

А.В. Басков и соавт. [12] отмечают лучшие результаты хирургического лечения у больных, имевших клинику каудогенной перемежающейся хромоты и несколько худшие – у больных с монорадикулярной симптоматикой.

В литературе в настоящее время недостаточно освещены вопросы клинико-рентгенологических параллелей у больных со стенозами позвоночного канала и их взаимосвязи [6, 7, 9–11].

Исходя из вышеизложенного, мы в своей работе попытались провести параллели тяжести клинико-неврологической симптоматики в зависимости от степени стенозирующего процесса.

В основу анализа взят 81 больной со стенозами позвоночного канала, лечившийся в условиях нейрохирургического отделения клиники НЦРВХ СО РАМН. Всем пациентам проведено комплексное обследование:

- изучение клинико-неврологического статуса,

- обзорная спондилоография поясничного отдела позвоночника,
- МРТ поясничного отдела позвоночника,
- МСКТ с миелографией поясничного отдела позвоночника,
- функциональная спондилоография поясничного отдела позвоночника с отягощением,
- изучение морфометрических показателей позвоночного канала, дурального мешка и тела позвонка по разработанной нами методике,
- изучение острофазовых белков в крови больных.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Распределение больных по полу и возрасту**

Возраст, лет	М	Ж
< 40	10	8
от 41 до 50	20	15
> 61	17	11
<b>Итого</b>	<b>47</b>	<b>34</b>

Больные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты с центральным стенозом

позвоночного канала без наличия грыж межпозвонковых дисков – 31 пациент. Вторую группу пациентов составили 50 больных, имеющих сочетание стенозов и грыж межпозвонковых дисков. По клиническим синдромам больные были распределены следующим образом (табл. 2)

У пациентов в первой группе ведущим клиническим синдромом являлся синдром каудогенной перемежающейся хромоты (КПХ) – 64,5 %, тогда как во второй группе он выявлен только у 16 %. Синдром люмбошиалгии характерен для обеих групп. В первой группе он чаще был двухсторонним, а во второй – чаще односторонним.

Синдромы люмбалгии и крампи характерны для обеих групп, поэтому мы не можем считать их маркерными. Тазовые нарушения у наших больных встречались в единичных случаях (в первой группе у трех пациентов, во второй группе – у одного пациента).

У пациентов второй группы, где представлены стенозы в сочетании с межпозвонковыми грыжами, ведущими являлись компрессионные корешковые нарушения. Так, болевая гипестезия отмечена у 72 % больных, тогда как в первой группе только у 26 %. Парезы конечностей встречались у 20 %, в первой группе – у 6 % пациентов. Для этой категории больных были более характерны положительные симптомы

**Таблица 2**  
**Распределение больных по группам и клинико-неврологическим синдромам**

Клинические проявления	I группа (n = 31)	%	II группа (n = 50)	%
Синдром КПХ	20	64,5	8	16,0
Синдром люмбалгии	31	100,0	50	100
Синдром люмбошиалгии	18	58,0	36	72,0
Гипестезия нижних конечностей	8	26,0	36	72,0
Парезы мышц нижних конечностей	2	6,0	10	20,0
Тазовые нарушения	3	8,0	1	3,0
Симптомы натяжения (Лассега)	6	19,5	38	76,0
Крампи синдром (судороги в мышцах нижних конечностей)	5	18,0	12	14,5

**Таблица 3**  
**Распределение больных по полу, возрасту, степени стеноза**

Возрастные группы	Пол	Количество пациентов	L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>					L <sub>IV</sub> –L <sub>V</sub>					L <sub>V</sub> –S <sub>I</sub>				
			Zn					Zn					Zn				
			0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и >	0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и >	0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и >
20–30 лет	М	2	2	–	–	–	–	–	1	–	1	–	–	–	1	–	1
	Ж	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
31–45 лет	М	8	4	3	–	–	1	1	1	1	4	1	4	1	1	2	–
	Ж	6	3	2	1	–	–	1	3	2	–	–	1	1	1	2	1
46–55 лет	М	9	5	1	–	3	–	2	–	–	5	2	5	1	1	–	2
	Ж	10	4	1	4	1	–	2	1	3	4	–	4	2	1	1	2
56 и старше	М	9	6	2	1	–	–	–	1	2	4	2	3	4	1	–	1
	Ж	4	1	–	–	2	1	1	1	–	2	–	3	–	–	–	1

натяжения (симптом Ласега выявлен в 76 %, тогда как в первой группе он был выявлен у 19,5 % пациентов), а также меньшая длительность заболевания и более молодой возраст.

Из 81 больного 48 пациентам проведены морфометрические измерения по предложенному нами способу диагностики стеноза позвоночного канала. В оценке степени стеноза нами математическим путем рассчитан коэффициент стеноза  $Z_n$ . Распределение 48 больных по возрасту, полу и степени стеноза представлено в таблице 3.

Коэффициент стенозирующего процесса вычисляли по предложенной нами формуле

$$Z_n = \frac{10 \cdot \left( \sum_{i=1}^5 b_i w_{ni} - 0,183 \right)}{0,45}$$

где  $Z_n$  – коэффициент стенозирующего процесса в сегменте  $n$ ,  $\sum$  – сумма 5-ти вычисляемых параметров ( $w_{n1}, w_{n2}, w_{n3}, w_{n4}, w_{n5}$ ),  $b$  – неопределенные коэффициенты,  $n$  – номер сегмента.

В таблице 4 показано распределение больных по локализации центрального стеноза

**Таблица 4**  
**Распределение больных по локализации центрального стеноза**

Локализация ПС	Число больных	
	абс.	%
L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>	6	7,2
L <sub>IV</sub> –L <sub>V</sub>	43	54
L <sub>V</sub> –S <sub>I</sub>	8	9,8
2 и более сегмента	24	29

На основании проведенного анализа клинико-неврологического статуса у 48 больных и данных их морфометрического исследования мы выявили зависимость и взаимосвязь тяжести клинико-неврологических расстройств у пациентов от степени стенозирующего процесса. На основании полученных показателей  $Z_n$  мы предлагаем усовершенствованную

классификационную схему, согласно которой при значении  $Z_n$  от 0 до 3,0 диагностируют отсутствие стенозирующего процесса; при значении  $Z_n$  от 3,0 до 3,44 диагностируют начальный стенозирующий процесс без неврологических проявлений; при значении  $Z_n$  от 3,44 до 4,0 диагностируют стенозирующий процесс с умеренными неврологическими проявлениями; при значении  $Z_n$  от 4,0 до 5,0 диагностируют стенозирующий процесс с выраженным неврологическим проявлением; при значении  $Z_n$  от 5,0 и более диагностируют декомпенсированный стенозирующий процесс.

Согласно представленной классификации 48 обследованных пациентов по клинико-рентгенологическим проявлениям распределились следующим образом (табл. 5).

Подтверждают эту зависимость полученные данные при определении концентрации острофазовых белков в крови у 22 пациентов со стенозами позвоночного канала. Все они были прооперированы и вошли в группу пациентов со стенозирующими процессами с выраженным клинико-неврологическим проявлением ( $Z_n$  = от 4 до 5). Группа клинического сравнения представлена 15 разовыми донорами, сопоставимыми по возрасту (табл. 6)

При анализе сывороточных белков у больных со стенозами по сравнению с контрольной группой (доноры) было выявлено снижение содержания концентрации  $\alpha_2$ -макроглобулина ( $239,1 \pm 5,82$  мг/дл против  $292 \pm 12,2$  мг/дл в контрольной группе). Отмечено повышение  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $151,6 \pm 6,2$  против  $123,6 \pm 7,1$  мг/дл) и  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина ( $83,2 \pm 6,6$  против  $52,8 \pm 8,2$  мг/дл).

$\alpha_2$ -макроглобулин – универсальный ингибитор сывороточных протеаз, связывает избыток цитокинов в циркуляции, осуществляет негативную регуляцию клеток иммунной системы: подавляет пролиферацию лимфоцитов, реакцию гиперчувствительности замедленного типа, отменяет стимулирующее действие интерферона на макрофаги, участвует в регуляции воспаления, элиминируя избыточное количество протеолитических ферментов, освобождающихся из дегранулировавших лейкоцитов и других источников.

**Таблица 5**  
**Распределение больных по степени стеноза и уровню поражения**

Сегменты	Отсутствие стенозирующего процесса	Начальный стенозирующий процесс без неврологических проявлений	Стенозирующий процесс с умеренными неврологическими проявлениями	Стенозирующий процесс с выраженным неврологическим проявлением	Декомпенсированный стенозирующий процесс
L <sub>III</sub> –L <sub>IV</sub>	–	–	3	2	–
L <sub>IV</sub> –L <sub>V</sub>	–	–	5	12	1
L <sub>V</sub> –S <sub>I</sub>	–	–	10	6	–
L <sub>IV</sub> –L <sub>V</sub> , L <sub>V</sub> –S <sub>I</sub>	–	–	4	4	1
<b>Итого:</b>	–	–	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>2</b>
<b>Из них прооперированные больные</b>	–	–	–	<b>22 / – отказа</b>	<b>2</b>

Таблица 6

## Содержание белков острой фазы в сыворотке крови по группам больных

Показатель (ед. изм.), нормальные значения	Группа клинического сравнения ( <i>n</i> = 15)	Больные со стенозами ( <i>n</i> = 22)	Уровень значимости различий между показателями
$\alpha_2$ -макроглобулин (мг/дл), муж.: 150–350, жен.: 175–420	292,5 ± 12,3	239,1 ± 5,82*	<i>p</i> = 0,000
$\alpha_1$ -антитрипсин (мг/дл), 200	148,2 ± 8,5	151,6 ± 6,2	<i>p</i> = 0,008
$\alpha_1$ -кислый гликопротеин (мг/дл), 55–140	97,8 ± 4,1	83,2 ± 6,6	<i>p</i> = 0,011
гемоглобин (мг/дл), 40–290	159,8 ± 10,4	139,09 ± 6,1	–
трансферрин (мг/дл), 200–360	315,4 ± 9,85	291,2 ± 11,34	–
церулоплазмин (мг/дл), 15–60	37,1 ± 5,2	32,17 ± 0,101	<i>p</i> = 0,000
антистрептолизин-О (МЕ/мл), до 200	72,8 ± 3,3	104,4 ± 5,62*	<i>p</i> = 0,000
С-реактивный белок (мг/л), до 5	2,5 ± 0,92	5,21 ± 0,101*	–
ревмофактор (МЕ/мл), до 20	9,68 ± 1,12	49,25 ± 6,87*	–

Значимые различия с группой доноров: \* – *p* < 0,05, (\*) – *p* < 0,1

$\alpha_1$ -кислый гликопротеин (орозомуконид) – снижает интенсивность воспалительного и иммунного ответа, подавляя образование супероксидных радикалов, предотвращает активацию нейтрофилов, миграцию макрофагов, активность натуральных киллеров, пролиферацию лимфоцитов. Одна из наиболее заметных функций  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина – модуляция реакций клеток иммунной системы во время острофазовой реакции. Он ингибитирует синтез Ig M и Ig G в культурах мононуклеаров крови; снижает активность естественных и антителозависимых киллеров [8].

По сравнению с контролем группа больных со стенозами отличалась возрастанием концентрации СРБ и АСЛО. В группе пациентов со стенозами оставалось выраженное нарастание содержания в сыворотке крови классического ревматоидного фактора (Ig M-РФ) (49,25 ± 6,87 мг/дл при 9,68 ± 1,12 мг/дл в контроле). В настоящее время известно, что данный белок, относящийся к фракции иммуноглобулинов, вырабатывается при патологических состояниях, сопровождающихся поликлональной активацией В-лимфоцитов (автоиммунных заболеваний, некоторых бактериальных и вирусных инфекциях). Ревматоидные факторы являются важными приспособительными иммунными механизмами, которые ограничивают масштабы и уровень поликлональной активации В-клеточного звена, уменьшая отрицательные последствия иммунокомплексной патологии.

## ВЫВОДЫ

1. Усовершенствованная нами классификация стенозов позвоночного канала отражает прямую зависимость тяжести клинико-неврологических проявлений от степени стеноза.

2. Снижение концентрации в крови  $\alpha_2$ -макроглобулина проявляется негативной регуляцией клеток иммунной системы.

3. Увеличение содержания в сыворотке крови классического ревматоидного фактора (Ig M-РФ),  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина ве-

дет к снижению воспалительного и иммунного ответа.

4. Выявленная нами прямая зависимость тяжести заболевания и степени стенозирующего процесса позволяет более четко разрабатывать программу консервативного или хирургического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М.Л., Громова И.П., Зарецков А.В. Некоторые особенности консервативного лечения остеохондроза позвоночника различной локализации // Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника. – Л., 1984. – С. 71–75.
2. Алтунбаев Р.А. Варианты вертебральных и пояснично-крестцовых радикулярных поражений (клинико-визуализационное обоснование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2002. – 33 с.
3. Антипко Л.Э. Стеноз позвоночного канала. – Воронеж: ИПФ «Воронеж», 2001. – 272 с.
4. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86, № 4. – С. 481–487.
5. Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Сороковиков В.А., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 6. – С. 55–58.
6. Васильев А.Ю., Витько Н.К. Компьютерная томография в диагностике дегенеративных изменений позвоночника. – М.: Видар-М, 2000. – 120 с.
7. Горбунов А.В., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Брюханов В.Г. Клинические синдромы при центральных стенозах позвоночно-двигательного сегмента поясничного отдела позвоночника // Неврологический вестник. – 2009. – Т. XLI, Вып. 2. – С. 66–68.
8. Классификация стенозов позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы) / В.А. Сороковиков [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2 (72). – С. 243–247.

9. Краснов Д.Б. Хирургическая тактика при осложненных формах остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника по материалам нейрохирургического отделения Калининградской областной больницы // Материалы III съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 41–42.
10. Маратканова Т.В., Морозова Т.Д. Контрастная миелография в диагностике задних грыж поясничных межпозвонковых дисков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1997. – № 1. – С. 30–34.
11. Поясничный стеноз / Д.Р. Штульман [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно и др. // Болезни нервной системы. – М., 1995. – Т. 1. – С. 518–520.
12. Прогнозирование результатов хирургического лечения приобретенного стеноза позвоночного канала на уровне поясничного отдела / А.В. Басков [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2003. – № 2. – С. 20–26.
13. Рагимов О.З. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 48 с.
14. Сравнительная характеристика содержания белков острой фазы и показателей минерального обмена в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами позвоночного канала / Л.В. Родионова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Ч. 1. – С. 157–160.

**Сведения об авторах**

**Кошкарева Зинаида Васильевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НКО нейрохирургии и ортопедии (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-51 scrss.irk@gmail.com)

**Сороковиков Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-45)

**Горбунов Анатолий Владимирович** – врач нейрохирургического отделения (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-46)

**Брюханов Владимир Геннадьевич** – врач-рентгенолог НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Сортировочный» ОАО РЖД (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10; тел.: 8 (3952) 63-85-01)

**Родионова Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-50)

**Скляренко Оксана Васильевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НКО нейрохирургии и ортопедии (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-46)

П.С. Маркевич<sup>2</sup>, Л.Б. Маркевич<sup>2</sup>, С.Ю. Даниленко<sup>3</sup>, А.Н. Плеханов<sup>1</sup>

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ЦИТОФЛАВИН» У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

<sup>2</sup>Филиал № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (Улан-Удэ)

<sup>3</sup>Республиканская клиническая больница им. Семашко (Улан-Удэ)

В данной статье приведены результаты исследований применения препарата «цитофлавин» у больных синдромом диабетической стопы, осложненном трофическими язвами I и II степеней согласно классификации Wagner. Особое место уделяется интерпретации клинических и лабораторно-инструментальных показателей, в частности стимуляции reparативных процессов и сокращению средних сроков восстановления кожных покровов в области язвенных дефектов стоп I и II степени, достоверно-выраженному снижению средних показателей гликемического профиля на этапах исследования, нормализации показателей перекисного окисления липидов (малонового диальдегида и катализы) и устранению дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы сыворотки крови пациентов, улучшению клинико-инструментальных показателей кровотока: ультразвуковой допплерографии артерий нижних конечностей, таких как средняя линейная скорость кровотока (Vaver), индекс периферического сопротивления (Ri), sistolo-диастолический коэффициент (ISD) непосредственно после проведенной терапии. Также отражена динамика изменения лодыжечно-плечевого индекса с иллюстрацией клинического примера.

**Ключевые слова:** цитофлавин, лечение, исследования

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF PREPARATION «CYTOFLAVIN» IN PATIENTS WITH THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT

П.С. Markevich<sup>2</sup>, Л.Б. Markevich<sup>2</sup>, С.Ю. Danilenko<sup>3</sup>, А.Н. Plekhanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Buryat State University, Ulan-Ude

<sup>2</sup>Department № 3 of 321 Military Clinical Hospital, Ulan-Ude

<sup>3</sup>Republic Clinic Hospital named after Semashko, Ulan-Ude

In given article the results of the research of application of cytoflavin in patients with a syndrome of diabetic foot complicated by trophic ulcers of the 1–2 degree according to Wagner classification are described. The main place is taken by the interpretation of clinical and laboratory and instrumental marks, such as stimulation of reparative processes and reduction middle time of restoration of skin at the ulcer defects areas of the foot of 1–2 degree, significantly expressed reduction middle marks of glycemic profile at the stages of the research, normalization of indices of lipid peroxidation (malondialdehyde and catalase) and redress the imbalance of patients' prooxidant-antioxidant system in the blood serum, improvement clinical and instrumental marks of blood flow, such as Doppler ultrasound of the arteries of the lower limbs, average linear velocity of blood flow (Vaver), peripheral resistance index (Ri), systolic-diastolic ratio (ISD) right after the taken therapy. The dynamics of the changes of ankle-brachial index illustrating the clinical example is also given.

**Key words:** cytoflavin, treatment, researches

По данным Российского регистра сахарного диабета (СД), частота ампутаций у больных СД составляет от 0,76 до 18,2 на 1000 больных, в среднем по стране 6,4 на 1000 больных (доля больших ампутаций среди них – 48,9–60 %). В связи с этим, проблема адекватного консервативного лечения пациентов с трофическими язвами нижних конечностей и предотвращения возможной ампутации сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения вопроса о ранней диагностике синдрома диабетической стопы, возможностей проведения профилактических методов лечения.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка фармакотерапевтической эффективности препарата «цитофлавин» в комплексном лечении синдрома диабетической стопы на этапе возникновения трофических язв I и II степеней по классификации Wagner.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

1. Статистический анализ средних сроков заживления трофических язв

2. Лабораторная оценка показателей гликемического профиля

3. Лабораторная оценка показателей ПОЛ

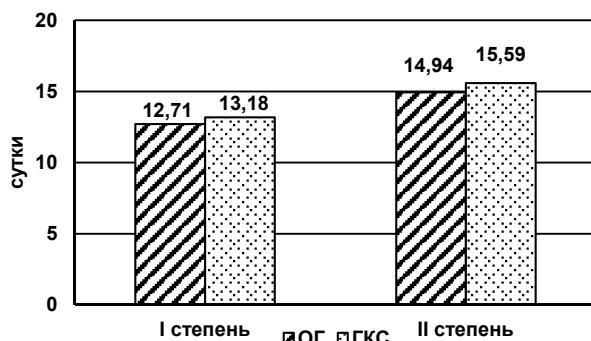
4. Оценка показателей УЗДГ артерий нижних конечностей.

Под наблюдением находилось 136 пациентов с диагнозом синдром диабетической стопы, осложненный трофическими язвами I и II степени по Wagner, т.е. не требующие хирургической коррекции. Все больные были разделены нами на 2 группы: основную (ОГ) – 76 пациентов, которые в комплексном лечении получали комбинированный препарат «Цитофлавин» и группу клинического сравнения (ГКС) (60 человек), которую составили пациенты, получавшие курс стандартной терапии. Полученные в исследовании результаты подвергали статистической обработке с использованием программы «Statistica v.6.1».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинической эффективностью применения препарата «цитофлавин» мы считали средние

сроки восстановления кожных покровов в области язвенных дефектов стоп, в сочетании с нормализацией лабораторных показателей (гликемический профиль, показатели ПОЛ) и показателей УЗДГ сосудов нижних конечностей (рис. 1).



**Рис. 1.** Средние сроки заживления трофических язв в ОГ и ГКС. \* – достоверные различия у больных с I степенью трофических язв при подсчете средних сроков заживления –  $p < 0,01$ , у больных со II степенью –  $p < 0,01$ .

Из приведенной диаграммы видно, что между группами больных имелись достоверные различия по средним срокам заживления трофических язв [4] I и II степени согласно классификации Wagner. А именно в ОГ срок лечения в среднем составил:  $12,71 \pm 0,58$  суток у больных с трофическими язвами первой степени и  $14,94 \pm 0,6$  суток у больных с язвами второй степени. А в ГКС срок лечения в среднем составил:  $13,18 \pm 0,93$  суток у больных с трофическими язвами первой степени и  $15,59 \pm 0,5$  суток у больных с язвами второй степени. Достоверное снижение показателей средних сроков лечения в основной группе обусловлено разными точками приложения цитофлавина [11] в патогенезе синдрома диабетической

стопы. В данном случае выражены гипогликемический и сосудорасширяющий эффекты.

#### Средние показатели гликемического профиля [6, 13]

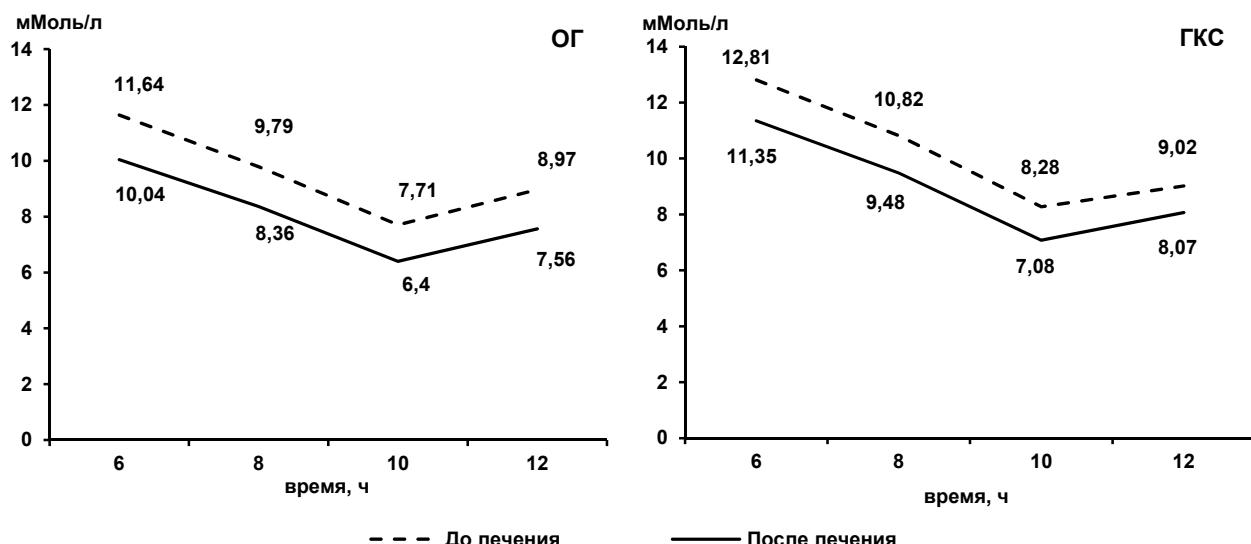
Разница среднего уровня гликемического профиля до лечения и после в ОГ составила  $1,6-1,43-1,31-1,41$  (6–8–10–12 часов), а в ГКС –  $1,46-1,34-1,2-0,95$  (6–8–10–12 часов). Что наглядно демонстрирует разницу в полученных результатах в  $0,14-0,09-0,11-0,46$  (6–8–10–12 часов) между группами. Достоверная разница при лечении в ОГ также достигалась снижением доз препаратов ультракороткого, краткого и пролонгированного действия инсулина. Точной приложения в патогенезе гипергликемии при изучении гликемического профиля в группах выступает гипогликемический эффект препарата «Цитофлавин» (рис. 2).

#### ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Сравнительная оценка анализа влияния цитофлавина на выраженность ПОЛ и антиоксидантной защиты у исследуемых больных (средний уровень малонового диальдегида (МДА) – табл. 1, средний уровень каталазы – табл. 2).

Лабораторное обследование выявило количественное изменение продуктов ПОЛ при данной патологии [3, 5]. В ОГ оно выражалось в достоверном снижении абсолютного количества малонового диальдегида (МДА) с  $14,46 \pm 2,84$  до  $6,98 \pm 1,35$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). В 97 % случаев выявлено снижение абсолютного количества МДА в 2,07 раза, являющегося одним из основных показателей уровня протекания ПОЛ.

В ГКС мы наблюдали также достоверное снижение уровня МДА с  $14,75 \pm 2,58$  до  $11,32 \pm 1,8$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), что составило от исходного снижение уровня абсолютного количества МДА в 1,3 раза.



**Рис. 2.** Динамика гликемического профиля ОГ и ГКС. \* – различия между показателями гликемического профиля больных ОГ  $p < 0,01$  в каждом временному интервале у больных ГКС  $p < 0,01$  в каждом временному интервале между группами  $p < 0,01$  в каждом временному интервале.

**Таблица 1**  
**Средний уровень МДА до и после лечения**

	До лечения, мкмоль/л	После лечения, мкмоль/л
Основная группа	14,46 ± 2,84	6,98 ± 1,35
Группа клинического сравнения	14,75 ± 2,58	11,32 ± 1,8

**Примечание:** в ОГ уровень МДА до и после лечения –  $p < 0,01$ , в ГКС –  $p < 0,01$ , между группами –  $p < 0,01$ .

**Таблица 2**  
**Средний уровень каталазы до и после лечения**

	До лечения, мкат/л	После лечения, мкат/л
Основная группа	1,46 ± 0,64	2,77 ± 0,71
Группа клинического сравнения	1,01 ± 0,19	1,41 ± 0,3

**Примечание:** в ОГ уровень МДА до и после лечения –  $p < 0,01$ , в ГКС –  $p < 0,01$ , между группами –  $p < 0,01$ .

Как показали исследования, один из компонентов, входящий в состав препарата «Цитофлавин» – рибофлавин в дозе ЕД50, способен оказывать как антиоксидантное действие (за счет поддержания системы глютатиона), так и противогипокислическое (за счет флавиновых ферментов), которые наглядно отражаются в достоверной разнице ( $p < 0,01$ ) снижения МДА между группами (ОГ – в 2,07 раза, ГКС – в 1,3 раза).

При лабораторном исследовании больных показателей активности каталазы с синдромом диабетической стопы в 94 % случаев после комплексного лечения Цитофлавином отмечается высокозначимое повышение уровня активности каталазы за счет количественного компонента в 1,9 раза (с  $1,46 \pm 0,64$  до  $2,77 \pm 0,71$  мкат/л –  $p < 0,01$ ) в ОГ, а в ГКС в 1,4 раза (с  $1,01 \pm 0,19$  до  $1,41 \pm 0,3$  мкат/л –  $p < 0,01$ ).

Достоверные различия ( $p < 0,01$ ) в активности каталазы у больных ОГ связаны с выраженным антиоксидантным действием препарата «Цитофлавин», который путем ингибирования процесса окисления липидов (блока образования свободных радикалов на мембранах клеток) «экономит» количественный потенциал фермента каталазы и, как следствие, повышает ее активность.

#### Динамика показателей УЗДГ артерий нижних конечностей [7, 9]

В таблице 3 представлена динамика средней линейной скорости кровотока (Vaver, см/с), индекса периферического сопротивления (Ri), систоло-диасто-

лического коэффициента (ISD) по данным УЗДГ артерий нижних конечностей больных исследуемых групп.

Из приведенных диаграмм видно, что в обеих группах после консервативного лечения трофических язв СДС по полученным результатам Vaver, Ri, ISD артерий нижних конечностей можно отметить увеличение показателей Vaver, ISD и предполагаемое закономерное уменьшение показателей Ri.

В ОГ после курсового лечения комбинированным препаратом «Цитофлавин» Vaver выросла с  $14,97 \pm 0,47$  до  $15,33 \pm 0,47$  см/с ( $p < 0,01$ ), разница до и после лечения составила 0,36 см/с, а в ГКС мы получили недостоверное возрастание Vaver с  $14,81 \pm 0,56$  до  $14,84 \pm 0,56$  см/с ( $p < 0,76$ ), разница до и после лечения составила 0,03 см/с.

В ОГ – средний показатель Ri снизился с  $1,35 \pm 0,07$  до  $1,22 \pm 0,07$  ( $p < 0,01$ ), разница до и после лечения составила 0,13, а в ГКС – недостоверное снижение Ri с  $1,33 \pm 0,06$  до  $1,31 \pm 0,06$  см/с ( $p < 0,052$ ), разница до и после лечения составила 0,02. Значение среднего показателя Ri находится в реципрокной зависимости от Vaver и ISD, то есть увеличение Vaver и ISD характеризуется снижением Ri и позволяет сделать «инструментальный» вывод об улучшении кровотока в исследуемых артериях.

В ОГ – средний показатель ISD вырос с  $-4,86 \pm 0,35$  до  $-4,59 \pm 0,34$  ( $p < 0,01$ ), разница до и после лечения составила 0,27, а в ГКС – недостоверное возрастание ISD с  $-4,99 \pm 0,44$  до  $-4,96 \pm 0,44$  см/с ( $p < 0,79$ ), разница до и после лечения составила 0,03.

После исследования показателей кровотока очевиден факт достоверно значимого нарастания Vaver и ISD и снижения Ri у больных ОГ ( $p < 0,01$ ). Показатели группы клинического сравнения имеют ту же тенденцию к увеличению кровотока, хотя статистически значимой достоверности не достигли. Данный факт можно объяснить способностью Цитофлавина [12] опосредованно воздействовать на эластичность сосудов и оказывать системное вазодилатирующее действие, в нашем случае в бассейнах артерий нижних конечностей.

Клинический пример эффективности применения препарата «Цитофлавин» (Трофическая язва II степени (Wagner)) Больная С. 60 лет, диагноз: Сахарный диабет II типа, средней степени тяжести, в стадии декомпенсации. Синдром диабетической стопы. Трофическая язва II степени (Wagner) тыльной поверхности правой стопы. Диабетическая сенсорная полинейропатия. ХАН IIА. При поступлении пациентка предъявляла жалобы

**Таблица 3**

**Показатели гемодинамики сосудистого русла по данным УЗДГ артерий нижних конечностей до и после лечения у больных исследуемых групп**

	Vaver, см/с		Ri		ISD	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОГ	14,97 ± 0,47	15,33 ± 0,47	1,35 ± 0,07	1,22 ± 0,07	-4,86 ± 0,35	-4,59 ± 0,34
ГКС	14,81 ± 0,56	14,84 ± 0,56	1,33 ± 0,06	1,31 ± 0,06	-4,99 ± 0,44	-4,96 ± 0,44

**Примечание:** в ОГ Vaver до и после лечения –  $p < 0,01$ , в ГКС –  $p = 0,76$ , между группами –  $p < 0,01$ , в ОГ Ri до и после лечения –  $p < 0,01$ , ГКС –  $p = 0,052$ , между группами –  $p < 0,01$ , в ОГ ISD до и после лечения –  $p < 0,01$ , в ГКС –  $p = 0,79$ , между группами –  $p < 0,01$ .

на боли при ходьбе в правой стопе на расстояние около 500–600 метров, сухость и шелушение на тыльной поверхности правой стопы, слабость, быструю утомляемость. Страдает сахарным диабетом в течение 4 лет. В течение последних 8–10 суток на тыльной поверхности правой стопы сформировалась трофическая язва овальной формы, размером  $1,0 \times 0,9 \times 0,3$  см, общей площадью  $0,71 \text{ см}^2$ , со скучным серозно-гнойным отделяемым, по краям выполнена фибрином. Дно язвы выполнено вялыми грануляциями средней зернистости. Пульсация на артериях стопы (*aa. femoralis et poplitea sin.* ослаблена, *aa. dorsalis pedis et tibialis posterior*) снижена, поверхностная чувствительность стоп сохранена. В течение 10 дней пациентка получала комплексное лечение с внутривенным введением препарата «Цитофлавин» [2]. После проведенной терапии отмечались выраженные позитивные изменения, которые проявлялись в снижении уровня гликемического профиля с 12,2–10,5–8,6–9,8 до 9,2–8,6–7,4–8,4 ммоль/л, сокращению средних сроков заживления кожных покровов в области язвенного дефекта стоп до 15 суток (в ГКС – 15,59), а также возросла *Vvaver* с 15,1 до 15,6 см/с, снизился (*Ri*) с 1,36 до 1,34, и вырос (*ISD*) – с –4,81 до –4,45. Учитывая антигипоксический эффект цитофлавина, мы видим снижение уровня МДА с 15,14 до 7,83 мкмоль/л, что говорит о достоверном ингибировании процессов ПОЛ, и как результат, повышению уровня каталазы в сыворотке крови с 2,42 до 2,98 мкат/л, в конечном итоге приводящим к стимуляции процесса заживления трофической язвы и уменьшению сроков лечения. Данный клинический пример свидетельствует о том, что сочетание применения препарата «Цитофлавин» в комплексной терапии при СДС, способствует значительному улучшению клинического состояния больных, регрессу «диабетических» и воспалительных нарушений [1, 9, 10].

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что применение обеих методик терапии оказывает благоприятное влияние на клинические проявления сахарного диабета. Под их воздействием нормализовался уровень гликемического профиля в крови пациентов. Кроме того, улучшалась и картина заживления трофических язв у больных. Однако, достоверно лучшие результаты были получены при применении в терапии с применением препарата «Цитофлавин» в ОГ, по сравнению со стандартной терапией в ГКС.

#### Сведения об авторах

**Маркевич Павел Сергеевич** – начальник хирургического отделения Филиала № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (670040, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Жукова, 55; тел: +7-924-653-99-45; e-mail: mps.doc@mail.ru)  
**Маркевич Лариса Борисовна** – заведующая отделением функциональной диагностики Филиала № 3 ФГКУ «321 Военный клинический госпиталь» МО РФ (670040, г. Улан-Удэ, ул. Жукова, 55; тел: +7-924-658-99-45; e-mail: mps.doc@mail.ru)  
**Даниленко Сергей Викторович** – ординатор отделения рентген-хирургии Республиканской клинической больницы им. Семашко (670047, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел. +7-924-427-70-76; e-mail: dooctor@yandex.ru)  
**Плеханов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Республики Бурятия; заведующий кафедрой факультетской хирургии Медицинского факультета ГОУ ВПО «Бурятский государственный университет»; главный врач НУЗ «Отделенная клиническая больница на ст. Улан-Удэ ОАО «РЖД» (670002, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская 1 «б»; тел. 8-(3012)-28-35-03; e-mail: plehanov.a@mail.ru)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. Синдром диабетической стопы. – М., 2010. – 342 с.
2. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии // Пособие для врачей. – СПб., 2005. – 36 с.
3. Биличенко С.В. Антиоксидантная терапия сахарного диабета и его осложнений (экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – С. 19.
4. Бреговский В.Б., Карпова И.А., Алексеева Е.С. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? // Сахарный диабет. – 2011. – № 3 – С. 49–53.
5. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 5. – С. 43–49.
6. Гурвич М.М. Сахарный диабет: лечебное питание. – М.: Эсмо, 2010. – 301 с.
7. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. Диабетическая стопа. – М.: Практическая медицина, 2005. – 197 с.
8. Заболевания артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом: состояние проблемы и перспективы лечения / Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1 – С. 74–79.
9. Попова Ю.С. Сахарный диабет: самые эффективные методы лечения. – Спб.: Крылов, 2010. – 156 с.
10. Прошин А.В. Показатели микроциркуляции и регионарной гемодинамики у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Клиническая медицина. Вопросы клиники, диагностики, профилактики лечения: межвуз. сб. стран СНГ. – Великий Новгород; Алматы, 2012. – Т. 20. – С. 151–159.
11. Румянцева С.А., Романцов М.Г. Влияние цитофлавина на параметры свободнорадикального гомеостаза // Врач. – 2004. – № 11. – С. 59–61.
12. Саватеева-Любимова Т.Н. Антиоксидантная активность и антинейропатическое действие цитофлавина при экспериментальном диабете // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины: сб. тез. – СПб., 2009. – С. 16–17.
13. Синдром диабетической стопы в клинической практике / В.Н. Оболенский [и др.] // РМЖ. – 2010. – Т. 8, № 2 (366). – С. 45–54.

В.В. Монастырев<sup>1</sup>, В.А. Сороковиков<sup>1, 2</sup>, В.Ю. Васильев<sup>1</sup>, М.Э. Пусева<sup>1, 2</sup>, Н.В. Тишков<sup>1, 2</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТЬЮ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ КОСТНОМ ДЕФЕКТЕ ЛОПАТКИ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

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

В клинике ФГБУ «НЦ РВХ» СО РАМН г. Иркутска проведено открытое контролируемое рандомизированное одноцентровое исследование по оценке клинической эффективности предложенного хирургического метода. Анализ оперативного лечения основан на 34 пациентах с хронической посттравматической переднемедиальной нестабильностью плечевого сустава, с дефектом переднего края суставного отростка лопатки. Результат проведенного исследования показал его эффективность у пациентов молодого и трудоспособного возраста. При оценке функциональных результатов, по шкале Rowe-Zarins на 28,8 % в три и на 16,4 % в шесть месяцев, а по шкале DASH на 18,5 % в три месяца после операции получены достоверно лучшие результаты (уровень доказательности II б) по сравнению с традиционным хирургическим методом, что позволяет пациентам в основной группе значительно раньше вернуться к трудовой деятельности и занятиям спортом.

**Ключевые слова:** плечевой сустав, посттравматические осложнения, хирургический метод лечения

## THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC POSTTRAUMATIC INSTABILITY OF THE SHOULDER JOINT AT SCAPULA BONE DEFECT

В.В. Monastirev<sup>1</sup>, В.А. Sorokovikov<sup>1, 2</sup>, В.Ю. Vasiliev<sup>1</sup>, М.Э. Puseva<sup>1, 2</sup>, Н.В. Tishkov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

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

In the clinic of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS of Irkutsk the open controlled randomized single-center study for evaluation of clinical efficiency of the surgical method was held. The analysis of surgery was based on 34 patients with chronic posttraumatic anteromedial instability of the shoulder joint with the defect of the front edge of the blade articular process. The result of the research showed its efficiency in patients of young and working age. While evaluation of functional results by the scale of Rowe-Zarins in three months for 28,8 % and in six months for 16,4 % and by the scale of DASH for 18,5 % in three months after the surgery the better results were achieved (the level of evidence was II b) comparing to traditional method of surgery, that let to the patient of the main group much earlier get back to work and going in for sport.

**Key words:** shoulder joint, posttraumatic complications, surgery

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Вывихи крупных суставов являются одним из самых актуальных разделов травматологии и ортопедии на протяжении последнего столетия [1, 3, 9]. В структуре всех травматических вывихов локализация в плечевом суставе – наиболее частая [20] и составляет от 36 % [18, 21] до 72 % [19]. Вне зависимости от причин, приведших к хроническому рецидивированию вывиха головки плеча, данное состояние является непосредственным осложнением первичного травматического вывиха плеча [7, 11]. Так, по данным медицинского университета Вашингтона, заболеваемость хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава в общей популяции составляет 1,7 % и возрастает до 8 % у лиц с высоким уровнем физической активности [14]. По данным W.T. Simonet (1984) в Соединенных Штатах в Олмстед Каунти (Olmsted County), штат Миннесота (Minnesota) заболеваемость составляет 11,2 человека на 100 тыс. населения в год [21].

Высокая социальная значимость проблемы подталкивала многочисленных исследователей углубиться в изучение патогенетического механизма формирования устойчивого рецидивирования в плечевом суставе и впоследствии констатировали,

что основной причиной является первичное повреждение костного края переднего отдела суставной впадины лопатки, которое встречается по разным данным от 67 до 91 % случаев [4, 5, 6, 10, 12, 13, 17]. Указанное повреждение в последующем приводит к лизису костного фрагмента, а оставшаяся часть консолидируется с суставным отростком лопатки, в неправильном положении, создавая предпосылки для формирования разного по размерам костного дефекта суставной поверхности лопатки. В свою очередь, площадь образовавшегося костного дефекта прямо пропорциональна количеству микротравм, возникающих во время повторных вывихов головки плечевой кости.

Общеизвестно, что консервативное лечение данной группы пациентов направлено лишь на укрепление «мышечного каркаса» в области плечевого пояса и не воздействует на основную причину рецидива вывиха плеча, что имеет низкий и непродолжительный по времени эффект.

Таким образом, уже с середины 20-го века «золотым стандартом» для восстановления поврежденных структур является хирургическое лечение, которое направлено на достижение анатомо-функциональной стабилизации головки плечевой кости.

Частота неудовлетворительных результатов после оперативного лечения, остается высоким и составляет до 30 % [2, 8, 15, 16]. Это связано с тем, что в большинстве случаев ортопедические хирурги на местах используют техники вмешательств без учета как непосредственно всех типов внутрисуставных изменений, так и их количественных показателей, что приводит в 3,4–67 % случаев к рецидиву вывиха плеча и, как следствие, изнурительной артропатии плечевого сустава, с потерей амплитуды движений до 40 %.

Таким образом, восстановление утраченной площади суставной поверхности лопатки при хронической нестабильности плечевого сустава в условиях костного дефекта является одной из сложных проблем травматологии и ортопедии. Продолжение поиска новых, более рациональных и эффективных методов лечения пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плеча, явилось основанием для планирования данной работы.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложить новый хирургический метод лечения пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава, при костном дефекте впадины лопатки и оценить ее клиническую эффективность.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов. После одобрения локального этического комитета (09 июня 2010 г., протокол № 6) для проведения одноцентрового, рандомизированного, контролируемого, частично ослепленного в части оценки исходов, исследования пациентов с хронической посттравматической переднемедиальной нестабильности плечевого сустава в условиях костного дефекта впадины лопатки в период с июня 2010 г. по апрель 2012 г. проводился набор пациентов в клинику ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН г. Иркутска (директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н. Е.Г. Григорьев).

Согласно международным требованиям Протокола Надлежащей Клинической Практики (GCP, «GoodClinicalPractice», ГОСТ Р 52379-2005), все потенциальные участники исследований проходили процедуру определения соответствия на критерии включения и исключения.

**Критерии включения**, согласно протоколу, были следующие:

1. Травматический характер первичного вывиха плеча;
2. Одностороннее повреждение плечевого сустава;
3. Наличие в анамнезе 2 и более эпизодов вывиха плеча;
4. Послеоперационный рецидив вывиха плеча;
5. Костный дефект передненижнего края суставного отростка лопатки, подтвержденный МСКТ-3D реконструкцией, не менее 10 % от общей площади;
6. Трудоспособный возраст пациентов – от 18 до 60 лет включительно.

**Критерии исключения** из исследования являлись:

Остеоартроз плече-лопаточного сустава III–IV степени по классификации Н.С. Косинской;

По мере успешного включения, каждый пациент подписывал Информированное согласие (форма утверждена на ЛЭК), в котором была подробно описана процедура рандомизации, возможные риски и осложнения.

Таким образом, в исследование включено и рандомизировано 34 пациента, сформированы основная группа, включающая 17 пациентов, оперированных предлагаемым методом, и группа клинического сравнения, включающая 17 пациентов, оперированных по методу Бристоу – Летарже.

Стационарный период после операции в обеих группах проходил идентично. При выписке у пациентов в обеих группах рекомендации были схожие, на следующий день пациент обращался в поликлинику по месту жительства для дальнейшего наблюдения и реабилитации. В сроки 3, 6 и 12 месяцев после операции пациент являлся на запланированные визиты в поликлинику НЦ, где независимый сотрудник ФГБУ «НЦ РВХ» СО РАМН оценивал отдаленный функциональный результат, который был частично ослеплен, увеличивая, при последующей обработке, достоверность результатов.

Спустя 1 год после операции, производили сбор индивидуальных листов, расследование данных и подробную статистическую обработку.

Все пациенты, участвующие в исследовании, являлись жителями Иркутской области. Средний возраст пациентов составил  $27,23 \pm 7,4$  лет (от 18 до 45 лет), мужчин – 30, женщин – 4 (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Распределение пациентов по полу и возрасту**

Пол	Возраст, годы				Всего
	18–20	21–30	31–40	41–50	
муж.	4	19	6	1	30
жен.	2	1	0	1	4
<b>Итого</b>	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>34</b>

Во всех группах преобладало поражение правой (доминирующей) верхней конечности, соответственно: основной группе 10 (29,43 %) и в группе клинического сравнения 13 (38,23 %). Бытовая травма явилась причиной первичного вывиха плеча у 8 пациентов (23,5 %), у остальных 26 пациентов (76,5 %) – во время занятий спортом. По механизму травмы пациенты разделились следующим образом: непрямой (рычаговый) – у 25 пациентов (73,5 %), прямая травма плечевого сустава – у 9 пациентов (26,5 %). Из всех пациентов лишь 22 (64,7 %) обратились за медицинской помощью, остальным вправление было осуществлено либо самостоятельно, либо в качестве взаимопомощи. Из всех обратившихся в медицинские учреждения лишь 2-м (5,8 %) вправление плеча выполнено под общей анестезией. Иммобилизация верхней конечности после закрытого вправления первичного вывиха осуществлялась у всех пациентов без исключения, тем не менее, срок фиксации варьировал в широких пределах (от 7 до 35 суток, средняя –  $24,2 \pm 7,2$  суток). Срок возникновения первого рецидива вывиха плеча составил  $6,2 \pm 1,35$  месяца с момента получения

первичного вывиха. Способ вправления рецидива вывиха и его иммобилизация в данном исследовании не отслеживались.

Среднее количество месяцев, прошедшее от первичного вывиха плеча до госпитализации в клинику ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, у пациентов в основной группе составило  $64,05 \pm 74,61$  месяцев, в группе клинического сравнения –  $63,41 \pm 86,72$  месяцев. Среди всех пациентов в исследуемых группах 3 пациента были оперированы в разные сроки в других медицинских учреждениях, у них произошел рецидив вывиха плеча.

Все пациенты находились в трудоспособном возрасте, тем не менее, для 13 пациентов (38,2 %) нестабильность плечевого сустава явилась поводом для смены специальности, а для 3-х пациентов (8,8 %) – причиной выхода на инвалидность (III группа). Кроме того, 15 пациентов (44,1 %) занимались любительским спортом, а 3 пациента (8,8 %) – профессиональные спортсмены (плавание, волейбол, вольная борьба). У 24 (70,5 %) пациентов наблюдалисьочные вывихи плеча.

Все пациенты были сопоставимы по разным критериям (табл. 2).

#### Клинико-рентгенологические методы исследования

Для включения/исключения в исследование пациенты были обследованы: сбор анамнеза заболевания, клинический осмотр пациентов, проведены дополнительные методы диагностики (стандартная рентгенография плечевого сустава в 2-х проекциях и мультиспиральная компьютерная томография с 3D реконструкцией плечелопаточных суставов).

Основные жалобы пациентов с нестабильностью плечевого сустава: повторяющие вывихи плеча и ощущения неустойчивости в плечевом суставе при движении верхней конечности. У всех пациентов наблюдался прогрессирующий характер заболевания, т.е. имелась тенденция к постоянному уменьшению временного промежутка между повторными вывихами плеча. В связи с этим пациенты ограничивали движения в плечевом суставе, за счет страха вывиха плеча без адекватного внешнего насилия. В основном, это связано с отведением и наружной ротацией верхней конечности. При этом болевой синдром при движении

в плечевом суставе не выражен. Клинические проявления посттравматической нестабильности во всех группах были характерными и отражали типичную клиническую картину заболевания. Объем движения оценивался через нейтральный 0-проходящий метод, предложенный Б.О. Марксом (1978).

Все пациенты были сопоставимы по функциональным и рентгенологическим критериям (табл. 3).

Методы хирургического лечения. В основной группе пациентов, для стабилизации плечевого сустава применялся предлагаемый хирургический метод лечения (ФС №2011/260 от 01 сентября 2011 г., патент РФ № 2405482 от 10 декабря 2010 г.), включающий костную пластику дефекта передненижнего края суставного отростка лопатки с помощью свободного аутотрансплантата из гребня подвздошной кости, с фиксацией 2-мя винтами.

С целью сравнения клинической эффективности применялась используемая в настоящее время в англоязычных странах и на территории РФ метод Бристоу-Летарже (Bristow-Latarjet), который основан на костной пластике дефекта суставной поверхности лопатки, с помощью несвободного аутотрансплантата, взятого с клювовидного отростка вместе с прикрепляющимися мышцами (*caput breve m. bicipis, m. coracobrachialis*) и фиксацией винтами.

В качестве анестезиологического пособия во время оперативного вмешательства во всех 34 случаях использована комбинация проводниковой анестезии и внутривенного наркоза.

Методы оценки функциональных результатов. В качестве метода документирования объективных и субъективных данных у пациентов, участвующих в исследовании, разработан и применен «индивидуальный лист оценки функциональных исходов хирургического лечения», который включает в себя: 1) объем движений оперированной верхней конечности; 2) визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ); 3) интегральная оценка функциональных результатов по шкале Rowe-Zarins и DASH.

Методы статистической обработки данных. Статистическая обработка данных проводилась при помощи компьютерной статистической про-

**Таблица 2**  
**Сравнительная характеристика пациентов с хронической посттравматической нестабильностью плечевого сустава при костном дефекте впадины лопатки по отдельным показателям ( $M \pm m$ )**

Критерий	Основная группа (n = 17)	Группа клинического сравнения (n = 17)	Коэффициент (p)
Возраст (лет)	$26,88 \pm 6,36$	$27,58 \pm 8,51$	0,917701
Пол (абс., %)	M – 17 (50 %)	M – 13 (32,2 %)	0,1103
	Ж – 0 (0 %)	Ж – 4 (11,8 %)	
Сторона повреждения верхней конечности	П – 10 (29,43 %) Л – 7 (20,58 %)	П – 13 (38,23 %) Л – 4 (11,76 %)	0,769698
Количество вывихов плеча	$36,41 \pm 36,48$	$13,82 \pm 14,02$	0,005861*
Срок госпитализации (с момента первого вывиха)	$64,05 \pm 74,61$	$63,41 \pm 86,71$	0,418272
Ночные вывихи плеча (абс., %)	15 (44,11 %)	12 (35,29 %)	0,210001

**Примечание:** p – достоверность различий между группами; \* – достоверность различий основной группе и группе клинического сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Определения сопоставимости групп по функциональным и рентгенологическим критериям ( $M \pm m$ )**

Критерии	Основная группа (n = 17)	Группа клинического сравнения (n = 17)	Коэффициент (p)
<b>ВАШ</b>			
исходный уровень болевого синдрома по ВАШ (балл)	$1,7 \pm 0,98$	$1,76 \pm 1,03$	0,929076
<b>Данные МСКТ</b>			
Процент зоны дефекта впадины лопатки по сравнению с интактной стороной (%)	$18,24 \pm 4,24$	$18,26 \pm 3,66$	0,929076
<b>Объем движения в плечевом суставе</b>			
Сгибание	$93,97 \pm 7,15$	$94,70 \pm 8,65$	0,772830
Разгибание	$47,35 \pm 5,12$	$48,82 \pm 5,22$	0,765595
Отведение	$94,41 \pm 8,85$	$96,47 \pm 10,20$	0,619257
Приведение	$8,78 \pm 0,87$	$9,43 \pm 0,98$	0,897374
Наружная ротация	$13,52 \pm 5,50$	$12,35 \pm 5,70$	0,504502
Внутренняя ротация	$77,35 \pm 7,09$	$76,76 \pm 10,29$	0,891756
<b>Функциональные шкалы</b>			
Шкала Rowe-Zarins	$12,94 \pm 7,71$	$14,41 \pm 8,26$	0,723674
Шкала DASH	$71,35 \pm 10,06$	$73,58 \pm 10,19$	0,765595

**Примечание:** p – достоверность различий между группами; \* – достоверность различий основной группе и группе клинического сравнения ( $p < 0,05$ ).

граммы Statistica for Windows 10.0 (Stat Soft Inc., USA, № лицензии AXAR301F643210FA-C, правообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН). Использовались ранговые (непараметрические) методы определения достоверности различий. Для определения сопоставимости исследуемых групп пациентов использовали для несвязанных групп непараметрический критерий Манна – Уитни. Для определения значимости различий в функциональных результатах, в связанных группах, использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми с большей долей вероятности при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исходя из данных, полученных в процессе послеоперационного наблюдения за 34 пациентами в течение 1 года, нами констатированы следующие факты. Длительность оперативного вмешательства при использовании авторского метода увеличивается в сравнении с известным методом Бристоу – Летарже и составляет  $89,41 \pm 4,29$  минут и  $70,29 \pm 5,67$  минут соответственно, но различия статистически не достоверны. Объем интраоперационной кровопотери в контрольной группе оказался меньше и составил  $107,64 \pm 41,66$  мл против  $129,41 \pm 37,02$  мл, в основной группе, а различия оказались статистически не значимыми. Объем послеоперационной кровопотери составил в основной и контрольной группах  $70 \pm 14,11$  мл и  $63,23 \pm 14,80$  мл соответственно, а различия были недостоверны. Давая комплексную оценку соотношению пары показателей «длительность вмешательства – объем интра- и послеоперационной кровопотери», следует отметить, что

увеличение длительности вмешательства и объема кровопотери не имеют значимого отличия от ранее известного способа хирургического лечения.

Недостаток использования второго хирургического доступа в основной группе компенсируется негативным эффектом забора и перемещения несвободного трансплантата в способе Бристоу – Летарже, что нашло свое отражение как в оценке уровня болевого синдрома, так и в оценке объема отдельных видов движений. Данные свидетельствуют о том, что в группе клинического сравнения уровень послеоперационного болевого синдрома в области оперативного вмешательства статистически значимо выше, чем в основной группе в первые сутки после операции. По мере отдаления сроков наблюдения нами выявлены следующие закономерности: уровень боли по данным ВАШ в обеих группах снижается, но основная группа показывает более раннюю благоприятную динамику при статистической достоверности различий, а финальная оценка в срок 1 год показала преимущество авторского способа над контрольным без достоверных различий. Кроме того, мы посчитали необходимым отразить длительность болевого синдрома в области забора аутотрансплантата в основной группе, которая составила в среднем  $3,76 \pm 1,34$  дня и могла повлиять на показатель длительности нахождения в стационаре. Несмотря на это, мы не нашли достоверных различий в сроках пребывания пациентов на стационарном лечении, которые составили в обеих группах от 5 до 9-ти дней.

Динамика объема отдельных видов движений в плечевом суставе также имела некоторые закономерности, которые привели к констатации того, что использование в технике операции перемещения несвободного аутотрансплантата (методика Бристоу

– Летарже) приводит хоть и к минимальным, но не обратимым изменениям биомеханики плечевого сустава и находит отражение в статистически значимом ограничении сгибания в плечевом суставе в 3 месяца после операции. В то же время в последующие сроки наблюдения очевидно увеличение объема движений, но статистически значимо менее динамично в сравнении с авторской методикой операции. В свою очередь использование в основной группе свободного аутотрансплантата позволяет совершать полный объем сгибания в плечевом суставе за счет восстановления конгруэнтности суставной поверхности лопатки, что наглядно подтверждается уже с 3-х месяцев после операции.

Динамика показателя «разгибания» говорит о том, что оперативное вмешательство на плечевом суставе в основной группе и группе клинического сравнения приводит к похожим ограничениям за счет наличия послеоперационного рубца по передней поверхности сустава. Но статистически достоверные различия не в пользу методики Бристоу – Летарже возможно объяснить тем, что естественное циклическое натяжение перемещенного несвободного аутотрансплантата при разгибании вызывает усиленную болевую афферентацию с него и вынужденное щажение.

Анализ показателя «отведение» заставляет сделать вывод о том, что в основной группе отмечается статистически значимое увеличение отведения верхней конечности в плечевом суставе, по сравнению с группой клинического сравнения в 3 месяца после операции на 17,3 и в 6 месяцев на 18,8 градусов соответственно. Этот факт, можно объяснить тем, что применение свободного аутотрансплантата не приводит к натяжению сухожильно-мышечного окружения плечевого сустава.

В свою очередь, следует отметить, что объем наружной ротации в основной группе значительно меньше по сравнению с группой клинического сравнения во все сроки наблюдения. Это объясняется тем, что при движении оперированной верхней конечности подлопаточная мышца плотно соприкасается с костным блоком и приводит к афферентной защите. Однако, как показала оценка функциональных результатов по адаптированным шкалам, ограничение наружной ротации на исход не повлияло.

Субъективную картину процесса послеоперационного восстановления мы отразили в анализе данных опросников Rowe-Zarins и DASH. При оценки функциональных результатов, по шкале Rowe-Zarins на 28,8 % в три и на 16,4 % в шесть месяцев, а по шкале DASH на 18,5 % в три месяца, после операции лучше, по сравнению с традиционным хирургическим методом, что позволяет пациентам в основной группе значительно раньше вернуться к трудовой деятельности и занятиям спортом.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, мы пришли к выводу, что предлагаемый авторский метод хирургического вмешательства не имеет существенных отрицательных

отличий от ранее известного способа, подтвержденных статистическими расчетами, даже несмотря на видимое различие в травматичности, связанное с необходимостью забора аутотрансплантата из гребня подвздошной кости. Общий уровень доказательности исследования можно классифицировать как уровень В, а эффект лечения укладывается в класс II, т.е. предлагаемый новый хирургический метод лечения является полезным и эффективным при наличие костного дефекта суставного отростка лопатки 10 и более процентов от общей площади впадины, а польза от применения процедуры существенно (>>>) превышает риск.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Архипов С.В., Ковалерский Г.М. Плечо: современные хирургические технологии. – М.: Медицина, 2009. – 192 с.
2. Белоенко Е.Д., Скакун П.Г. Артроскопия в диагностике и хирургическом лечении привычного вывиха плеча: инструкция по применению. – Минск: БелНИИ травматологии и ортопедии, 2002. – 19 с.
3. Возгорьков П.В. Клинико-экспериментальное обоснование нового способа теномиопластики при привычном вывихе плеча: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара, 1995. – 22 с.
4. Голяховский В.Ю. Клиническая симптоматология и рентгенологическая картина привычного вывиха плеча // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1962. – № 6. – С. 17.
5. Григорьева Е.В., Ахмеджанов Ф.М. Магнитно-резонансная томография плечевого сустава: атлас. – М.: Аз., 2009 – 104 с.
6. Диагностическое значение мультиспиральной компьютерной томографии с трехмерной реконструкцией при посттравматической переднемедиальной нестабильности плечевого сустава: открытое проспективное исследование / В.В. Монастырев [и др.] // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 115–121.
7. Доколин С.Ю. Хирургическое лечение больных с передними вывихами плеча с использованием артроскопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 24 с.
8. Доколин С.Ю., Кислицын М.А., Базаров И.С. Артроскопическая техника выполнения костной аутопластики дефекта суставной впадины лопатки у пациентов с передней рецидивирующими нестабильностью плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 3 (65). – С. 77–82.
9. Корнилов Н.В. Травматология и ортопедия: рук. для врачей / Под ред. Н.В. Корнилова: в 4 т. – СПб.: Гиппократ, 2004. – Т. 2: Травмы и заболевания плечевого пояса и верхней конечности / под ред. Н.В. Корнилова и Э.Г. Грязнухина. – СПб.: Гиппократ, 2005. – С. 108–110.
10. Магнитно-резонансная томография в диагностике повреждений мягкотканых структур плечевого сустава / Е.Н. Гончаров [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С. 76–79.
11. Монастырев В.В., Сидорова Г.В., Васильев В.Ю., Пусева М.Э. Поиск путей оптимизации хирургического

- лечения посттравматической переднemedиальной нестабильности плечевого сустава у пациентов молодого и трудоспособного возраста // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 93–98.
12. Монастырев В.В., Сороковиков В.А., Тишков Н.В., Васильев В.Ю. Оптимизация хирургическое лечение хронической посттравматической переднemedиальной нестабильности плечевого сустава при костном дефекте суставного отростка лопатки // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4, часть 2. – С. 77–82.
13. Analysis of Risk Factors for Glenoid Bone Defect in Anterior Shoulder Instability / G. Milano [et al.] // The American Journal of Sports Medicine. – 2011. – Vol. 39. – P. 1870–1876.
14. Boone J.L., Arciero R.A. Management of failed instability surgery: how to get it right the next time // Orthop Clin North Am. – 2010. – Vol. 41 (3). – P. 367–379.
15. Brunner U.H. Arthropathy of instability. Causes, treatment options and results // Orthopade. – 2009. – Jan; Vol. 38 (1). – P. 83–92.
16. Complications and re-operations after Bristow-Latarjet shoulder stabilization: a systematic review / M.J. Griesser [et al.] // Shoulder Elbow Surg. – 2013. – Feb; Vol. 22 (2). – P. 286–292.
17. Glenoid and humeral head bone loss in traumatic anterior glenohumeral instability: a systematic review / U.G. Longo [et al.] // Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. – 2013. – Jan 29. [Epub ahead of print]
18. Nonoperative management for in-season athletes with anterior shoulder instability / D.D. Buss [et al.] // Am. J. Sports. Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1430–1433.
19. Robinson C.M., Dobson R.J. Anterior instability of the shoulder after trauma // J. Bone Joint Surg Br. – 2004. – Vol. 86 (4). – P. 469–479.
20. Shoulder instability surgery in Norway: the first report from a multicenter register, with 1-year follow-up / J. Blomquist [et al.] // Acta Orthop. – 2012. – Vol. 83 (2). – P. 165–170.
21. Simonet W.T., Melton L.J., Cofield R.H., Ilstrup D.M. Incidence of anterior shoulder dislocation in Olmsted County, Minnesota // Clin Orthop Relat Res. – 1984. – Vol. 186. – P. 186–191.

#### Сведения об авторах

**Монастырев Василий Владимирович** – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-57)

**Сороковиков Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН по научной работе (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-45)

**Васильев Вячеслав Юрьевич** – врач травматолог-ортопед травматологического отделения ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-57)

**Пусева Марина Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, заведующая травматолого-ортопедическим отделением ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Тишков Николай Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-клиническим отделом травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1. Тел. (3952) 29-03-57)

А.В. Осипов, А.Г. Чеченин, А.В. Колбаско, А.Л. Онищенко

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОСТЕОХОНДРОЗА У ТЕЛЕУТОВ – КОРЕННОГО СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»  
Минздравсоцразвития РФ (Новокузнецк)  
Муниципальная городская клиническая больница № 2 (Новокузнецк)

В популяционном исследовании определена распространенность поясничного остеохондроза в популяции телеутов – коренных жителей Кемеровской области. Показано, что частота поясничного остеохондроза отличается в зависимости от пола, возраста, социального положения, профессии и места жительства. Определена частота вертебральных и экстравертебральных проявлений поясничного остеохондроза.

**Ключевые слова:** популяция, остеохондроз, телеуты, распространенность

### PREVALENCE OF NEUROLOGICAL MANIFESTATION LUMBAR OSTEOCHONDROSIS IN PRIMARY POPULATION OF KEMEROVO REGION – TELEUTS

А.В. Osipov, А.Г. Chechenin, А.В. Kolbasko, А.Л. Onishchenko

Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk  
Municipal City Clinical Hospital No. 2, Novokuznetsk

In population based study were determine the prevalence of lumbar osteochondrose in teleuts population which are the aboriginal in Kemerovo region. It is shown, that the frequency of lumbar osteochondrose are different, depended from male, age, social status, profession and residence. The frequency of vertebral and extravertebral implications of lumbar osteochondrose is defined.

**Key words:** population, osteochondrose, teleuts, prevalence

В Кузбассе скорость увеличения интенсивности вредного воздействия внешних факторов (химических, физических, биологических и социальных) вышла за пределы биологического приспособления человека к среде обитания. Дестабилизация окружающей среды имеет прямую связь с ухудшением здоровья населения [7].

Многие человеческие популяции Сибири проживают в условиях больших средовых и демографо-генетических контрастов по отношению друг к другу. Это, несомненно, отражается на специфике формирования патологий населения, в том числе и у аборигенов. В большей степени такую специфику представляют коренные жители Кузбасса – телеуты и шорцы. Изучение их здоровья и патологии позволит, в известной степени, прогнозировать болезни настоящего и будущих поколений, как у аборигенов, так и у пришлого населения. Многостороннее изучение проблем здоровья коренного населения Кемеровской области возможно только в одномоментном комплексном исследовании врачами разных специальностей, что достигается в условиях специальных экспедиций, работающих по единой методологии [1–6]. Неврологические проявления поясничного остеохондроза широко распространены и являются причиной временной и стойкой утраты трудоспособности. Распространенность и клиника неврологических проявлений поясничного остеохондроза описаны многими авторами [1, 3, 4, 7, 10, 13, 17, 18], однако сведений о распространенности этой патологии в отечественной и зарубежной лите-

ратуре в популяции телеутов мы не встретили, что и послужило целью нашего исследования.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить частоту неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телеутов – коренных жителей Кузбасса.

#### ЗАДАЧИ

1. Установить распространенность, структуру и особенности формирования неврологических проявлений поясничного остеохондроза коренного сельского населения – телеутов Кузбасса.

2. Оценить влияние социальных, профессиональных и медико-биологических факторов на особенности формирования неврологических проявлений поясничного остеохондроза у коренных сельских жителей Кузбасса – телеутов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспедиция была проведена врачами 9 кафедр Новокузнецкого ГИУВа и специалистами МГКБ № 3 г. Кемерово в рамках региональной программы по инициативе губернатора Кемеровской области «Кузбасс – экология человека межгорных котловин...» (2005 г.).

Генеральная совокупность телеутов Кузбасса, проживающих в 7 селах Беловского и Гурьевского районов, на момент обследования составляла 1419 лиц обоего пола. Нами была осмотрена репрезентативная выборка, составлявшая на момент иссле-

дования 460 телеутов (156 мужчин, 304 женщины), что составляло 32,4 % генеральной совокупности. Как основной применялся клинический неврологический метод, включающей в себя сбор жалоб, анамнез болезни, клинический неврологический осмотр. Для достижения поставленной цели был проведен анализ по возрастным группам: 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше. Были выделены три территории проживания: Беловская сельская территория, Шандинская сельская территория, Бековская территория. Выделены социальные и профессиональные группы («школьники», «служащие», «рабочие угледобывающих производств», «рабочие других производств», «неработающие», «пенсионеры»).

Поскольку проведенное нами исследование относится к общей проблеме этнической неврологии, на первом этапе исследования нами был проведен анализ эпидемиологической распространенности всех болезней нервной системы у коренных жителей Кемеровской области – телеутов, для установления удельного веса каждой нозологической формы в структуре болезней нервной системы [6, 7]. Общая неврологическая заболеваемость изучалась с целью определения нозологического спектра, относительной частоты отдельных групп болезней и наиболее общих закономерностей их распространения и динамики в различных этнических, возрастно-половых и социально-производственных группах сельских аборигенов Кемеровской области – телеутов, в связи с конкретными социально-экономическими и природными факторами окружающей среды [5, 10, 12]. Для установления неслучайности различий и наличия функциональной связи между изучавшимися явлениями использовался критерий  $\chi^2$ . При этом использован доверительный интервал 95 % ( $p < , = 0,05$ ), как это обычно принято для клинических исследований. Все коэффициенты и показатели рассчитывались в программе SPSS Statistics 17.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в обследованной популяции обнаружена на уровне 230 % или 17 %

от общей неврологической заболеваемости, а шейного – 133 % и 9,8 %, соответственно. Наибольшие гендерные отличия в показателях выявлялись в возрасте 30–59 лет. Так, в возрасте 30–39 лет распространенность у мужчин в 1,73 раза выше, чем у женщин; в возрасте 40–49 лет – в 1,63 раза выше и в возрасте 50–59 лет – в 2,8 раза, соответственно. При повозрастном анализе этих показателей выявлялось нарастание у мужчин с максимальной частотой – 560 % в возрасте 50–59 лет с последующим снижением до 214 % в возрасте 60–69 лет и 91 % в 70 лет и старше. Средняя распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в возрасте 20–69 лет у мужчин составляла 379,8 %. У женского населения наблюдалось более ровное распределение частоты неврологических проявлений поясничного остеохондроза в широкой возрастной группе 20–69 лет, и в среднем показатель в данной возрастной группе составил 225 %.

Данные о распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза показаны в таблице 1.

Отмечались статистически значимые гендерные отличия распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза: у мужчин – 320 % или 30,6 % от частоты болезней нервной системы, а у женщин – 184 % и 12,9 %, соответственно ( $\chi^2 = 10,046; p = 0,002$ ).

При исследовании распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза в различных населенных пунктах и территориях проживания телеутов наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза отмечалась у мужчин Беловской сельской территории, она составляла 379 %, что в 1,89 раза больше, чем у мужчин Шандинской сельской территории и в 1,06 раза выше, чем у мужчин Бековской сельской территории. Наибольший показатель распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза у женщин Бековской сельской территории был на уровне 223 %. Этот показатель в 3,98 раза больше, чем у женщин Шандинской сельской территории и в 1,2 раза больше чем у

**Таблица 1**  
**Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в популяции телеутов на 1000 осмотренных лиц обоего пола и в абсолютных показателях**

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
15–19 лет	1	71	1	48	2	57
20–29 лет	5	250	8	222	13	232
30–39 лет	9	450	9	243	18	383
40–49 лет	17	425	19	246	36	307
50–59 лет	14	560	11	183	25	294
60–69 лет	3	214	7	184	10	192
70 и старше	1	91	1	28	2	43
в среднем	50	320	56	184	106	230

женщин Беловской сельской территории. В целом, в популяции Шандинской сельской территории наименьшие показатели распространенности были у лиц обоего пола. Преобладание неврологических проявлений поясничного остеохондроза на Бековской сельской территории связано с большей занятостью ее жителей тяжелым физическим трудом.

При сравнении между собой мужского и женского населения одной территории отмечалось преобладание показателей распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза у мужчин. Так, распространенность этой патологии у мужчин Бековской сельской территории составила 356 %, что в 1,59 раза больше, чем у женщин этой территории. У мужчин Шандинской сельской территории показатель составлял 200 %, что в 3,6 раза выше, чем у женщин этой территории – 56 %. Соответственно, у мужчин Беловской сельской территории показатель распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза был на уровне 379 %, что в 2,0 раза выше, чем у женщин, что связано с тяжелым физическим трудом у мужчин.

В различных социально-профессиональных группах была выявлена различная частота неврологических проявлений поясничного остеохондроза. В целом выявлялась более высокая распространенность у мужчин, среди работающих групп населения с преобладанием в группе «рабочие угледобывающих производств». Наибольшая распространенность у мужчин, в группе «рабочие угледобывающих производств» – 654 %, затем в группе «рабочие других производств» – 435 %, в группе «служащие» – 400 %, в группе «пенсионеры» – 184 % и в группе «неработающие» – 91 %. В группе «неработающие» наименьший показатель, что можно объяснить отсутствием тяжелого физического труда и относительно молодым возрастом представителей этой группы.

В женской популяции наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза отмечена в группе «рабочие других производств» и составляла 254 %, в группе «служащие» она составила 237 %, в группе «неработающие» – 162 % и в группе «пенсионеры» – 149 %.

Таким образом, неврологические проявления поясничного остеохондроза у мужчин были наиболее распространены в возрасте 50–59 лет с частотой 560 %, у женщин в 40–49 лет – с частотой 246 %. На Беловской сельской территории у мужчин имелась наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза – 400 %. В группе «рабочие угледобывающих производств» распространенность поясничного остеохондроза у мужчин составляла 654 %, у женщин в группе «рабочие других производств» – 254 %.

Неврологические синдромы поясничного остеохондроза в большинстве случаев были представлены для поясничного остеохондроза рефлекторным синдромом лumbalgии, экстравертебральным синдромом люмбошиалгии, грушевидной мышцы и др. Проводился анализ распространенности синдромов неврологических проявлений поясничного

остеохондроза и исследование наиболее часто встречающегося синдрома лumbalgии в разных возрастных группах.

Синдром лumbalgии чаще встречался у мужчин. Начиная с возрастной группы 15–19 лет, распространенность синдрома лumbalgии у мужчин и у женщин составляла 71 % и 47 %, соответственно. В следующей возрастной группе 20–29 лет в мужской популяции синдром лumbalgии встречался в 1,5 раза чаще, чем у женщин – 250 % и 178 %, соответственно. В возрастной группе 30–39 лет у мужчин пиковое значение данного синдрома составило 600 %, тогда как у женщин – 260 %. В следующей возрастной группе 50–59 лет частота синдрома лumbalgии в 2,1 раза выше в мужской популяции, чем в женской – 320 % и 150 %, соответственно. В возрастной группе 60–69 лет вновь отмечалось увеличение частоты данного синдрома в женской популяции по сравнению с мужской – 184 % и 71 %, соответственно, что в 2,6 раза больше. В возрастной группе 70 лет и старше выявлялась незначительная распространенность данного синдрома только у женщин, составляющая 28 %. В результате синдром лumbalgии в 1,3 раза чаще встречался в мужской популяции. Распространенность синдрома лumbalgии преобладала в трудоспособном возрасте в возрастном диапазоне 20–59 лет.

Помимо синдрома лumbalgии в исследовании была выявлена частота экстравертебральных синдромов. Экстравертебральные синдромы при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза были представлены синдромом люмбошиалгии, грушевидной мышцы, квадратной мышцы поясницы, напрягателя широкой фасции бедра, крампи, тазобедренного периартроза. Статистически значимых гендерных отличий распространенности этих синдромов не выявлено.

Компрессионные синдромы неврологических проявлений поясничного остеохондроза представлены преимущественно в возрастной группе 40–49 лет и составляли у мужчин 12,5 %, у женщин 8,9 % в общей частоте синдромов поясничного остеохондроза. Наиболее часто поражался IV, V поясничный и I крестцовый корешок. Статистически значимых гендерных отличий распространенности компрессионных синдромов не выявлено.

По характеру течения неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телевутов характерно рецидивирующее и хронически рецидивирующее течение. Не отмечалось регредиентного течения, оно либо непрогредиентное, либо прогредиентное. Частота обострений у большинства обследованных составляла 3–5 раз в год с увеличением в осенне-летний период, с длительностью 2–4 дня.

У 60 % больных выраженность клинических проявлений по критериям нарушения приспособительной активности не превышала первой и второй степени. При обострении третья степень отмечалась у 30 % обследованных лиц. Обострения четвертой степени были замечены у 7–8 %, крайне тяжелые обострения (пятой степени) редки и не превышали 1–2 %.

**ВЫВОДЫ**

1. Общая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в популяции телеутов составила 230 %.
2. Наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза выявлена у мужчин в возрасте 50–59 лет и составила 520 %.
3. Частота неврологических проявлений поясничного остеохондроза у мужчин преобладала в социально-профессиональной группе «рабочие угледобывающих производств» – 654 %.
4. У мужчин синдром люмбалгии был выявлен с частотой 307 %, у женщин – 174 %. Экстравертебральные и компрессионные синдромы поясничного остеохондроза преобладали у мужчин – 455 % и 45 %, соответственно.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Веселовский В.П. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. – Казань, 1990. – 288 с.
2. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 832 с.
3. Ефимов П.А. Роль предрасполагающих факторов в клинической манифестации синдромов поясничного остеохондроза // Сpondилогенные и миогенные заболевания нервной системы. – Казань, 1983. – С. 22–27.
4. Зиняков Н.Т., Лив А.А., Беляков В.В. Клинические варианты дисковой корешковой компрессии: новый диагностический подход // Мануальная терапия. – 2005. – № 4. – С. 57–62.
5. Иваничев Г.А. Патогенетические аспекты формирования и проявления классических болевых мышечных синдромов // Мануальная терапия. – 2006. – № 2 (22). – С. 47–54.
6. Коган О.Г., Шмидт И.Р., Толстокоров А.А. Методологические основы диспансеризации при заболеваниях нервной системы. – Новосибирск: Наука, 1987. – 255 с.
7. Магомедов М.К., Титова Г.П. Основы морфогенеза остеохондроза и грыж межпозвонковых дисков // Мануальная терапия. – 2006. – № 1 (21). – С. 63–69.
8. Никонов С.В. Мануальная терапия в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами поясничного остеохондроза в зависимости от пространственного расположения межпозвонковых грыж // Мануальная терапия. – 2005. – № 1 (17). – С. 26–31.
9. Петров К.Б. Неспецифические рефлекторно-мышечные синдромы при функциональной патологии двигательной системы (патофизиология, клиника, реабилитация): дисс. ... докт. мед. наук. – Новокузнецк, 1998. – 445 с.
10. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей. Том 1. Синдромология. – Казань, 1997. – 554 с.
11. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей. Том 2. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. – Казань, 1997. – 488 с.
12. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения: Введение в экологическую эпидемиологию. – М., 2001. – 264 с.
13. Саяпин В.С., Шмидт И.Р. Мануальная терапия как метод выбора в лечении и профилактике неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и биомеханических нарушений у коренных жителей Юга Горного Алтая // Мануальная терапия. – 2002. – № 3 (7) – С. 26–31.
14. Шмидт И.Р. Остеохондроз позвоночника. – Новосибирск, 1992. – 237 с.

**Сведения об авторах**

**Осипов Алексей Викторович** – врач-невролог МЛПУ ГКБ № 2, соискатель кафедры неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ (654066, г. Новокузнецк, ул. Тольятти, 5б, кв. 55; тел: 89059617643, дом. тел.: 8 (3843) 736-112; e-mail: osipov-all-way@yandex.ru)

**Чеченин Андрей Геннадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; тел.: (3843) 454-873, факс: (3843) 454-219; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

**Колбаско Анатолий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; тел.: (3843) 454-873, факс: (3843) 454-219; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

**Онищенко Александр Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5; тел.: (3843) 454-873, факс: (3843) 454-219; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)

А.Н. Плеханов<sup>1, 2</sup>, Е.Н. Цыбиков<sup>1, 2</sup>, А.М. Варфоломеев<sup>1</sup>

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМОЙ ПЛЕВРЫ

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Целью данной работы является уточнение неблагоприятных прогнозистических критериев исхода лечения острой неспецифической эмпиемы плевры. Работа основана на результатах комплексного лечения 123 больных эмпиемой плевры нетравматического характера. Основной причиной развития ЭП был острый абсцесс и гангрена легкого (37,9%).

Установлено, что наиболее достоверными факторами неблагоприятных исходов лечения ЭП явились: запоздалая диагностика острой эмпиемы плевры; дефекты и ошибки в лечении; недостаточная предоперационная подготовка больного; недостаточный уровень квалификации хирурга; позднее обращение за медицинской помощью.

Профилактика указанных дефектов оказания медицинской помощи больным острой эмпиемой плевры позволит улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** эмпиема плевры, лечение, прогноз

## PROGNOSTIC FACTORS OF OUTCOMES OF TREATMENT OF ACUTE NONSPECIFIC EMPIEMA PLEURAE

А.Н. Плеханов<sup>1, 2</sup>, Е.Н. Цыбиков<sup>1, 2</sup>, А.М. Варфоломеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Buriat State University, Ulan-Ude

<sup>2</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The purpose of the given work is specification adverse prognostical criteria of outcomes of treatment of acute nonspecific empiema pleurae. Work is based on the results of complex treatment of 123 patients with empiema pleurae of not traumatic character. The acute abscess and a lung gangrene (37,9 %) was a principal cause of development of empiema. It is established that the most authentic factors of failures of treatment of empiema were overdue diagnostics acute empiema pleurae; defects and errors in treatment; insufficient preoperative preparation of the patient; an insufficient skill level of the surgeon; late reference for medical aid.

Preventive maintenance of the specified defects of rendering of medical aid for the patient with acute empiema pleurae will allow to improve results of treatment of patients with the given pathology.

**Key words:** empiema pleurae, treatment, the forecast

В последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с гнойными деструктивными процессами в легких, течение которых часто осложняется эмпиемой плевры (ЭП) и развитием пиопневмоторакса. Почти у 90 % больных эмпиема плевры является осложнением острых и хронических гнойных заболеваний легких и лишь у 10 % больных – следствием травмы и внелегочных процессов [1, 6].

Традиционными методами лечения острых эмпием плевр остаются плевральная пункция, дренирование плевральной полости дренажами, локальное введение ферментов, антибиотиков, антисептиков, ингибиторов протеолиза и фибринолиза [5]. В практику внедряются новые антисептики, дезинфектанты, антибактериальные и иммунотропные лекарственные препараты, методы физического и электрохимического воздействия на инфицированную плевральную полость. Однако результаты лечения гнойных осложнений со стороны плевральной полости в широкой практике заметно не улучшаются, даже в специализированных центрах [2, 3]. Одной из причин отсутствия заметного улучшения результатов лечения гнойно-воспалительных плевральных осложнений является и увеличение доли их затяжных форм, не поддающихся стандартной антибиотикотерапии из-за поливалентной устойчивости микроорганизмов

к применению антимикробных препаратов и роста их агрессивности с одной стороны, а с другой – увеличение числа лиц с иммунодефицитным состоянием [6].

По данным Э.М. Ходош (2006), у 63,5 % больных, поступивших в стационар с эмпиемой плевры, проводимое до поступления лечение следует считать неудовлетворительным. При этом большинство допущенных ошибок связано с дефектами диагностики и лечения данной патологии [4].

Целью работы явился анализ неудовлетворительных результатов лечения острой неспецифической эмпиемы плевры (ОНЭП), а также выявление неблагоприятных прогнозистических факторов течения эмпиемы плевры.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обобщен опыт лечения 123 больных с острой неспецифической эмпиемой плевры без бронхиального свища в возрасте от 17 до 73 лет. Наиболее частыми причинами острой неспецифической эмпиемы плевры были: острый абсцесс и гангрена легкого (37,9 %), плевропневмония (15,4 %), травмы грудной клетки (13,8 %). Реже причинами ОНЭП были стафилококковая деструкция легких (2,4 %) и острый медиастинит (1,6 %). Всем больным выполняли рентгеноскопию и рентгенографию грудной клетки для

установления локализации, размеров и конфигурации гнойника. Проводили бактериологическое и цитологическое исследование пунктата из плевральной полости. Из 123 пострадавших с ЭП умерли 9 (7,1%). У 78 (63,4%) пациентов процесс локализовался в правой плевральной полости, у 26 (21,1%) – в левой, у 19 (15,4%) процесс был двусторонним.

Неудовлетворительными признавались результаты при наличии летальности больных, а также при переходе острого процесса в хронический.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При многофакторном регрессионном анализе наиболее прогностически значимыми в отношении результатов лечения ОНЭП оказались следующие факторы (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Основные прогностические факторы неблагоприятных исходов лечения ОНЭП**

Факторы и дефекты оказания медицинской помощи	p
Запоздалая диагностика острой эмпиемы плевры	0,001
Дефекты и ошибки в лечении	0,007
Недостаточная предоперационная подготовка больного	0,01
Недостаточный уровень квалификации хирурга	0,04
Позднее обращение за медицинской помощью	0,01

Как видно из приведенных данных, наиболее статистически значимыми факторами явились поздняя диагностика ОНЭП, а также ошибки и дефекты лечения больных с данной патологией. Несколько меньшее значение имели: недостаточная предоперационная подготовка больных, позднее обращение пациентов за медицинской помощью и недостаточная профессиональная подготовка врача-хирурга.

Поздняя диагностика заболевания преимущественно была обусловлена несвоевременностью проведения инструментальных диагностических манипуляций (табл. 2).

При этом необходимо отметить, что рентгенологическое исследование позволяло диагностировать наличие в плевральной полости содержимого в 87% случаев, однако судить о характере этого выпота было не всегда возможно. Чаще всего диагностировался факт наличия гидроторакса (41%) и гидропневмоторакса (12,6%). Диагностическая чувствительность рентгенологического метода при эмпиеме плевры составила – 10,3 %

Признаки нагноения удалось установить только при УЗИ и КТ-исследованиях. Об этом свидетельствовало неоднородное содержимое в плевральной полости с включениями пузырьков газа. При этом диагностическая чувствительность УЗИ составила 55,6%, КТ-исследования 88,1%.

Диагноз ЭП подтверждался при выполнении плевральной пункции или дренировании плевральной полости, а также в результате проведенного в последующем бактериологического анализа содержимого. Чувствительность этих методов составила 90,4% и 92,2% соответственно.

Таким образом, проведенный анализ показал, что наиболее значимыми диагностическими ошибками неудовлетворительных результатов лечения больных с ОНЭП было отсутствие своевременного выполнения инструментальных методов исследования. В ряде случаев было не выполнено даже рентгенологическое исследование. Однако ни один из диагностических методов не позволяет в 100% случаев установить факт инфицирования содержимого плевральной полости.

Проводя анализ дефектов и ошибок лечения больных с ОНЭП, были также выделены неблагоприятные факторы (табл. 3).

**Таблица 2**  
**Прогностические неблагоприятные диагностические факторы**

Диагностические факторы	Количество больных	%	p
Отсутствие своевременного рентгенологического исследования	12	9,7 %	0,05
Отсутствие своевременного УЗИ и КТ исследования	57	46,3 %	0,01
Отсутствие диагностической плевральной пункции	23	18,6 %	0,01
Отсутствие бактериального посева	71	57,7 %	0,001

**Таблица 3**  
**Прогностические неблагоприятные лечебные факторы**

Диагностические факторы	Количество больных	%	p
Нерациональное использование антибактериальных препаратов без контроля антибиотикограммы	21	17 %	0,05
Несвоевременная и неадекватная антибиотикотерапия	11	8,9 %	0,05
Дефекты в технике дренирования плевральной полости	5	4 %	0,05
Отсутствие показанной плевральной пункции	9	7,3 %	0,01
Неэффективность плевральной пункции и дренирования плевральной полости	23	18,6 %	0,01

Таблица 4

## Факторы, ассоциированные с прогнозированием течения ОНЭП

Показатель	Значение или частота в группах		<i>p</i>
	с неблагоприятным исходом	с благоприятным исходом	
Возраст, лет	$67,5 \pm 9,6$	$48,5 \pm 4,1$	$p_F = 0,05$
Количество лимфоцитов	$4,8 \pm 0,9\%$	$8,9 \pm 1,4$	$p_F = 0,001$
Длительность лечения	$43 \pm 11$ к/дн	$112 \pm 36$ к/дн	$p_F = 0,001$
Осложненное течение заболевания	10 из 13 (76,9 %)	4 из 89 (4,4 %)	$p_F = 0,0001$
Фагоциты, кл /мкл	$1079 \pm 66$	$5068 \pm 123$	$p_F = 0,00001$
Сопутствующие заболевания	15 из 17 (88,2 %)	12 из 76 (15,7 %)	$p_F = 0,001$

Из приведенных в таблице данных видно, что наиболее частыми дефектами при оказании медицинской помощи больным с ОНЭП были ошибки в проведении антибактериальной терапии. Она была неадекватной у 8,9 % больных. Этим пациентам, как правило, назначался один антибактериальный препарат, оказывающийся недостаточно эффективным при некоторых штаммах микроорганизмов, а также при поливалентной бактериальной флоре.

Как самостоятельный метод лечения плевральная пункция была применена при ограниченных небольших гнойных полостях без бронхоплевральных синдромов. Дефектами оказания медицинской помощи были несвоевременная и неполноценная эвакуация инфицированного экссудата, а затем и гноя из плевральной полости.

В 7,3 % наблюдений хирурги воздерживались от выполнения плевральной пункции или дренирования плевральной полости, что приводило к затяжному течению заболевания, переходу в хроническую форму и к необходимости выполнения торакотомии с последующим расширением объема операции.

Основным методом лечения ЭП независимо от этиологического фактора при остром течении гнойного процесса явилось дренирование плевральной полости с промыванием и постоянной аспирацией содержимого.

В 4 % наблюдений имелись дефекты в технике выполнения дренирования плевральной полости, что в одном случае проявлялось повреждением ткани легкого. У 18,6 % дренирование оказалось неэффективным из-за запущенности воспалительного процесса, его хронизации, наличии плотных фиброзных сращений в плевральной полости, шварт и спаек, а также выраженных воспалительно-фиброзных изменений в плевре.

Проведенный мультивариационный анализ показал также, что причиной неудовлетворительных результатов лечения была длительная экспозиция патологического содержимого в плевральной полости в результате позднего обращения пациентов, а также неэффективность консервативного лечения заболеваний, явившихся причиной ОНЭП.

Дефектами предоперационной подготовки явились: отсутствие комплексного подхода в лечении пациента, нестабильность гемодинамики, нахождение больного в общей палате, а не в палате реанима-

ции, отсутствие применения эфферентных методов детоксикации.

Таким образом, проведенный анализ показал, что нерациональная консервативная терапия, без учета антибактериальной чувствительности препаратов, запоздалая пункция и дренирование плевральной полости, а также неэффективность их выполнения составили группу наиболее значимых дефектов и ошибок в оказании медицинской помощи больным с острой неспецифической эмпиемой плевры.

Применение системы многофакторного анализа позволило выделить отдельно другие показатели, статистически значимо связанные с неудовлетворительными результатами лечения ОНЭП (табл. 4).

Таким образом, были выявлены статистически значимые факторы неблагоприятного исхода острой эмпиемы плевры:

1. Возраст больных, у которых отмечено неблагоприятное течение заболевания составил в среднем  $67,5 \pm 9,6$  года. Возраст пациентов, с благоприятным исходом –  $48,5 \pm 4,1$  года. Таким образом, в более старшей возрастной группе риск оказался более высоким.

2. Снижение процентного содержания лимфоцитов в крови оказалось достоверно более высоким у больных, которые получили клиническое выздоровление.

3. Риск получения неудовлетворительного результата оказался достоверно связан с длительностью лечения. Продолжительное лечение ( $112 \pm 36$  к/дн) свидетельствовало о тяжести заболевания и достоверно по срокам отличалось от пациентов, у которых заболевание протекало наиболее благоприятно.

4. Частота неблагоприятных исходов была выше (88,2 %) у больных, имевших сопутствующую патологию (сахарный диабет, иммунодефицит, хроническую бронхолегочную патологию, сердечную недостаточность) по сравнению с больными, не имевшими данной патологии в анамнезе (15,7 %).

5. Неблагоприятные исходы лечения ОНЭП наиболее часто встречались, когда больные поступали с тяжелыми осложнениями (флегмона грудной клетки – 1,2 %, печени – 1,2 %, сепсис с метастатическим поражением – 4,5 %, легочным кровотечением – 3 %, тромбоэмболией легочной артерии – 2 %, токсическим миокардитом – 2,4 %).

### ВЫВОДЫ

Анализ выявленных дефектов оказания медицинской помощи больным с острой неспецифической эмпиемой плевры, а также прогностические неблагоприятные факторы течения данного заболевания позволят в перспективе улучшить результаты лечения больных с данной патологией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лаптев А.Н., Крыжановский В.Л., Лаптева И.М. Эмпиема плевры // Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. – Минск, 2005. – № 4. – С. 3–7.

2. Неверов А.Н., Третьяков А.А., Стадников А.А. Микробиологические и морфофункциональные аспекты применения спорбактерина в лечебной

коррекции острой эмпиемы плевры // Вестник ОГУ. – 2006. – Т. 2, № 6. – С. 132–137.

3. Сидоренко С. В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 22–29.

4. Ходош Э.М. От знаний к клиническому мышлению, от парапневмонического плеврита – к гнойному // Здоровье Украины. – 2006. – № 4. – С. 34–39.

5. Cochran J.B., Tecklenburg F.W., Turner R.B. Intrapleural instillation of fibrinolytic agents for treatment of pleural empyema // Pediatr. Crit. Care. Med. – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 39–43.

6. Rahman N.M., Chapman S.J., Davies R.J. Diagnosis and management of infectious pleural effusion // Treat. Respir. Med. – 2006. – Vol. 5, N 5. – P. 295–304.

### Сведения об авторах

**Плеханов Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (Улан-Удэ, ул. Комсомольская 1 б (830122) тел. 283503, 461277, 232360, plehanov.a@mail.ru)

**Цыбиков Еши Нянюевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (Улан-Удэ, ул. Павлова 12, тел. (83012) 230041)

**Варфоломеев Александр Михайлович** – аспирант ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ, ул. Смолина, 24, тел. (830143) 22344)

Н.А. Поздеева, У.В. Пичугина, А.Н. Рудаков

## РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ DX-D FULL LEG FULL SPINE

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Применение системы *DX-D Full Leg Full Spine* относится к современным технологиям рентгенологического исследования, позволяющего получить высокое качество рентгенограммы при минимальной лучевой нагрузке. Система *DX-D Full Leg Full Spine* обеспечивает технологический процесс получения изображений для диагностики ортопедической патологии в положении стоя. Основная функция данной системы – автоматический технологический процесс, позволяющий на основе индивидуальных анатомических особенностей пациента за короткий промежуток времени и с высокой степенью точности подобрать необходимую металлоконструкцию, соответствующую объему оперативного вмешательства. В описанном клиническом наблюдении показано выполнение исследования нижних конечностей на рентгенологическом аппарате *DX-D 300* с использованием системы *DX-D Full Leg Full Spine* с определением укорочения ротационной деформации правой нижней конечности, оценки структуры костей, соотношения суставных поверхностей в тазобедренных и коленных суставах.

**Ключевые слова:** рентгеноборудование, система *DX-D Full Leg Full Spine*, деформация нижних конечностей

## X-RAY DIAGNOSTICS OF PATHOLOGY OF MUSCULOSKELETAL SYSTEM USING DX-D FULL LEG FULL SPINE SYSTEM

Н.А. Поздеева, У.В. Пичугина, А.Н. Рудаков

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Using of the system *DX-D Full Leg Full Spine* is modern technology of X-ray research let to get high quality of X-ray diffraction with minimal radiation exposure. System *DX-D Full Leg Full Spine* provides technological process of imaging for diagnostics of orthopedic pathology while standing. The main function of the system is automatic technological process, which let basing on the individual peculiarities of the patient for short time and with high degree of accuracy to find necessary metalwork appropriate to surgery volume. In this clinical review the examination of lower extremities at X-ray apparatus *DX-D 300* using system *DX-D Full Leg Full Spine* defining shortening of rotational deformation of right lower extremity, evaluation of bone structure, the ratio of the articular surfaces in hip and knee joints is shown.

**Key words:** X-ray equipment, system *DX-D Full Leg Full Spine*, deformity of the lower limbs

### ВВЕДЕНИЕ

Стандартное рентгенологическое исследование является базовым методом лучевой диагностики, но не позволяет объективно оценить анатомическое строение конечностей. До настоящего времени рентгенологическое оборудование не имело дополнительных устройств, с помощью которых можно было достоверно оценить деформацию конечностей, степень укорочения. Пациенты выполняли до 8 и более рентгенограмм, чтобы определить метод оперативного лечения, в связи с чем лучевая нагрузка на пациента резко возрастила.

Использование современных технологий на всех этапах проектирования и реконструкции деформаций опорно-двигательной системы позволяет получить высокого качества рентгенограммы при минимальной лучевой нагрузке.

Единая функциональная система нижних конечностей, адаптированная к вертикальному положению тела человека, предъявляет особые требования к одинаковой длине ног. Распространенность неравной длины ног в популяции делает современную диагностику и коррекцию этого состояния чрезвычайно актуальной [1, 4]. Даже при незначительной разнице (0,5–1,0 см) происходит деформация расположенных выше отделов скелета с формированием сколиотической установки в сторону укорочения [2, 3]. Без коррекции функциональные изменения на определенном этапе становятся фиксированными, необратимыми. Хирург-

ическая коррекция формы и длины конечностей – наиболее сложный вид оперативной помощи, что связано с травматичностью операции, длительными сроками лечения и проблемами, обусловленными использованием внешних фиксаторов. Однако во многих случаях хирургическое лечение остается единственным способом улучшить качество жизни пациента [2].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На клиническом примере показать особенности и преимущества системы *DX-D Full Leg Full Spine*.

Система *DX-D Full Leg Full Spine* (рис. 1) является наиболее чувствительным методом диагностики и обеспечивает технологический процесс получения изображений для диагностики ортопедической патологии в положении стоя. Система *DX-D Full Leg Full Spine* состоит из следующих компонентов: рентгеновской системы *DX-D* с функцией автоматического позиционирования и интегрированным детектором для прямой рентгенографии (DR); рабочей станции NX; стойки *DX Full Leg Full Spine Stand* (тип 6001/100). Основными функциями данной системы являются автоматический технологический процесс. Система *DX-D Full Leg Full Spine* компонует изображения путем совмещения группы кадров, составляющих конечное изображение, в полностью автоматическом режиме с использованием функции автоматического позиционирования рентгеновской системы. Следующая функция – автоматическое совмещение. Совмещение

кадров, формирующих составное изображение системы DX-D Full Leg Full Spine, происходит в автоматическом режиме. Кадры совмещаются по маркерам опорной сетки на панели стойки с коррекцией относительного расположения анатомических структур на основе анализа анатомических данных изображения. С целью обеспечения точности измерений длины предусмотрена калибровка изображений системы DX-D Full Leg Full Spine с применением расчетного коэффициента радиографического увеличения (Estimated Radiographic Magnification Factor – ERMF).

Ортопедическая станция позволяет на основе индивидуальных анатомических особенностей пациента за короткий промежуток времени и с высокой степенью точности подобрать необходимую металлоконструкцию, соответствующую объему оперативного вмешательства и обеспечить качество жизни пациента в послеоперационном периоде.



**Рис. 1.** Рентгеновская система DX-D Full Leg Full Spine.

Работа системы DX-D Full Leg Full Spine описывается в клиническом примере.

Пациент С. 32 лет с диагнозом: приобретенная деформация нижней конечности: ротационная деформация на уровне дистальной трети правого бедра 45°, проксимальной трети правой большеберцовой кости 45°. Укорочение правой нижней конечности 6,0 см (2,0 см бедро, 4,0 см голень).

Пациент обратился в клинику с жалобами на наружную ротацию правой нижней конечности, укорочение правой нижней конечности и хромоту, ограничение движений в правом голеностопном суставе. Считает себя больным с детства, после правостороннего гемипареза родители отмечали отставание в росте правой нижней конечности и деформацию правой голени. За лечением не обращались. Самостоятельно стал передвигаться в пятилетнем возрасте. Обратился в поликлинику ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН в возрасте 33 года. Рекомендовано оперативное лечение.

При объективном исследовании – пациент активно передвигается без средств дополнительной опоры, хромает на правую нижнюю конечность. Ротационная деформация правого бедра в положении наружной ротации 45°, ротационная деформация правой

голени и стопы в наружной ротации 45°. Отмечается гипотрофия правой нижней конечности: бедра на протяжении (-1,0 см), голени: проксимальной трети на (-5,5 см), средней трети на (-3,0 см), дистальной трети на (-2,5 см). Длина нижних конечностей относительная справа 81,0 см, слева 87,0 см; абсолютная длина бедра 76,0 см справа, 82,0 см слева; абсолютная длина голени справа – 33,0 см, слева – 37,0 см.

Объем движений в тазобедренных суставах пассивно: сгибание/разгибание: справа -100°/0/0; слева -120°/0/0; отведение/приведение: справа -45°/0/10°; слева -45°/0/0; наружная/внутренняя ротация: справа -10°/0/5°; слева -10°/0/5°.

Объем движений в тазобедренных суставах активно: сгибание/разгибание справа -100°/0/0; слева -100°/0/0; отведение/приведение: справа -35°/0/5°; слева -35°/0/0; наружная/внутренняя ротация одинакова -5°/0/5°.

Движения в коленных суставах: разгибание/сгибание справа -0/0/150°, слева -10°/0/150°. Движения в голеностопных суставах: сгибание/разгибание справа -80°/0/0, слева -30°/0/50°.

При поступлении пациенту выполнено исследование нижних конечностей на рентгенологическом аппарате DX-D 300 с использованием системы DX-D Full Leg Full Spine: Определяется укорочение правой нижней конечности до 6,0 см (бедра до 2,0 см, голени до 4,0 см). Структура костей не изменена. В тазобедренных и коленных суставах суставные поверхности конгруэнтны, рентгеновские суставные щели сохранены. Выявляется ротационная деформации правой нижней конечности кнаружи (рис. 2).



**Рис. 2.** Рентгенограмма нижних конечностей с использованием системы DX-D Full Leg Full Spine до оперативного лечения.

Применение аппарата оригинальной конструкции Орто-СУВ, работающего на основе компьютерной навигации, позволяет оптимизировать лечение деформаций длинных трубчатых костей [2]. При помощи программы Орто-СУВ произведено планирование коррекции деформации правой нижней конечности.



**Рис. 3.** Рентгенограмма нижних конечностей с использованием системы DX-D Full Leg Full Spine на этапе восстановления длины правого бедра аппаратом ОРТО-СУВ с гиперкоррекцией (на последующую «усадку» регенерата).

Пациенту выполнено оперативное лечение: «Реконструкция правой нижней конечности с использо-

ванием чрескостного аппарата на основе компьютерной навигации: наложение аппарата Орто-СУВ, кортикотомия с остеоклазией правой бедренной кости на уровне дистальной трети диафиза».

На 5-е сутки после операции начато исправление деформации согласно расчетам программы ОРТО-СУВ, которое выполнялось в течении 18 суток. В результате ротационная деформация бедра устранена, длина сегмента увеличена на 1,3 см. Восстановление длины правого бедра продолжено для гиперкоррекции (на последующую «усадку» регенерата) согласно расчетам программы ОРТО-СУВ (рис. 3).

После устранения укорочения правой нижней конечности, аппарат ОРТО-СУВ демонтирован, аппарат внешней фиксации переведен в режим фиксации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение системы DX-D Full Leg Full Spine позволяет получить диагностическое изображение всей конечности(ей) за одну экспозицию и существенно снизить лучевую нагрузку на пациента. Ортопедическая станция позволяет на основе индивидуальных анатомических особенностей подобрать металлоконструкцию и наилучшим образом обеспечить качество жизни пациента. Использование аппарата и программы Орто-СУВ позволяет планировать коррекцию и оптимизировать лечение пациентов с деформацией длинных трубчатых костей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев А.А. Коррекция формы и длины нижних конечностей в реконструктивной и эстетической хирургии нижних конечностей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 45 с.
2. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – Спб.: ООО «MOPCAP AB», 2005. – 544 с.
3. Шевцов В.И., Попков А.В. Оперативное удлинение нижних конечностей. – М.: Медицина, 1998. – 192 с.
4. Paley D. Principles of deformity correction. – Berlin: Springer – Verlag, 2002.

### Сведения об авторах

**Поздеева Надежда Алексеевна** – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Пичугина Ульяна Владимировна** – кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Рудаков Алексей Николаевич** – врач травматолог-ортопед травматологического отделения ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

И.В. Попов, Д.Н. Корнилов

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КИСТИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ СУХОЖИЛИЙ СГИБАТЕЛЕЙ НА УРОВНЕ ФИБРОЗНО-КОСТНЫХ КАНАЛОВ

ГБУЗ Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница (Иркутск)

До настоящего времени остается не разрешенной проблема восстановления функции поврежденных сухожилий сгибателей пальцев кисти. А.М. Волкова справедливо отмечает, что, пожалуй, ни в одном разделе хирургии не встречается столько разочарований неудовлетворительными результатами, как в хирургии сухожилий сгибателей кисти. Функциональный результат лечения во многом определяется:

- 1) уровнем повреждения;
- 2) способом наложения шва;
- 3) используемым швовым материалом.

Учитывается возраст пациента, характер раны, наличие сочетанных повреждений. Активная роль кисти в деятельности человека определяет высокую частоту травм этого сегмента. Наиболее часто травматизации подвергается 1–2 зона, в связи с непроизвольной защитной реакцией в момент получения травмы. Безусловно, наиболее трудным является восстановление сухожилий сгибателей на уровне костно-фиброзных каналов. В данной работе представлен анализ отдаленных результатов лечения пациентов, оперированных в микрохирургическом отделении по поводу травм сухожильного аппарата кисти в указанной области. На основании полученных данных определены оптимальные и перспективные направления для совершенствования хирургической техники и улучшения результатов лечения.

**Ключевые слова:** хирургия кисти, сложные анатомические зоны кисти, шов сухожилия, повреждение сухожилий сгибателей

## THE EVALUATION OF FUNCTIONAL STATE OF A HAND AFTER SURGICAL RESTORATION OF THE FLEXOR TENDONS AT THE FIBRO-OSSEOUS CANALS

I.V. Popov, D.N. Kornilov

Irkutsk State Clinical Hospital, Irkutsk

Till these days the problem of restoration of the function of damaged flexor tendons of fingers is unsolved. A.M. Volkova consider that none of the surgical department has so many disappointments of unsatisfactory results as in surgery of wrist flexor. Functional result of treatment is defined by:

- 1) the level of damage;
- 2) means suture;
- 3) suture material.

Active role of a hand in human activity defines high frequency of damages of this segment. More often 1–2 zone subjected to trauma, it is connected with involuntary defensive reaction at the moment of trauma. The most difficult is to restore flexor tendons at the level of bone and fibrous channels.

In this work the analysis of further results of treatment of patients had surgery of tendon unit in the department of microsurgery is given.

On the basis of the findings optimal and promising areas for surgery technics and results of treatment improving are defined.

**Key words:** surgery of a hand, difficult anatomical zones of hand, suture tendon, damage to the flexor tendons

На базе микрохирургического отделения ГБУЗ ИОКБ проведено обследование 150 больных, находившихся на лечении в период с 2005 по 2012 гг., с травмами сухожилий сгибателей в сложных анатомических зонах. Всем пациентам выполнен шов сухожилий способами Розова или Кюнео в комбинации с обививным адаптирующим швом, а также проведено восстановительное послеоперационное лечение согласно принятым протоколам. Не включались в это число пациенты с частичным повреждением сухожилий и изолированным повреждением поверхностных сгибателей пальцев, так как исход таких травм, как правило, бывает хорошим даже без хирургического вмешательства на сухожилиях, а так же больные с застарелыми повреждениями сухожилий, по поводу которых выполнялась сухожильная пластика.

В послеоперационном периоде в изучаемой группе пациентов применялся метод полной 3-недельной иммобилизации.

По возрасту, характеру повреждений, фоновым заболеваниям, количеству сочетанных повреждений пациенты идентичны по своему составу.

Возраст обследованных пациентов находится в диапазоне от 16 до 60 лет. Мужчин – 98, женщин – 52.

Пациенты распределены на возрастные группы, количественное соотношение представлено на рисунке 1.

Также немаловажное значение отводится и характеру травмы, так как от этого зависит и объем повреждения. Распределение по характеру раны представлено на рисунке 2.

Все повреждения кисти распределены по уровню на 5 зон, согласно общепринятой классификации С. Verdan [3, 8, 28, 29], изображенной на рисунке 3.

Активная роль кисти в деятельности человека определяет высокую частоту травм этого сегмента. Наиболее часто травматизации подвергается 1–2 зона, в связи с непроизвольной защитной реакцией

цией в момент получения травмы [7, 9, 16, 17]. Этот уровень и явился объектом нашего изучения.

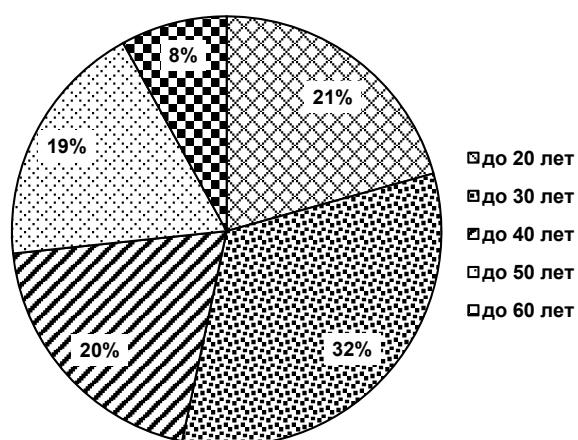


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту.

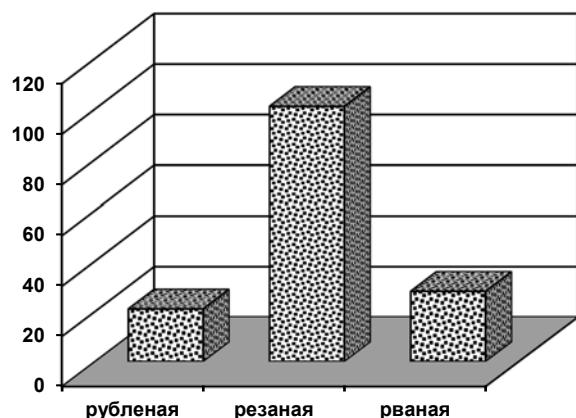


Рис. 2. Распределение пациентов по характеру травмы.

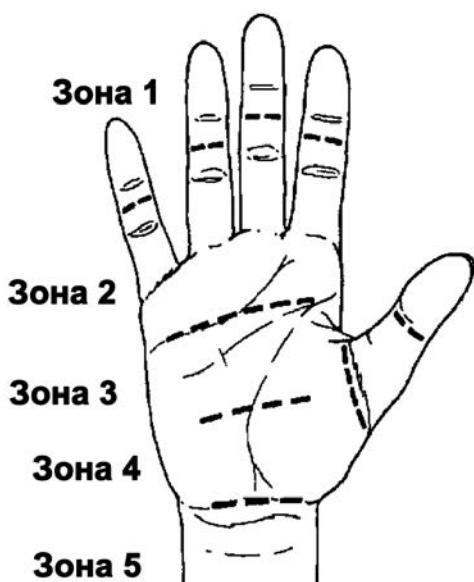


Рис. 3. Зоны повреждения кисти.

В 1 зоне в костно-фиброзном канале проходит только сухожилие глубокого сгибателя, поэтому его повреждение всегда изолированное. Сухожилие име-

ет небольшую амплитуду движения, центральный конец часто удерживается *mesotenon* и может быть легко извлечено без значительного расширения зоны повреждения. Все эти факторы определяют хорошие результаты наложения первичного сухожильного шва. Наиболее часто применяют чрескостный удалаемый шов сухожилия. Возможно использование погружных швов [24, 27]. На протяжении 2 зоны происходит перекрест сухожилий поверхностного и глубокого сгибателей пальцев, сухожилия плотно прилегают друг к другу, имеют большую амплитуду движений. Результаты шва сухожилия часто неудовлетворительны вследствие рубцовых сращений между скользящими поверхностями [20, 21, 23]. Данная зона получила название критической или «ничейной». Вследствие узости костно-фиброзных каналов не всегда возможен шов обоих сухожилий, в ряде случаев необходимо иссечение сухожилия поверхностного сгибателя пальца и наложение шва только на сухожилие глубокого сгибателя. В большинстве случаев это позволяет избежать контрактур пальцев и существенно не влияет на функцию сгибания. Распределение больных и поврежденных пальцев по зонам отображено на рисунке 4.

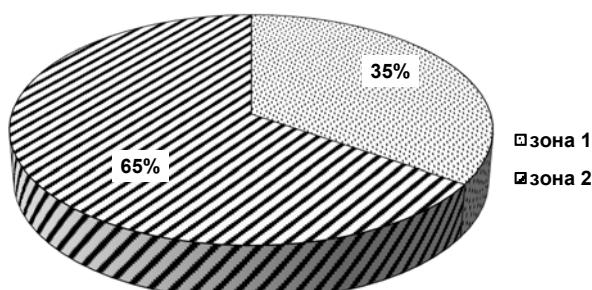


Рис. 4. Уровень повреждения.

#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Существенным недостатком методологии хирургии кисти вообще и травм сухожилий сгибателей в частности является отсутствие общепринятой оценки функции поврежденного сегмента после лечения. В разные годы разработано и предложено более 30 методов оценки результатов шва сухожилий сгибателей пальцев кисти [10, 12, 25, 26, 31].

В нашем исследовании применены наиболее распространенные и используемые, а также всесторонне оценивающие результат лечения способы оценки, такие как:

- В.И. Розов (1936),
- J.H. Boyes (1950),
- W.L. White (1956),
- K. Tsuge (1977),
- H.E. Kleinert (1973),
- D. Buck-Gramko (1976),
- J.W. Strickland (1987),
- Американское Общество Хирургии Кисти (1983) W. Littler (2001).

Оценка результата лечения по методике В.И. Розова, выражается в баллах:

**5** – полное восстановление функции сгибателя пальца.

**4** – полное сгибание в ПМФС, небольшое ограничение сгибания в ДМФС, небольшая сгибательная контрактура. При сгибании палец почти касается ладони.

**3** – удовлетворительное активное сгибание в ПМФС, неподвижный ДМФС. При сгибании палец несколько не доходит до ладони.

**2** – активная подвижность в межфаланговых суставах отсутствует, умеренная сгибательная контрактура в функционально-выгодном положении.

**1** – палец находится в том же положении, что и до операции.

Оценка по методике J.H. Boyes (1950) – определяется по расстоянию от кончика пальца до дистальной ладонной складки: 1/2 дюйма – отлично, 1 дюйм – хорошо, 1½ дюйма – удовлетворительно, больше 11/2 дюйма – плохо.

Оценка по методу W.L. White (1956) учитывает 3 критерия – общий объем сгибания в градусах в 3-х суставах пальца (200 – отлично, 180 – хорошо, 150 – удовлетворительно, меньше – плохо), дефицит разгибания пальца в градусах (0 – отлично, 30 – хорошо, 40 – удовлетворительно, больше – плохо) и расстояние от кончика пальца до дистальной ладонной складки (1/2 дюйма – отлично, 1 дюйм – хорошо, 1 1/2 дюйма – удовлетворительно, больше 1 1/2 дюйма – плохо).

Методика K. Tsuge с соавт. (1977) [38] учитывает два показателя. TPD – tip palmar distance (расстояние от кончика пальца до ладони), TAM – total active motion (общий объем активных движений). Отлично: TPD < 1 см, TAM > 200 градусов. Хорошо: TPD < 2 см, TAM > 180 градусов. Удовлетворительно: TPD < 4 см, TAM > 150 градусов. Плохо: TPD > 4 см, TAM < 150 градусов.

Методика H.E. Kleinert с соавт. (1973) учитывает TPD в сантиметрах и дефицит разгибания в градусах.

Отлично: TPD < 1 см, дефицит разгибания < 15 градусов.

Хорошо: TPD < 1,5 см, дефицит разгибания < 30 градусов. Удовлетворительно: TPD < 3 см, дефицит разгибания < 50 градусов. Плохо: TPD > 3 см, дефицит разгибания > 50 градусов.

Согласно методу Американского общества хирургии кисти измеряется общий объем активных движений во всех суставах пальца в градусах, сравнивали его со здоровым пальцем и выражали это соотношение в процентах. Отличный результат – нормальный объем движений, хороший – больше 75 %, удовлетворительный – больше 50 %, плохой – меньше 50 %.

Также немаловажным является определение зоны повреждения сухожилия [14, 33].

Однако, способы, в которых использовалось несколько критериев оценки (Розов В.И., White W.L., Kleinert H., Tsuge K.), в большинстве случаев не дали однозначного ответа. Поскольку по одному из критериев результат лечения можно отнести к отличному, по другому к удовлетворительному [5, 13]. Системы, использующие один критерий (Boyes J.H., Strickland J.W., Американское общество хирургии кисти, 1980), дают наиболее конкретную оценку

результата лечения. Однако сами оценки оказались весьма пестрыми даже у одного и того же больного – от «отлично» до «удовлетворительно» [15]. Самым строгим способом оценки результатов лечения был способ Американского общества хирургии кисти (1980), наиболее лояльными – системы J.W. Littler (2001), J.H. Boyes (1950) и D. Buck-Gramcko (1976). По мнению большинства авторов наиболее оптимальной системой оценки является способ предложенный J.W. Strickland в 1987 году. Данная методика наиболее приемлема в плане объема и качества оценки [19, 22, 29]. В отличие от методик D. Buck-Gramko (1976), Американского общества хирургии кисти (1983), J.W. Littler (2001), полученные измерения, сразу же дают конкретную оценку без дополнительных сложных вычислений. Наличие одного критерия (общий объем активных движений) дает строго определенную оценку, что делает невозможной ситуацию, когда по одному из критериев результат может быть оценен как хороший, а по другому как плохой [4, 6]. Такое противоречие имеет место при использовании других методик. Исключение из измерений объема движений в пястно-фаланговом суставе повышает объективность исследования.

Оценка отдаленных результатов восстановительных операций на сухожилиях сгибателей пальцев кисти нами осуществлялась не ранее, чем через год после вмешательства.

Для удобства анализа работы с пациентами, на каждого обследуемого заводилась статистическая карта.

Результаты лечения были проанализированы с учетом различных факторов [2, 3, 11, 13]:

- 1) уровня повреждений;
- 2) возраста пациентов;
- 3) характера раны;
- 4) наличия сочетанных повреждений.

Зависимость исходов лечения от возраста ( $n = 150$ ). Как видно из таблицы 1, наибольшее количество отличных и хороших результатов получено среди пациентов в возрасте от 0 до 20 лет, в возрасте от 21 до 30 лет – 53,16 %, в возрасте от 31 до 40 лет – 46,66 %, в возрасте от 41 до 50 лет – 42,8 %, старше 50 лет – 33,33 %. Наихудшие результаты получены у пациентов старше 50 лет.

Зависимость результата лечения от характера травмы представлена в таблице 2 ( $n = 150$ ).

Проведенный анализ, отраженный в таблице 2, показал: больше всего отличных и хороших результатов получено у больных с резаными ранами – 87,12 %. У больных с рублеными ранами таких результатов 76,18 %, с рваными ранами – 60,71 %. Наихудшие результаты получены при получении рваных ран, что обусловлено тяжестью травмы и большими разрушениями самого сухожилия и окружающих тканей.

Зависимость результата лечения от уровня повреждения отображена в таблице 3 ( $n = 150$ ).

Отличные и хорошие результаты в зоне 1 составили – 69,04 %, в зоне 2 – 44,43 %.

Таким образом, проведенный анализ результатов комплексного хирургического лечения повреждений

Таблица 1

## Оценка результатов лечения

Возраст пациентов в годах	Кол-во больных	Оценка результатов лечения по J.W. Strickland (1987)			
		отлично	хорошо	удов.	плохо
0–20	31	18 (58,06 %)	9 (29,03 %)	4 (12,90)	—
21–30	49	26 (53,16 %)	17 (34,6 %)	6 (12,24 %)	—
31–40	30	14 (46,66 %)	10 (33,33 %)	6 (20,0 %)	—
41–50	28	12 (42,8 %)	8 (28,15)	5 (17,85 %)	3 (10,7 %)
51–60	12	4 (33,33 %)	3 (25,0 %)	4 (33,3 %)	1 (8,33 %)
<b>Итого</b>	<b>150 (100 %)</b>	<b>74 (49,3 %)</b>	<b>47 (31,3 %)</b>	<b>25 (16,6 %)</b>	<b>3 (2 %)</b>

Таблица 2

## Зависимость результата лечения от характера травмы

Характер полученной травмы	Кол-во пациентов	Оценка результатов лечения по J.W. Strickland (1987)			
		отлично	хорошо	удов.	плохо
резаная	101	67 (66,33 %)	21 (20,79 %)	13 (12,87 %)	—
рубленая	21	9 (42,85 %)	7 (33,33 %)	5 (23,8 %)	—
рваная	28	9 (32,14 %)	8 (28,57 %)	6 (21,42 %)	5 (17,85 %)
<b>Итого</b>	<b>150 (100 %)</b>	<b>85 (56,66 %)</b>	<b>36 (24 %)</b>	<b>24 (16 %)</b>	<b>5 (9,33 %)</b>

Таблица 3

## Зависимость результата лечения от уровня повреждения

Зона повреждения	Кол-во больных	Оценка результатов лечения по J.W. Strickland (1987)			
		отлично	хорошо	удов.	плохо
Зона 1	42	12 (28,57 %)	17 (40,47 %)	8 (19,04 %)	5 (11,9 %)
Зона 2	108	20 (18,51 %)	28 (25,92 %)	34 (31,48 %)	26 (23,14 %)
<b>Итого</b>	<b>150 (100 %)</b>	<b>32 (21,33 %)</b>	<b>45 (30 %)</b>	<b>42 (28 %)</b>	<b>31 (20,66 %)</b>

сухожилий сгибателей пальцев кисти показывает, что ближайшие и отдаленные результаты зависят от многих причин: уровня и характера повреждения, анатомических особенностей строения разных пальцев, возраста больного. При прочих равных условиях определяющим фактором ближайших и отдаленных результатов лечения являются техника самого оперативного вмешательства и способ по-слеоперационного ведения больных. В настоящее время отсутствует единый подход к хирургическому лечению повреждений сухожильного аппарата кисти. Несмотря на множество методик на сегодняшний день отдаленные результаты в полной мере не могут удовлетворить хирургическое сообщество, что несомненно требует поиска иных подходов к лечению повреждений сухожильного аппарата на уровне костно-фиброзных каналов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Байтингер В.Ф. Клиническая анатомия «Ничейной зоны» // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2010. – № 2. – С. 18–26.
- Белоусов А.Е., Губочкин Н.Г. Микрохирургическая техника и методики разработки движений при первичном шве сухожилий глубоких сгибателей в «ничейной» зоне кисти // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1983. – № 9. – С. 34–37.
- Белоусов А.Е., Ткаченко С.С. Микрохирургия в травматологии. – Л.: Медицина, 1988. – 224 с.
- Берснев В. П. Хирургическая тактика при повторных операциях у больных с последствиями сочетанных повреждений нервов и сухожилий // Неврологический вестник: журнал. им. В.М. Бехтерева. – 2007. – Т. XXXIX, № 2. – С. 63–65.
- Бояршинов М.А. Первично-отсроченный шов сухожилий сгибателей пальцев кисти с применением микрохирургической техники // VII Съезд травматологов-ортопедов России: матер. – Новосибирск, 2002. – Т. II. – С. 34–35.
- Бурых М.П. Общие основы хирургических операций. – Рн/Д.: Феникс, 1999. – 544 с.
- Ванцян Н.Э. Первичная хирургическая обработка сочетанных повреждений кисти и пальцев с использованием микрохирургической техники: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1979. – 23 с.
- Голубев И.О. Хирургический взгляд на анатомию сухожилий сгибателей пальцев кисти // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии: научно-практический журнал. – 2008. – № 3. – С. 14–19.
- Датиашвили Р.О. Реплантация конечностей. – М.: Медицина. – 1991. – 240 с.
- Джанелидзе Ю.Ю. Восстановление сгибателей пальцев руки по способу Sterling // Вестник хирургии

- и пограничных состояний. – 1930. – Т. 19, Кн. 56–57. – С. 39–53.
11. Дрюк Н.Н., Гайнович В.И., Страфун С.С. Лечение и реабилитация больных с застарелым повреждением сухожилий сгибателей пальцев кисти в критической зоне // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1996. – № 2. – С. 31–36.
  12. Золотов А.С. Первичный шов сухожилий сгибателей пальцев кисти в разных анатомических зонах // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 2. – С. 19–25.
  13. Казарезов М.В., Бауэр И.В., Королева А.М. Травматология, ортопедия и восстановительная хирургия. – Новосибирск, 2001. – 288 с.
  14. Кондакова А.П., Жила Н.Г., Бояршинов М.А. Сравнительная характеристика прочности различных видов сухожильных швов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 52–54.
  15. Лапин В.В. Сравнения некоторых способов оценки восстановления повреждений сухожилий сгибателей пальцев кисти // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 6. – С. 68–71.
  16. Овчинников Д.В., Питетин Ю.И., Целищев А.И. Повреждения сухожилий пальцев кисти в практике дневного хирургического стационара // Амбулаторная хирургия. – 2012. – № 1. – С. 19–22.
  17. Полозов Р.Н. Микрохирургическое лечение повреждений сухожилий сгибателей пальцев кисти у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 19 с.
  18. Розов В.И. Повреждения сухожилий кисти и пальцев и их лечение. – М.: Медгиз, 1952. – 192 с.
  19. Сакс Л.А. Микрохирургия в оперативном лечении повреждений сухожилий глубоких сгибателей пальцев и нервов кисти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 29 с.
  20. Семенов Г.М., Петришин В.Л., Ковшова М.В. Хирургический шов. – СПб.: Питер, 2001. – 256 с.
  21. Федосеев А.В., Мотин А.П., Лапин В.В. Шов и шовный материал в хирургии сухожилий пальцев кисти // Вестник хирургии им. И.И. Грекова: научно-практический журнал. – 2006. – № 2. – С. 48–52.
  22. Фомичев И.Г., Илюшенов В.И., Гюнтер В.Э., Илюшенов А.В. Оперативная пластика шовным материалом с памятью формы сухожильного аппарата // VII Съезд травматологов-ортопедов России: матер. – Новосибирск, 2002. – Т. I. – С. 491–492.
  23. Черенок Е.П., Крыжановский Я.И. Реабилитация больных после восстановительных операций при повреждении сухожилий сгибателей пальцев кисти // Травма. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 168–172.
  24. Шугаров Н.А., Лапин В.В. Лечение свежих изолированных повреждений сухожилий глубокого сгибателя пальцев кисти // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1986. – № 5. – С. 6–9.
  25. Bohler J., Hintringer W., Leixnering M., Bohler A. Kurs fur die Chirurgia dder Hand, Praparierskriptum. – Wien, 2001. – P. 61.
  26. Kleinert H.E., Kutz J.E., Ashbell T.S., Martinez E. Primary repair of lacerated flexor tendons in no-man's land (abstract) // J. Bone and Joint Surg. – 1967. – Vol. 49A. – P. 577.
  27. Leddy J.P. Flexor Tendon – Acute Injuries // Operative Hand Surgery / Ed. D. P Green. – 3rd ed. – Churchill Livingstone, 1993. – P. 1823–1851.
  28. Stainberg D.R. Acute Flexor Tendon Injuries // Orthop. Clin. North Am. – 1992. – Vol. 23, N 1. – P. 125–140.
  29. Strickland J.W. Flexor tendon injuries: I. Foundation of Treatment // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 1995. – Vol. 3, N 1. – P. 44–54.
  30. Strickland J.W. Flexor Tendon Repair – Indiana Method // The Indiana Hand Center Newsletter. – 1993. – Vol. 1, Issue 1, Spring. – P. 1–19.
  31. Tsuge K., Ikuta Y., Matsuishi Y. Intra-tendinous Tendon Suture in the Hand // Hand. – 1975. – Vol. 7, N 3. – P. 250–255.
  32. Tsuge K., Ikuta Y., Matsuishi Y. Repair of flexor tendons by intratendinous tendon suture // J. Hand. – 1977. – Vol. 2, N 6. – P. 436–440.
  33. Wang B., Tang J. B Increased Suture Embedment in Tendons: an Effective Method to Improve Repair Strength // J. Hand Surg. – 2002. – Vol. 27 B, N 4. – P. 333–336.

#### Сведения об авторах

**Попов Иван Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий микрохирургическим отделением ГБУЗ ИОКБ (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100. Тел. (3952) 40-79-46)

**Корнилов Денис Николаевич** – врач-хирург микрохирургического отделения ГБУЗ ИОКБ (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, denis\_isi@mail.ru)

Е.С. Свердлова, Т.В. Дианова, С.И. Кулинич

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У БЕРЕМЕННЫХ

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России (Иркутск)

Цель работы – определение факторов, способствующих развитию ЦИН и РШМ при беременности, и оценка влияния ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии эпителия шейки матки во время беременности. Обследовано 1146 беременных на различных сроках гестации, среди которых 124 ВИЧ-инфицированных. В группу контроля включены 146 беременных без ВИЧ. Обследование включало: осмотр, кольпоскопию, PAP-тест, ПЦР на ВПЧ и хламидии, диагностика активности ВИЧ: ИФА; иммунный блоттинг, ПЦР, VIRAL LOAD, определение численности CD4+ и CD8+. Наличие ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных является ведущим фактором риска развития дисплазии цервикального эпителия независимо от срока гестации. Дисплазии могут быть заподозрены при кольпоскопическом осмотре. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск РШМ при сохранении данной беременности. Необходимо назначить АРВТ при выявлении ЦИН 2–3 степени. При ЦИН 3 во время беременности целесообразно плановое кесарево сечение как способ предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

**Ключевые слова:** беременность, ВПЧ, РШМ, ВИЧ

### CURRENT APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF CERVICAL DISEASE IN PREGNANT

E.S. Sverdlova, T.V. Dianova, S.I. Kulinich

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Irkutsk

The purpose of the article is to determine the factors contributing to the development of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer during pregnancy, and the assessment of the impact of HIV infection on the progression of dysplasia of the cervix during pregnancy. 1146 pregnant women at various stages of gestation, including in 124 HIV-positive were examined. The control group included 146 pregnant women without HIV. The survey included: examination, colposcopy, PAP test, PCR for HPV and Chlamydia, HIV diagnosis activity: ELISA, immune blotting, PCR, VIRAL LOAD, identification numbers of CD4+ and CD8+. The presence of HPV in HIV-positive pregnant women is the leading risk factor for cervical dysplasia epithelium regardless of gestational age. Dysplasia may be suspected at colposcopy examination. The final diagnosis is stated morphologically. HIV in combination with CIN detected in the early stage of pregnancy, it is important to determine the risk of cervical cancer, while maintaining the pregnancy. You must assign the ART in detecting cervical intraepithelial neoplasia of 2–3 grade. When CIN 3 during pregnancy is appropriate elective caesarean section, as a way to prevent the development of cervical cancer after the birth, along with a reduced likelihood of intrapartum transmission of HIV.

**Key words:** pregnancy, HPV, cervical cancer, HIV

Актуальность изучения патологических состояний шейки матки при беременности не вызывает сомнения. Цервициты, выявленные у беременных, повышают риск инфицирования амниона, хориона, околоплодных вод и плода, а также повышают риск преждевременного прерывания беременности [1]. Для матери не менее значимой проблемой может явиться дисплазия и рак шейки матки (РШМ), которые могут клинически манифестирувать в любом сроке беременности [2]. Частота выявления рака шейки матки при беременности колеблется от 1 на 2000 до 1 на 5000, преинвазивная карцинома встречается значительно чаще – 1 случай на 770 беременных [7]. На протяжении последних 50 лет в литературе имеются сообщения о 4699 больных, у которых рак шейки матки был выявлен во время беременности или в течение 12 мес. после родов или абортов. Особую группу риска составляют беременные женщины, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В настоящее время рак шейки матки занимает первое место среди причин летальности у ВИЧ-позитивных женщин [4, 6, 8, 11]. Беременность у ВИЧ-инфицированных сопровождается дополнительными проблемами, связанными с иммунодефицитом, что, в свою очередь, способствует стремительному развитию патологических изменений цервикального эпителия [3, 8, 10]. В мире ежегодно беременность наступает примерно у 1 500 000 ВИЧ-инфицированных женщин [12]. В России зарегистрировано более 80 тыс. ВИЧ-инфицированных женщин, около 85 % из которых находятся в фертильном возрасте [5]. За последние 5 лет количество беременностей и родов у данной категории женщин возросло почти в 25 раз [9].

По данным Госкомстата в г. Иркутске на 2011 год зарегистрировано 28 341 ВИЧ-позитивных, из них 15 200 – женщины репродуктивного возраста, среди которых беременность наступила у 2 800, вынашивали беременность 1 512 (54 %) женщин. Инфицированность вирусом папилломы человека (ВПЧ) составила 64 % (968). Дисплазии цервикального эпителия диагностированы у 529 (35 %) беременных. Преинвазивный рак шейки матки при беременности выявлен у 27 (5 %). Активная роль иммунной системы в канцерогенезе РШМ подтверждается тем, что больные с иммуносупрессивными состояниями, в частности, ВИЧ-инфицированные, значительно чаще имеют

ВПЧ-ассоциированные дисплазии, приводящие к раку шейки матки. Частота РШМ в этой группе пациентов в 12 раз выше, чем в популяции, причем РШМ развивается у больных в сроки от 6 месяцев до 2 лет [8]. ВИЧ-инфекция является моделью ВПЧ-проявлений при дефектном иммунном состоянии. Выявление дисплазий цервикального эпителия во время гестации, в т.ч. у ВИЧ-позитивных женщин, разработка тактики ведения беременных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) представляет большой научный и практический интерес.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы, способствующие развитию ЦИН и РШМ при беременности, и оценить влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии эпителия шейки матки во время беременности.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В специализированном кабинете патологии шейки матки на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО г. Иркутска в период с 2009 по 2012 гг. после подписания добровольного информированного согласия консультированы 1146 беременных в возрасте 20–35 лет на различных сроках гестации, среди которых 124 ВИЧ-инфицированных. В дальнейшем в группу контроля были включены 146 беременных с патологией шейки матки без ВИЧ. Всем пациенткам проводилось обследование, которое включало: общий осмотр, расширенную кольпоскопию на цифровом видеокольпоскопе SENSITEC SLC-2006, исследование цервикальных мазков на флору и атипические клетки (РАР-тест), использовались бактериологические и бактериоскопические методы диагностики инфекций, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (выявление ВПЧ и хламидий). При положительном ВПЧ-скрининге проводилось генотипирование и количественный ВПЧ-тест «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» производства ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. При подозрении на тяжелую дисплазию цервикального эпителия (густой непрозрачный уксусно-белый эпителий, атипические сосуды или их инверсия: аномальный эпителий 2 степени) независимо от срока беременности и при наличии аномального эпителия 1 степени в сроке 16–18 недель проводилось гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки. Лабораторная диагностика ВИЧ включала в себя серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА); иммунный блоттинг (верификация антител к различным вирусным белкам); методы качественного определения РНК ВИЧ: ПЦР; методы количественного определения РНК ВИЧ: VIRAL LOAD («вирусная нагрузка»); экспресс-диагностику ВИЧ-инфекции (тест-полоски): Serodia HIV-1/2, Fujirebic Inc.; иммунологические методы: определение численности популяций CD4+ (T-хелперы) и CD8+ (T-супрессоры) лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс). Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ при беременности проводилась препаратаами: Никавир, Эпивир, Калетра и назначалась с 14 недель. Осмотры проводились каждый триместр беременности и через 2, 6, 9, и 12 месяцев после родов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью вариационной статистики с вычислением средних величин ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ), квадратичного отклонения, выборочной дисперсии, вариабельности. Показатель достоверности различий ( $p$ ) определен по таблице Стьюдента – Фишера. При сравнении показателей по группам достоверность различий вычисляли с использованием непараметрических критериев статистической оценки, в выборках небольшого объема  $n \leq 30$  – критерий Вилькоксона – Манна – Уитни, доверительные вероятности и доверительные пределы генеральной средней. Использовались общепринятые уровни значимости:  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ . При  $p < 0,05$  вероятность безошибочного прогноза соответствовала 95 %, при  $p < 0,01$  – 99 %.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 1146 беременных женщин у 754 (65,8 %) были выявлены хронические воспалительные процессы шейки матки. У каждой десятой беременной был обнаружен цервикальный полип. Каждая пятая беременная имела клиническую форму проявления ВПЧ в виде экзофитных кондилом экзоцервикса. 63 (5,5 %) беременные имели цитологические признаки ЦИН 1, а у 80 (6,97 %) ЦИН 2–3 подтверждена гистологически. Признаны здоровыми по состоянию шейки матки только 118 (10,3 %) беременных. Данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1**  
**Заболевания шейки матки у беременных женщин**

	Количество	%
беременные всего	1146	–
хр. цервицит	754	65,8
дисплазия 1 ст.	63	5,5
дисплазия 2 ст.	78	6,8
дисплазия 3 ст. рак на месте	3	0,26
кисты шейки	16	1,4
кондиломы шейки	220	19,2
полип цервикального канала	118	10,3
дeцидуоз	55	4,8
здорова	118	10,3

Методом случайной выборки из 1146 в контрольную группу выделены 146 беременных с заболеваниями шейки матки. Основную группу составили 124 ВИЧ-инфицированные беременные.

В основной группе диагноз ВИЧ-инфекции был установлен до беременности у 112 (90,3 %) при беременности – у 12 (9,7 %). В женской консультации наблюдались все пациентки, 98 (79 %) из них встали на учет по беременности до 12 недель. Первые роды ожидали 86 (69,3 %) пациенток, половой путь передачи ВИЧ имел место у 107 (86,2 %) женщин. Из 146 беременных группы контроля в женской консультации наблюдались все пациентки, 136 (93 %) из них встали на учет по беременности до 12 недель, первородящими были 98 (67,1 %). Таким образом,

группа контроля была подобрана равнозначной по срокам постановки на учет и паритету.

При анализе анамнестических данных беременных обеих групп оценены факторы риска заболеваний шейки матки. При этом у 33 (27 %) ВИЧ-инфицированных отмечена большая частота раннего (до 16 лет) начала половой жизни и у 61 (49 %) активного курения по сравнению с ВИЧ-отрицательными – 25 (17,0 %) и 28 (19,0 %) соответственно ( $p < 0,01$ ).

У пациенток обеих групп отмечалась высокая частота половых инфекций (89,6 %). Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе чаще отмечались у пациенток с заболеваниями шейки матки и ВИЧ (45 (36,3 %)), чем в контрольной группе (36 (24,7 %)) ( $p < 0,01$ ).

Известно, что до беременности 61 (49 %) женщины из основной группы и 62 (42 %) из контрольной имели изменения шейки матки. Из них лечение до наступления настоящей беременности в основной группе проведено 14 (23 %) женщинам, тогда как в группе контроля – 48 (78 %). До настоящей беременности 79 (63,7 %) ВИЧ-инфицированных женщин наблюдались в центре анти-СПИД, не посещая гинеколога.

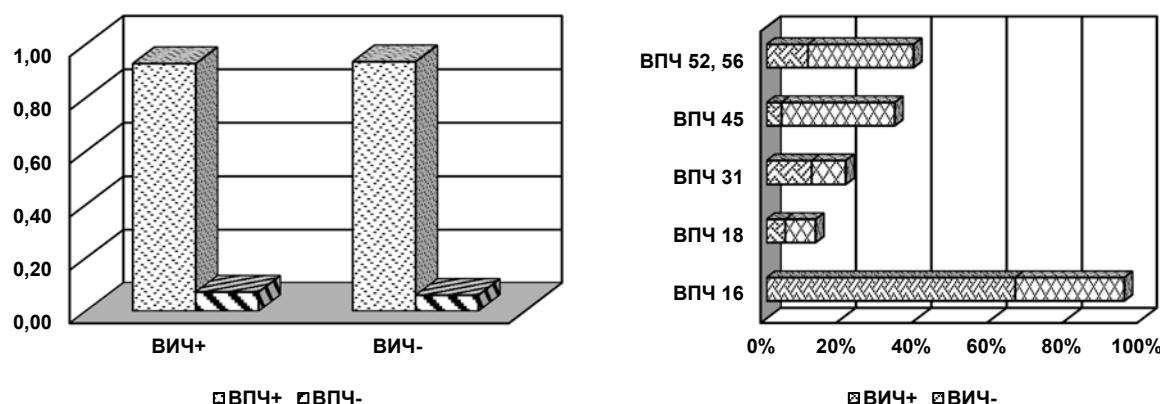
На кольпоскопии установлены особенности проявления ВПЧ у беременных с ВИЧ. При проведении пробы с уксусом выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксусно-белый эпителий (УБЭ), распространяющийся по всему экзоцервиксу, со слегка возвышающейся неровной поверхностью, трещиноватый (имеющий вид «подошвы»), в основном непрозрачный с элементами грубой мозаики и пунктуации, а также расположенным хаотично атипическими сосудами разного калибра, не сокращающимися под действием уксуса. При этом отсутствовали типичные признаки воспаления в виде отека слизистой и расширенной сосудистой сети с быстрой и короткой реакцией на уксус. При проведении Шиллер-теста (до 12 недель беременности) участки УБЭ оставались непрокрашенными, а участки плоского эпителия, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек.

Обследование на ВПЧ было проведено 56 (45,2 %) беременным с ВИЧ, положительный результат получен у 52 (92,8 %) и у 40 (76,9 %) из них определены 16 и 18 генотипы: 37 (66 %) и 3 (5 %) соответственно. Клиническую форму папилломавирусной инфекции имели к родам 5 (4,4 %) беременных в виде кондилом наружных половых органов.

В группе контроля 98 беременных обследованы на ВПЧ, который выявлен у 92 (93,5 %), причем у 60 (65,1 %) ВПЧ низкого онкогенного риска (6,11 генотип). У них преобладали кондиломатозные поражения вульвы и нижней трети влагалища. У 32 (34,9 %) беременных обнаружен какой-либо из высокоонкогенных генотипов (рис. 1).

Цитологическое исследование цервикальных мазков было выполнено 270 пациенткам обеих групп трехкратно. Как видно из рисунка 2, в группе ВИЧ-позитивных беременных (124) по данным РАР-теста NIL (нормальная цитологическая картина) была диагностирована у 31 (25 %), ASCUS (Atypical squamous cells undertermined significance) – у 49 (40 %), LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) – у 25 (20 %), HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) – у 16 (12 %) и РШМ – у 3 (3 %) беременных. В группе контроля (146) NIL была выявлена у 69 (47 %), ASCUS – у 41 (28 %), LSIL – у 23 (16 %), HSIL – у 12 (8 %) и РШМ – у 2 (1 %) беременной. Дополнительно проанализированы результаты цитологических мазков по триместрам беременности. Из 81 ВИЧ-позитивной беременной, не принимающей антиретровирусную терапию (АРВТ) ASCUS был обнаружен у 24 (30 %) беременных в 1 триместре, снизившись до 11 (14 %) к 3 триместру на фоне лечения половых инфекций. HSIL были выявлены у 12 (15 %) в первом и у 37 (46 %) в третьем триместрах. РШМ был заподозрен у 3 (3,7 %) беременных в 8–10 недель гестации, морфологически подтвержден, беременность прервана, рекомендована АРВТ.

В группе контроля из 146 женщин ASCUS был обнаружен у 35 (24 %) в первом и у 25 (17 %) беременных в третьем триместрах, NIL был обнаружен у 67 (46,5 %) и у 80 (55 %), LSIL – у 38 (26 %) и у 35 (24 %) соответственно.



**Рис. 1.** Результаты ВПЧ-тестирования ( $n = 56$  ВИЧ «+» и  $n = 98$  ВИЧ «-»). Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ( $p < 0,01$ ).

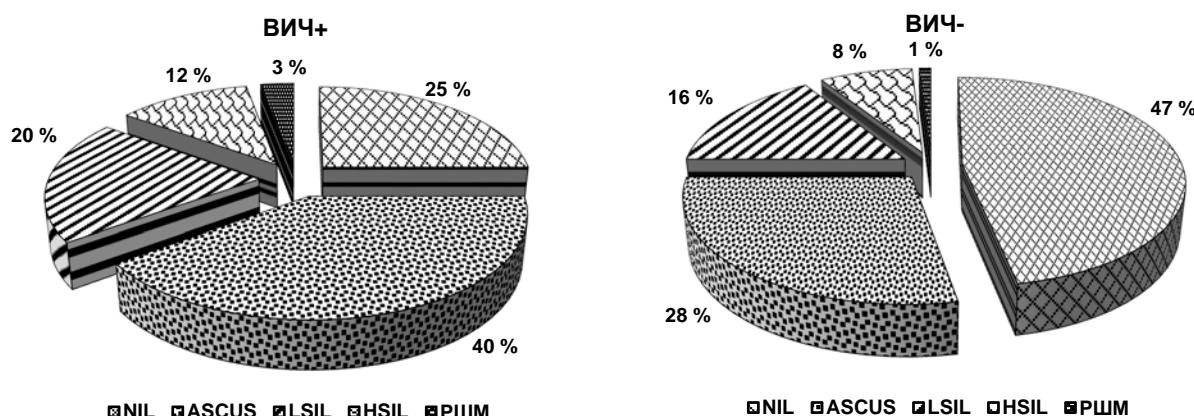
Таким образом, у ВИЧ-позитивных беременных цитологическое исследование чаще позволяло выявлять атипичные плоские клетки неясного значения и тяжелые поражения цервикального эпителия, в то время как в группе контроля преобладали нормальные цитологические картины и низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения с признаками вирусной инфекции (кйлоцитами) (рис. 2). Изменения цитологических картин по триместрам беременности в основной группе без АРВТ свидетельствовали о прогрессии ЦИН.

Морфологическое исследование выполнено по показаниям у 42 беременных с ВИЧ-инфекцией и у 39 – без ВИЧ. Морфологически выявлен вирусный цервицит – у 22 (52,4 %) беременных основной группы и у 17 (43,6 %) контрольной, ЦИН 1 – у 9 (21,4 %) и у 18 (46,1 %), ЦИН 2 – у 5 (12 %) и у 3 (7,7 %), ЦИН 3 – у 3 (7,1 %) и у 1 (2,6 %) соответственно и РШМ – у 3 (7,1 %) ВИЧ-позитивной беременной (рис. 3).

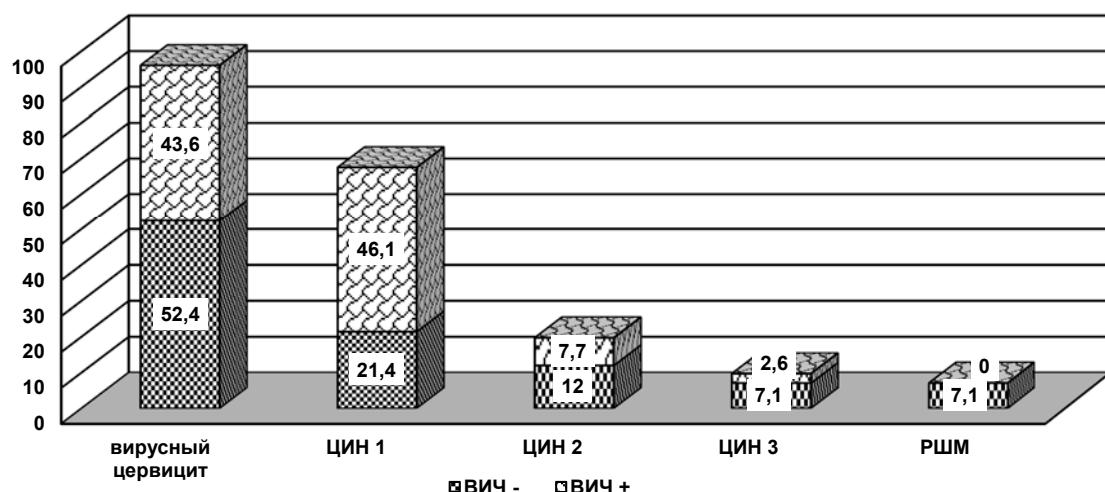
Из вышеизложенного очевидно, что в группе контроля преобладали вирусные цервициты и ЦИН 1. У ВИЧ-инфицированных беременных чаще диагностировались цервициты, ассоциированные с ВПЧ, и

ЦИН 2–3 в сравнении с группой контроля ( $p < 0,01$ ). В одном случае выявленной ЦИН 3 в сроке 8 нед. уровень РНК ВИЧ составил более 98 000 копий/мл и CD 4 менее 0,100 – беременность была прервана по медицинским показаниям. У двух беременных ЦИН 3/рак на месте диагностирован в 20–24 нед. уровень РНК ВИЧ составил более 70 000 копий/мл и CD 4 менее 0,250, незамедлительно назначена АРВТ, показатели улучшились: РНК ВИЧ 15 000 и CD 4 0,300 – беременности доношены до 37 недель, женщины родоразрешены путем кесарева сечения для предотвращения интранатальной передачи ВИЧ и трансформации ЦИН 3 в инвазивную карциному шейки матки.

В результате проведенного исследования нами установлены факторы, способствующие формированию ЦИН у ВИЧ-позитивных беременных. К ним относятся: половой путь передачи ВИЧ (в 66 % случаев); уровень РНК ВИЧ: чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии и генотип ВПЧ. Прогрессия цервикальных интраэпителиальных неоплазий 2–3 ст. в рак шейки матки у женщин с ВИЧ происходит с увеличением срока гестации и после самостоятельных родов даже при нормальных



**Рис. 2.** Результаты цитологического исследования цервикальных мазков у беременных женщин. Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ( $p < 0,01$ ).



**Рис. 3.** Результаты морфологического исследования биоптатов шейки матки у беременных женщин. Различия показателей между контрольной и основной группами достоверны ( $p < 0,01$ ).

показателях CD4+ (более 0,350) и низкой вирусной нагрузке ВИЧ (менее 1000 копий/мл) при отсутствии антиретровирусной терапии. Повторные осмотры беременных, не получавших АРВТ (отказ от приема препаратов) при диагностированной ЦИН имели прогрессию патологических изменений на шейке к сроку родов.

Таким образом, наличие ВПЧ у ВИЧ-позитивных беременных является ведущим фактором риска развития дисплазии цервикального эпителия независимо от срока гестации. Дисплазии цервикального эпителия могут быть заподозрены при кольпоскопическом осмотре, поскольку имеют определенные кольпоскопические признаки. Окончательный диагноз устанавливается морфологически. При ВИЧ в сочетании с ЦИН, выявленными в раннем сроке беременности, важно определить риск РШМ при сохранении данной беременности. Необходимо назначить АРВТ при выявлении ЦИН 2–3 степени. При ЦИН 3 во время беременности целесообразно плановое кесарево сечение как способ предотвращения развития РШМ после родов наряду со снижением вероятности интранатальной передачи ВИЧ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акабирова Ш.А. Эффективность комплексной терапии цервицитов у беременных и гинекологических больных: материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сент. – 2 окт. 2008 г. – М., 2008. – Ч. 2. – С. 8–9.
2. Гусакова Н.С. Фоновые заболевания шейки матки во время беременности: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 144 с.
3. Патология шейки и тела матки. Руководство для врачей / Коханевич Е.В. [и др.] под ред. проф. Коханевич Е.В. – Нежин: Гидромакс, 2009. – 352 с.
4. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. – М.: ГОЭТАР-Мед, 2010. – 192 с.
5. Рахманова А. Г. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у женщин и детей, опыт работы городской комиссии // Детские инфекции. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 3–6.
6. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: в помощь практическому врачу. – Изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
7. Руководство Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения: Пер. с англ. / Под ред. Ч.Р. Уитфилда, В.И. Краснопольского. – М.: Медицина, 2003. – 808 с.
8. Свердлова Е.С. Заболевания шейки матки: алгоритмы диагностики и технологии лечения / Под ред. С.И. Кулинич: Монография. – Иркутск: Изд-во ОАО «Иркутская областная типография № 1». – 2010. – 124 с.
9. Сячина Е.А. Эпидемиологические и клинико-лабораторные аспекты ВИЧ-инфекции в Иркутской обл.: дис. ... канд. мед. наук. – 2005. – 142 с.
10. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб. – 2000. – 151 с.
11. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. Gynaecol. and Obstet. – 2006. – Т. 18, № 1. – С. 32–36.
12. Brady S.K., Evans A.L. Undetectable HIV viral load at presentation of pregnancy: Two recent cases: [BASHH Spring Meeting, Nottingham, 2006] // Sex. Transmitt. Infec. – 2006. – Vol. 8. – P. 23.

#### Сведения об авторах

**Свердлова Елена Семеновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664079, Иркутск, м/р Юбилейный 100, тел. 8 (3952) 602-603, e-mail: elena\_sverdlova@mail.ru)

**Дианова Татьяна Валерьевна** – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог ОГАУЗ Ангарский перинатальный центр (Ангарск, 22 м-н, д. 22, тел. 89027679216, e-mail: tany\_dianova@mail.ru)

**Кулинич Светлана Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, тел. 89148857874)

М.Б. Скворцов, Е.М. Загузина, М.А. Кожевников

## РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ – БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА – РАК ПИЩЕВОДА. ОСОБЕННОСТИ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)**  
**ГБУЗ Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница (Иркутск)**

Рефлюкс-эзофагит (Р-Э) – предраковое заболевание. Авторы показывают актуальность проблемы с позиции раннего выявления рефлюкс-эзофагита и его своевременного хирургического лечения, с учетом неутешительных результатов хирургического, а также лучевого и химиотерапевтического методов лечения рака пищевода. Опираясь на данные современной литературы и собственные исследования, авторы утверждают, что позднее выявление Р-Э и запоздалая операция требуют лечения еще и бронхобструктивных и легочных осложнений, а также рака пищевода. Большая распространенность Р-Э в России, как и за рубежом, подтверждается данными собственных исследований. В ранней диагностике Р-Э авторы придают большое значение описанным или эндоскопическим критериям Р-Э – недостаточной замыкательной функции кардии, укорочению пищевода, другим эндоскопическим признакам осложненных форм Р-Э. Они могут служить ориентиром для своевременной диагностики и назначения на операцию. Приведенные клинические наблюдения подтверждают опасность возникновения бронхолегочных осложнений и рака пищевода при Р-Э и показывают эффективность хирургического лечения при тех и других осложнениях.

**Ключевые слова:** пищевод, рак, хирургическое лечение

## REFLUX ESOPHAGITIS – BRONCHIAL ASTHMA – ESOPHAGEAL CARCINOMA. PECULIARITIES OF OWN OBSERVATIONS AND LITERARY REVIEW

**M.B. Scvortsov, E.M. Zaguzina, M.A. Kozhevnikov**

**State Medical University, Irkutsk  
Regional Clinical Hospital, Irkutsk**

*Reflux esophagitis (R-E) is precancerous condition. The authors show urgency of the problem from the perspective of early detection of reflux esophagitis and its timely surgical treatment considering disappointing results of surgical and radiation and chemotherapy treatments of esophageal carcinoma. Basing on the data of modern literature and own researches the authors claim that late revealing of R-E and late surgery need the treatment of bronchoobstructive and pulmonary complications as well as esophageal carcinoma. Great spread of R-E in Russia and abroad proves the data of own researches. In early diagnostics of R-E the authors pay much attention to described endoscopic criteria of R-E, they are lack the reflex function of the cardia, shortening of the esophagus and other endoscopic signs of complicated forms of R-E. They can serve as guide for timely diagnostics and appointment for surgery. The given clinical observations prove the risk of bronchial complications and esophageal carcinoma at R-E and show the efficiency of surgical treatment in the case of complications.*

**Key words:** esophagus, cancer, surgical treatment

Результаты лечения рака пищевода до настоящего времени остаются неутешительными. Основным видом лечения рака пищевода является хирургический [4, 7, 8, 18]. Не вызывают оптимизма результаты химио- и лучевой терапии. Смертность после операций по данным большинства статистик колеблется от 4 до 11 % [4, 7, 8, 18], пятилетняя выживаемость после операций по поводу рака пищевода колеблется около 20–30 % [9]. Основная причина неудовлетворительных результатов – позднее выявление рака. В связи с этим представляется целесообразным изучать и выявлять предраковые заболевания пищевода, своевременно их излечивать и тем самым внести вклад в предупреждение и улучшение результатов лечения рака пищевода. Одним из распространенных заболеваний, предшествующих возникновению рака пищевода, является рефлюкс-эзофагит (Р-Э) и его осложнения, из них наиболее признанным предраковым заболеванием является осложнение рефлюкс-эзофагита – пищевод Барретта [4, 8, 12, 17]. М.И. Давыдов и соавт. (2006) считают, что возникновение пищевода Барретта увеличивает риск развития adenокарциномы пищевода в 30–40 раз, а

метаплазия в дистальном отделе пищевода при синдроме Барретта не подвержена обратному развитию [4, 5]. Следовательно, чем раньше удастся выявить и излечить рефлюкс-эзофагит, тем больше шансов у человека не заболеть раком пищевода. Распространенность Р-Э среди взрослого населения достигает 50 % [5]. В странах Западной Европы и США широкие эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что 40–50 % лиц постоянно испытывают изжогу – основной симптом рефлюкс-эзофагита. В России изжогу испытывают 61,7 % мужчин и 63 % женщин [5]. В последние годы большое внимание уделяется внепищеводным симптомам Р-Э. Считается, что попадание содержимого пищевода в просвет бронхов способно провоцировать бронхоспазм [5]. У 80 % больных бронхиальной астмой был обнаружен патологический желудочно-пищеводный рефлюкс [5]. Работами нашей клиники, как и другими авторами, неоднократно показана связь рефлюкс-эзофагита и бронхоблокирующих нарушений, положительная динамика со стороны бронхолегочной системы у больных после антирефлюксных операций [2, 3, 6, 10, 11, 18, 20].

Нами на протяжении 35 лет проводилось оперативное лечение более 350 больных раком пищевода [12], выявление предраковых и предболезненных состояний пищевода путем массовых осмотров населения и активное лечение различных форм рефлюкс-эзофагита [1, 9, 10, 12, 15, 20]. При массовом обследовании работников крупного промышленного объединения одного из городов Иркутской области нами в одной группе из 8494 взрослых при жалобах на боли, дискомфорт в животе, изжогу и т.п. у 1529 (18,0 %) человек выполнена эзофагогастродуоденоскопия. Мы обращали внимание на состояние замыкательной функции кардии и пищевода. Недостаточная замыкательная функция кардии как основной механизм, способствующий возникновению рефлюкс-эзофагита, была нами выявлена у 526 чел, что составило 6,2 % к числу обследованных, а рефлюкс-эзофагит – у 348 (4,1 %) [1, 15, 20]. Эти показатели также свидетельствуют о высокой распространенности рефлюкс-эзофагита и предрасположенности к нему в виде отчетливо выявленной недостаточной замыкательной функции кардии [15]. Мы в последующем неоднократно выявляли Р-Э у больных с бронхиальной астмой, ХОБЛ и т.п. [2, 6, 11].

В клинике госпитальной хирургии ИГМУ на базе Областной больницы с 1975 по 2012 гг. мы лечили более 1188 больных рефлюкс-эзофагитом, из них оперировали 1082 [13]. Основными критериями для диагностики Р-Э и определения показаний к операции считали эндоскопические признаки – недостаточную замыкательную функцию кардии (58 %), укорочение пищевода и смещение зубчатой линии вверх до 38 см от резцов и выше, наличие эрозий выше зубчатой линии (ЗЛ), наличие воронкообразного расширения пищевода или псевдопищевода книзу от ЗЛ, циркулярную или частичную инвагинацию слизистой желудка в пищевод, признаки ущемления слизистой желудка в пищеводе, трансформацию слизистой в пищеводе ниже З-линии – пищевод Барретта (ПБ). Этот участок называем псевдопищеводом. При эндоскопии мы выявили катаральный эзофагит у 46,7 % больных, эрозивно-язвенный дистальный эзофагит выявлен у 38,6 %, хронический рубцующийся эзофагит без стеноза – у 26,6 %, стенозирующий эзофагит – у 14,8 %. Данные эндоскопического исследования только тогда использовали для решения в пользу операции, когда они подтверждалась рентгенологическими и клиническими данными. Нами отмечено частое сочетание Р-Э с другими заболеваниями желудка и 12-п. кишki. Наиболее часто он сочетается с различными проявлениями гастрита (31 %). У значительной части больных мы отмечали бронхообструктивные нарушения, хронический кашель, разные формы бронхиальной астмы. Нередко легочные проявления рефлюкс-эзофагита исчезали после хирургической коррекции замыкательной функции кардии [1, 2, 3, 6]. Поэтому наличие бронхообструктивных проявлений, осложняющих течение Р-Э, считаем одним из показаний к операции. Мы выделяем следующие виды Р-Э:

**1. Неосложненный рефлюкс-эзофагит:** 1) изолированная недостаточность кардии (первичная). 2) недостаточность кардии в сочетании: а) с грыжей

пищеводного отверстия диафрагмы; б) с язвенной болезнью желудка и ДПК, с гастритом; в) с калькулезным холециститом; г) с бескаменным холециститом и холецистонекрозом; д) с хроническими нарушениями дуоденальной проходимости; е) с хроническими заболеваниями тонкой и толстой кишки.

**2. Осложненный рефлюкс-эзофагит:** 1) хронический рубцующийся рефлюкс-эзофагит без стеноза. 2) стенозирующий рефлюкс-эзофагит: а) кольцевидные стриктуры (до 2 см в длину); б) короткие фиброзные стриктуры (2–4 см); в) длинные фиброзные стриктуры (более 4 см); г) язва пищевода, д) пищеводно-трахеальный свищ. 3) пищевод Барретта. 4) кровотечения из пищевода на фоне Р-Э. 5) бронхореспираторные нарушения.

Показаниями к операции при Р-Э считаем:

1. Неэффективность консервативной терапии в течение 4–6 недель.

2. Сочетание Р-Э с ГПОД, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки, с калькулезным холециститом.

3. Осложненные формы рефлюкс-эзофагита [9–12]. Исходя из изложенного, как и другие авторы, считаем, что своевременное оперативное лечение Р-Э может избавить больного от возникновения ряда осложнений, в частности, от рака пищевода, и излечить его не только от симптомов Р-Э, но и от других проявлений болезни и ее осложнений, в частности, бронхообструктивных [1, 3, 5, 10–12, 16, 19, 20]. Несоблюдение этого принципа может оказаться вредным для больного и усугубить проявления как самого рефлюкс-эзофагита, так и индуцированных им бронхолегочных проявлений, и, возможно, способствовать возникновению рака пищевода. Мы об этом выступали неоднократно, хотя и не всегда встречали поддержку [12]. Приводим наши клинические наблюдения.

**Наблюдение 1.** Д-р С.Б., 53 г. И.Б. № 8137, пост. 18.03.2013 г. Житель Иркутского района. Жалобы на мучительную изжогу, иногда рвоту, тяжесть в животе, дискомфорт после еды, боли в эпигастрии, за грудиной после еды, частую отрыжку. Затрудненное дыхание, кашель, одышка при небольшой физической нагрузке. Изжога, отрыжка, тяжесть в груди и в животе после еды беспокоят в течение 35 лет. Более 10 лет болеет тяжелой бронхиальной астмой, проявляющейся частой одышкой при сравнительно небольшой физической нагрузке, ежедневно постоянный кашель. Утром, как проснется, появлялся сильный кашель, и пока не откашляется, дышать не мог. Спать на спине не мог – как ляжет, сразу начиналось першение во рту и кашель. В течение последних около 10 лет спал только на животе. В специализированном учреждении пульмонологом диагностирована неаллергическая бронхиальная астма, ХОБЛ средней степени тяжести, осложненной ДН-2 ст. В последние 5 лет отмечает значительное ухудшение. Самостоятельно принимал эуфиллин, ингаляции сальбутамола, изредка – беродуал – без эффекта. По поводу бронхиальной астмы неоднократно лечился в участковой (село Х-во.) больнице.

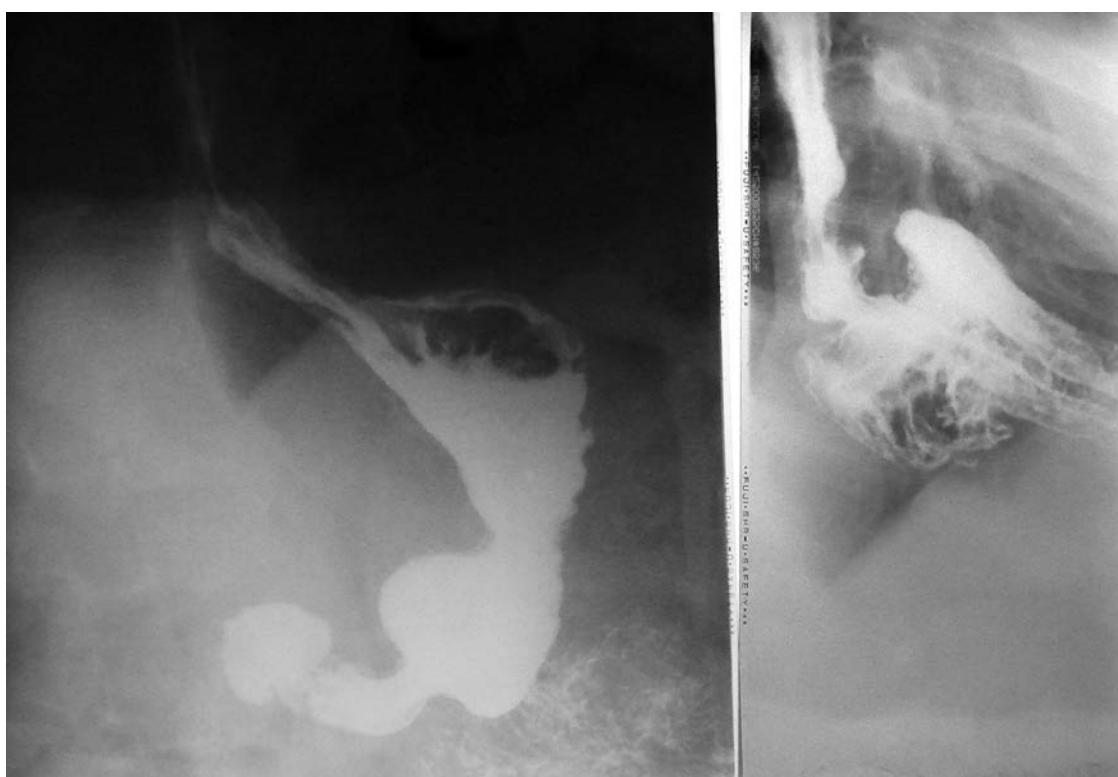
Дважды лечился в пульмоторевматическом отделении. Последний раз с 21.02.2013 по 05.03.2013 гг.

(И.Б. № 5426.) с диагнозом: Бронхиальная астма неаллергическая, тяжелое персистирующее течение, тяжелое обострение. Хр. обструктивная болезнь легких средней степени тяжести, обострение. ДН-2. Сопутствующее заболевание – ГЭРБ, фиксированная ГПОД. Заключение спирографии: ЖЕЛ – 74 %, ОФВ1 – 43 % индекс Тиффно – 38 %. Легкое снижение ФВД по рестриктивному типу, резкое – по обструктивному типу. Рентгенография легких от 12.02.2013 – без патологии. ЭХО КГ – дилатация ПЖ (3,5 см). Эзофагогастродуоденоскопия: смешанный (поверхностный + атрофический) гастрит. Дуоденит. Недостаточность кардии. Дистальный рубцующийся рефлюкс-эзофагит. Признаки аксиальной ГПОД. Кандидозный эзофагит. Проведено лечение: тевакомб 25/250 по 2 вдоха 2 р.д., беклазон 250 2 вд. (вдоха) 2 р.д.. беродуал 1,0 + лазолван 20 кап. через небулайзер; эуфиллин 2,4 % – 10,0 + натрия хлорид 200,0 + преднизолон 60 мг в/в кап., массаж грудной клетки, ЛФК, ДДТ на область грудной клетки. Отмечает, что после лечения наступало незначительное непродолжительное улучшение. При обследовании перед операцией на спирограмме – крайне резкое снижение ФВД по обструктивному типу и значительное снижение – по рестриктивному типу. При рентгенологическом исследовании пищевода и желудка от 13.03.2013 г. выявлена аксиальная скользящая ГПОД, дистальный отдел пищевода частично сужен (рис. 1). При эзофагогастроскопии выявлено: «гастрит, дуоденит, недостаточность кардии, рефлюкс-эзофагит, признаки ГПОД». Взята биопсия из дистального отдела пищевода. Гистологическое заключение (№ 4730 от 05.03.2013 г.): фрагмент

многослойного плоского эпителия с гиперплазией, слабым ядерным полиморфизмом; фрагменты слизистой желудка с атрофией желез, слабово выраженным неактивным воспалением.

**Клинический диагноз:** Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, короткий пищевод, недостаточность кардии, хронический рефлюкс-эзофагит со стенозированием дистального отдела пищевода. 19.03.2013 г. выполнена операция (М.Б. Скворцов) – низведение желудка, герниотомия с иссечением грыжевого мешка и циркулярной жировой муфты кардии, эзофагофундопликация по собственной методике, диафрагмография, пилоропластика по Фреде-Рамштедту, ревизия дуоденоюнального угла.

Под эндотрахеальной анестезией произведена верхняя срединная лапаротомия от мечевидного отростка до пупка. При ревизии околопищеводного пространства слева от пищевода в диафрагме выявлено отверстие диаметром 6–7 см – паразофагеальная грыжа. Через это отверстие в грыжевой мешок и с ним в средостение сместились дно и часть тела желудка. Они без труда низведены в брюшную полость. Мобилизована левая доля печени, продолжена ревизия. Верхушка грыжевого мешка располагалась рядом с пищеводом в средостении на уровне нижней легочной связки. Грыжевой мешок спаян с передней, задней стенками желудка, с большой и с малой кривизной, он исечен вместе с жировой муфтой кардии путем лигирования, клипирования сосудов и использованием аппарата Ligasure. Пищевод укорочен, его абдоминальный отдел практически не выражен, на уровне диафрагмы и выше нее он сращен с окружающими



**Рис. 1.** Рентгенограммы пищевода и желудка б-го Д-х С.Б., 53 г. от 13.03.2013 г. Определяется укорочение пищевода, недостаточная замыкательная функция кардии и смещение проксимального отдела желудка в наддиафрагмальное пространство.

тканями, с грыжевым мешком и после мобилизации несколько сместился книзу и стал доступен для создания антирефлюксной манжетки. Дно желудка мобилизовано путем перевязки и пересечения 3 пар коротких сосудов. Стенка дна желудка проведена позади пищевода и 4-мя швами фиксирована к его правой стенке, затем пятым швом фиксирована к задне-левой стенке, третьим рядом узловых швов фиксирована к передней стенке с образованием полной циркулярной манжетки вокруг пищевода длиной 4–5 см без натяжения тканей и сдавления пищевода. Расширенное пищеводное отверстие диафрагмы ушито спереди от пищевода двумя узловыми швами. Пищевод не ущемлен, манжетка – под диафрагмой, чувствуется некоторое натяжение пищевода с тенденцией смещаться в средостение. Для профилактики смещения манжетки вверх через ушитое ПОД верхушка манжетки фиксирована к брюшине диафрагмы снизу узловыми швами. Выше манжетки в средостение – в пространство, где был грыжевой мешок и его содержимое, введена дренажная трубка и выведена вправом подреберье. Осмотрен привратник, он ригиден, пилорическая мышца утолщена, просвет сужен. Произведена пилоромиотомия с продольным рассечением серо-мускулярного слоя передней стенки желудка, привратника и двенадцатиперстной кишки (ДПК) длиной 7 см без вскрытия просвета. Участок пилорической мышцы иссечен для гистологического исследования. Дефект ушит в поперечном направлении. В области дуоденоюнарного угла (ДЕУ) сращений нет. Кишка расправлена. Проверен гемостаз – в области ворот селезенки небольшая кровоточивость (устранена). К воротам селезенки подведен дренаж и выведен слева в подреберье. Рана брюшной стенки послойно ушита наглухо. Наклейка. Препарат: Удалены грыжевой мешок и жировая муфта кардии, участок пилорической мышцы.

**Диагноз после операции:** Паразофагеальная корпоро-фундальная ГПОД. Короткий пищевод. Недостаточность кардии, хронический рефлюкс-эзофагит с признаками стенозирования дистального отдела пищевода. Гипертрофический пилоростеноз.

Гистологическое заключение от 20.03.2013 г. № 6289. Материал представлен двумя объектами: 1) гипертрофированная мышца привратника – фрагмент серой ткани, 7 × 5 мм, гистологически: гладкомышечная ткань, неравномерно выраженный интерстициальный фиброз. 2) грыжевой мешок и жировая муфта кардии – неправильной формы фрагмент желтой ткани, жирового вида, 8 × 1,5 × 1,5 см, 25 г. Гистологически: жировая ткань, с неравномерно выраженными тяжистыми участками фиброза. Местами сосуды с утолщением стенок. Вр. Дворянов Я.А.

Послеоперационный период протекал без осложнений, дренажи удалены на 3 и 4-е сутки. Выписан в удовлетворительном состоянии 02.04.2013 г. За все время после операции больной чувствовал себя удовлетворительно, изжоги, отрыжки, дисфагии не было. Исчезли боли за грудиной и в эпигастрии, рвоты не было ни разу, прекратился кашель, значительно уменьшилась одышка – свободно поднимается на 2–3 этажа.

Это наблюдение показывает, как последовательно развивалась болезнь – вначале ее пищеводно-желудочный фрагмент, затем присоединились легочно-бронхиальные симптомы. Затем они взаимно отягощались. И довели больного до тяжелой степени дыхательных нарушений. Считаем, что возникновению желудочно-пищеводного рефлюкса в немалой степени способствовал гипертрофический пилоростеноз, выявленный во время операции. Выполненная операция имела целью прекратить рефлюкс желудочного содержимого в пищевод. Она свою задачу выполнила – рефлюкс прекратился на следующее утро после операции – исчезли и пищеводные и легочные проявления. Больной постоянно спал на спине. Устранение паразофагеальной грыжи ПОД также повлияло положительно – сразу после операции исчезли проявления болезни, связанные с приемом пищи и переполнением смещенного в средостение желудка. По нашим наблюдениям, опубликованным ранее, хорошие и удовлетворительные результаты после операции сохраняются долгие годы более, чем у 90 % обследованных (2, 3, 11, 20). Следовательно, гастроэзофагеальный рефлюкс, вызванный описанными механизмами, является одним из механизмов возникновения бронхо-легочных проявлений болезни.

Наряду с бронхоблоктивным синдромом еще одним исходом рефлюкс-эзофагита является возникновение рака пищевода. Приводим еще одно клиническое наблюдение.

**Наблюдение 2.** Р-н В.П., 72 г. И.Б. № 15261, поступил в клинику 03.06.2010 г. Житель города Б. Иркутской области. Предъявлял жалобы на затруднения при глотании в виде чувства комка за грудиной иногда – рвота. Ежедневно беспокоит изжога, избавлялся от которой приемом соды, алмагеля, и др. препаратов, в т.ч. оmez и его аналоги, фамотидин и т.п. Часто беспокоят приступы кашля астмоидного типа с трудно откашиваемой мокротой, одышкой. Кашель до операции был в виде частых приступов с выделением до 1/2 стакана мокроты, больше по утрам. Боли по ходу пищевода возникают около 1 раза в неделю в течение последних 6 мес.

**История заболевания.** Болен с 23 лет, когда появилась мучительная изжога. Она до настоящего времени не прекращается, усиливается при приеме острой пищи, др. нарушениях диеты. По этому поводу многократно лечился в различных лечебных учреждениях Иркутска, области и страны. Около 40 лет страдает от приступов кашля различной формы, частоты и степени тяжести. По этому поводу также ежегодно лечился в тех же учреждениях, принимал самые разнообразные препараты с непродолжительным и непостоянным эффектом. При обследовании в разных клинических учреждениях общей сети и ведомственных у него были диагностированы: ХОБЛ, хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких, пневмофиброз, бронхэкстatische болезнь (бронхэкстазы S2 и S10 dextr) с дыхательной недостаточностью II ст. и выраженным снижением показателей функции внешнего дыхания. Также были диагностированы ИБС, диффузный кардиосклероз, ХСН – 1. Как сопутствующий диагноз указывали: грыжа

пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюксный эзофагит, хронический гастрит и ряд заболеваний других органов и систем. Неоднократно устанавливали диагноз «бронхиальная астма». Для лечения подолгу принимал: антибиотики, беротек, спирику, халиксол, теопек, эуфиллин, небулайзеротерапию с лазолваном, амброксолом, беродуалом, а также фамотидин, церукал, мотилиум, мезим форте, панангин, кардиомагнил, преднизолон и т.д. За 2,5 года до поступления обратился к одному из нас и от предложенного обследования с последующим хирургическим лечением рефлюкс-эзофагита воздержался. После выявления эндоскопических признаков рака пищевода в мае 2010 г. направлен в госпитальную хирургическую клинику ИГМУ для решения вопроса об оперативном лечении. При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное. Кожа и видимые слизистые без особенностей, подкожно-жировой слой выражен умеренно, вес 69 кг. Доступные пальпации лимфоузлы

визуально и пальпаторно не увеличены. При аусcultации легких особой патологии не отмечено.

При рентгеновском исследовании пищевода и желудка в клинике от 04.06.2010 г. – диагностировано: короткий пищевод, ГПОД 2 ст., формирующаяся пептическая стриктура дистального отдела пищевода, выявляется непостоянный гастроэзофагеальный рефлюкс, дислокация желудка в средостение (рис. 2).

**05.06.2010 г. выполнена эзофагогастроудоденоскопия:** М/а лидокаином. Гастроскоп проведен на 100 см. Вход в пищевод свободен. Просвет пищевода обычный. З-линия – на расстоянии 25 см от резцов, размыта, поверхность трансформирована, умеренно эрозирована, шероховатая на протяжении 1,5–2 см, умеренная отечность стенки (эзофагит). Ниже – слизистая желудочного типа. Второй жом – на расстоянии 40 см, он не перистальтирует, не смыкается, над ним слизистая – желудочного типа. Рефлюкс из желудка в момент исследования не выявляется, инвагинации слизистой желудка в пищевод

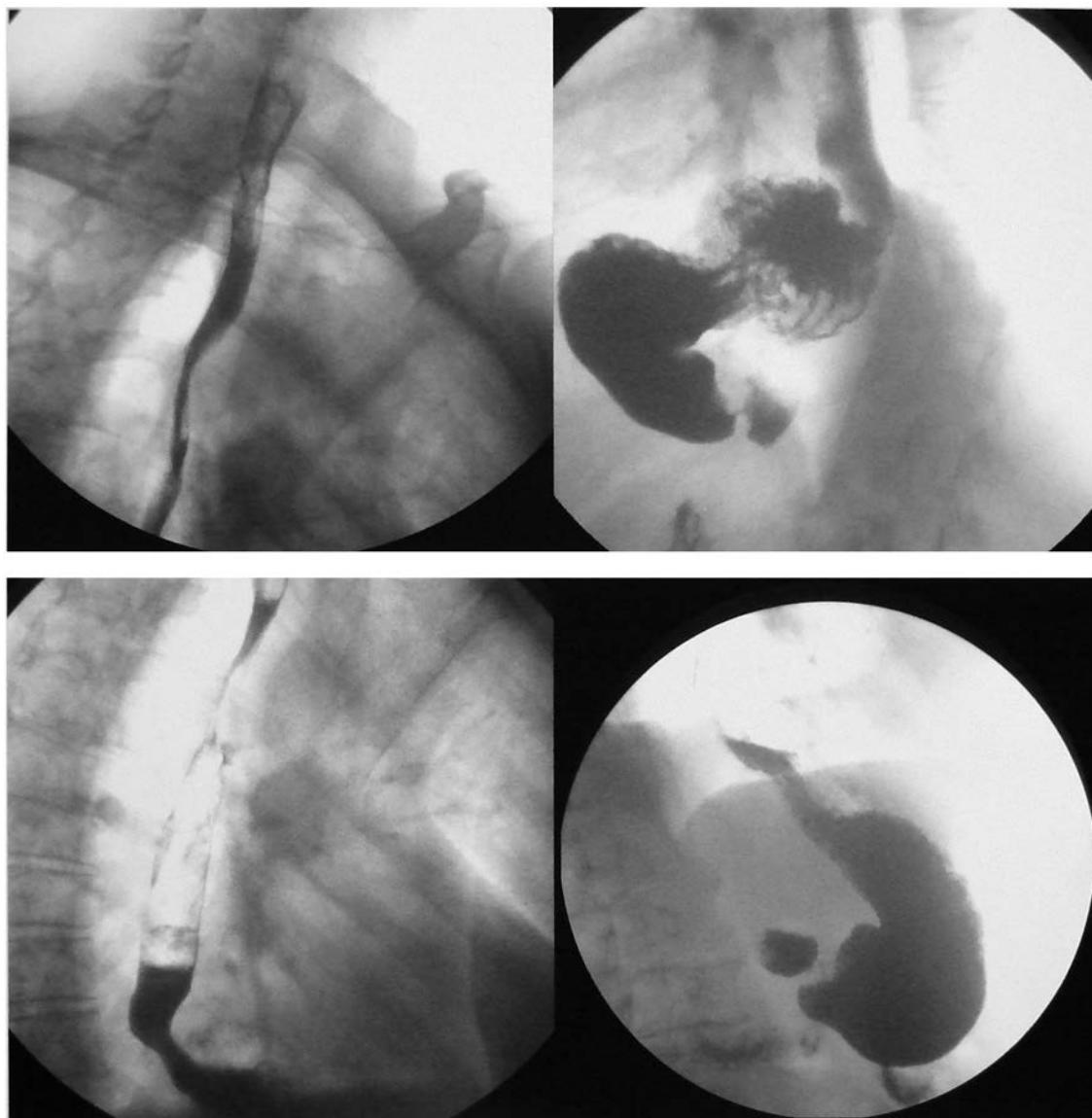


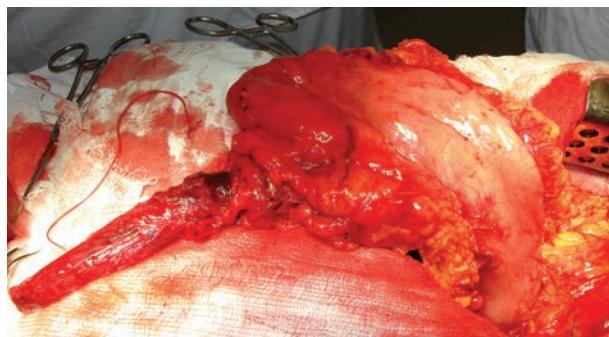
Рис. 2. Рентгенограммы пищевода и желудка б-го Р-н В.П., 72 лет от 04.06.2010 г. Описание в тексте.

нет. Слизистая желудка в теле и в антравальном отделе розовая, бархатистая, складки высотой 5–7 мм, расправляются, перистальтика поверхностная, медленная. Привратник с тенденцией к спазму, раскрывается до 5–7 мм. Он вяло перистальтирует и не смыкается. ДГР не выражен. При инверсионном осмотре видно отсутствие смыкания кардии вокруг тубуса аппарата. Слизистая ДПК – обычна, складки циркулярные, перистальтика правильна. БДС – невысокий, шириной до 3 мм, просвет кишки хорошо расправляется на всем протяжении. При извлечении аппарата взята биопсия и мазки на цитологическое исследование из 6 точек: а) из кардии желудка = 40 см, б) на 35 см – между 3-линей и 2-м жомом (сегмент Барретта), в) на уровне 30 см – в зоне эзофагита; г), д), е) на 25 см – в зоне трансформации слизистой. **Заключение ФГС:** Недостаточность замыкателной функции кардии с признаками дегенерирующего рефлюкс-эзофагита на уровне 3-линии, а также выше и ниже нее, а также признаки опухолевого роста. Укорочение пищевода (сегмент Барретта = 2 см). Выраженный субтотальный рефлюкс-эзофагит. Пилороспазм. Гистологическое заключение № 9716 от 06.09.2010 г.: а) фрагмент слизистой желудка фундального типа с выраженным хроническим воспалением с гиперплазией покровно-ямочного эпителия; б) фрагмент слизистой кардиального типа с выраженным хроническим воспалением, с очаговой толстокишечной метаплазией и дисплазией 1 ст.; в) признаки толсто- и тонкокишечной метаплазии с очаговой дисплазией 1–2 ст. и умеренно выраженным хроническим воспалением; г) рост умеренно дифференцированной аденоцарциномы; д) фрагмент гиперплазированного многослойного плоского эпителия; е) признаки роста умеренно дифференцированной аденоцарциномы. Заключение: Хронический рефлюкс-эзофагит. Аденоцарцинома пищевода Барретта.

После дообследования и подготовки к операции больной взят на операцию.

09.06.2010 г. Операция (М.Б. Скворцов) – Субтотальная резекция пищевода с малым сальником из абдоминоцервикального доступа с одномоментной эзофагогастропластикой целым желудком с анастомозом на шее, пилородигитоклазия. Эндотрахеальная анестезия. Верхняя срединная лапаротомия, обходя пупок слева. Выпота нет. Желудок обычных размеров. Печень и селезенка не изменены, метастазы не выявляются. Слева от пищевода в диафрагме выявлено большое отверстие диаметром 7–8 см, через которое в средостение дислоцирована верхняя половина желудка. Желудок низведен в живот. Мобилизована левая доля печени. Желудок признан пригодным для пластики пищевода, абдоминальный отдел пищевода длиной 2–3 см представлен желудочной трубкой, покрытой серозной оболочкой, вытянутой в средостение (пищевод Барретта). Без сагиттальной диафрагмотомии выделен абдоминальный, затем с помощью специальных медиастинальных крючков – нижнегрудной отделы пищевода, он взят на держалку. Отмечены плотные сращения пищевода на уровне ПОД, а также под и над диафрагмой. При их разделении и мобилизации пищевода была рассечена

левая медиастинальная плевра, интимно сращенная с пищеводом и периэзофагеальными тканями. Затем пищевод мобилизован кверху выше бифуркации трахеи. Желудок вместе с малым сальником мобилизован полностью путем лигирования, клипирования и коагуляции сосудов с сохранением кровоснабжения за счет правой желудочно-сальниковой артерии. Выявленная на передней стенке тела желудка субсерозная фиброма диаметром 7–8 мм иссечена и направлена на гистологическое исследование, образовавшийся дефект стенки в серозно-мышечном слое ушит атравматической нитью. Привратник ригиден, просвет его равен 6–7 мм. Пальцевая пилородилатация. Левосторонняя цервикотомия (М.А. Кожевников), выделен шейный отдел пищевода и пищевод с 2-х сторон мобилизован полностью. Пищевод пересечен на шее, низведен в живот (рис. 3). Средостение сверху и снизу тампонировано с гемостатической целью.



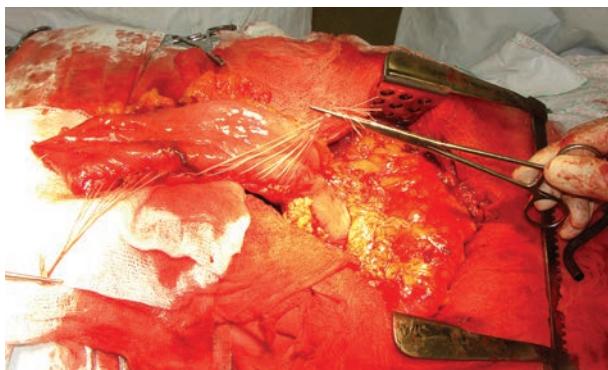
**Рис. 3.** Пищевод мобилизован, пересечен на шее, низведен в живот и в рану вместе с мобилизованным желудком. Желудок мобилизован с сохранением правых сосудов, органокомплекс выведен в рану.

Пищевод у места впадения отсечен от желудка вместе с малым сальником. Просвет желудка ушит послойным (на слизистую) аппаратным и рядом узловых серо-мускулярных швов с переходом швов на малую кривизну для перитонизации оголившейся pars nuda малой кривизны (рис. 4, 5). Отмечены умеренные сращения вокруг желудка и 12-перстной кишки – рассечены. Двенадцатиперстная кишка мобилизована по Кохеру, желудок и 12-перстной кишки смещаются значительно вверх. Длина желудка достаточна для пластики пищевода. Проверен гемостаз. Дополнительный гемостаз коагуляцией и перевязкой сосудов. Трансплантат за верхушку дна проведен через заднее средостение на шею, там фиксирован к предпозвоночной фасции, и к пищеводу. Наложен пищеводно-желудочный анастомоз 2-рядным послойным непрерывным (на слизистые) и узловым (мышечно-серо-мускулярный слой) швами, сформирован антирефлюксный клапан. Кровоснабжение трансплантата не вызывает сомнений. Верхушка желудка в круговую фиксирована швами к тканям шеи на 2–3 см ниже анастомоза. Проведен назогастральный зонд. Дренирована левая плевральная полость, дренаж выведен между швами. Левая доля печени фиксирована к диафрагме 3-мя швами. Проверен гемостаз – достаточный. Рана брюшной стенки послойно ушита с оставлением в малом

тазу дренажа, выведенного справа в мезогастрю. Выпускник к анастомозу на шее выведен через дополнительный разрез. Рана шеи послойно ушита. Ас наклейки.



**Рис. 4.** От желудка отсечен малый сальник, осталось отсечь от желудка пищевод и удалить их единым блоком с малым сальником.



**Рис. 5.** Пищевод и малый сальник отсечены. Малая кривизна желудка перитонизирована узловыми швами. Желудок подготовлен к трансплантации на шею.

**PS:** При разделении всех тканей у больного отмечена обильная повышенная кровоточивость, что оперирующей бригадой расценено как следствие длительного медикаментозного лечения, в т.ч. кардиомагнилом, преднизолоном и др.

**Препаратор:** Резецирован шейный, грудной и абдоминальный отделы пищевода (рис. 6) длиной 15 см, расстояние между точками пересечения = 22 см. В верхней части препарата определяется поверхностная бородавчатая опухоль в пределах слизистого слоя длиной до 1 см, шириной до 2 см (по окружности пищевода), не изъязвлена, не циркулярная. В дистальном отделе – рубцовое циркулярное изменение подслизистого слоя на протяжении до 3 см. Ниже слизистый слой на всем протяжении трансформирован и представлен слизистой желудочного типа с изменениями. Вместе с пищеводом удален малый сальник, пальпаторно и визуально лимфоузлы в нем не определяются. Отдельно иссечена часть пищевода длиной 2 см по верхнему краю резекции.

**Диагноз после операции:** Рак среднегрудного отдела пищевода. Т-1, N-0, M-0. Паразофагальная ГПОД. Короткий пищевод. Хронический субтотальный рефлюкс-эзофагит, осложненный синдромом Барретта. Формирующаяся структура дистального отдела пищевода. Пилороспазм.

**Гистологическое исследование № 9935 от 15.06.2010 г.** 1) Плотное серое опухолевидное образование из стенки желудка  $1 \times 0,8$  см. 2) Часть пищевода длиной 6,5 см с фрагментом желудка  $2,5 \times 3,5$  см. На расстоянии 2 см от проксимального края резекции наблюдается неровная зубчатая линия, дистальнее которой – бугристое опухолевидное образование  $2,5 \times 1,5$  см. Часть сальника  $8 \times 7,5 \times 2$  см. 3) Отдельно – фрагмент пищевода по верхнему краю резекции длиной 2 см, периметром 3,5 см. МИКРО: 1) Опухолевидное образование желудка представлено хаотично переплетающимися пучками гладкомышечных волокон с фиброзом стромы, митозы, некрозы, атипия отсутствует. 2) Гистологически на микропрепаратах пищевода в слизистой наблюдается рост умеренно дифференцированной аденокарциномы с фокусами инвазии в собственную мышечную пластинку слизистой. В краях резекции, регионарных лимфоузлах роста опухоли нет. В сегменте Барретта наблюдается тонко- и толстокишечная метаплазия слизистой пищевода с умеренно выраженным хроническим воспалением и очаговой дисплазией 1–2 ст. В слизистой желудка – слизистая кардиального типа с выраженным хроническим воспалением минимальной активности с наличием лимфоидных фолликулов в собственной пластинке слизистой, гиперплазией и очаговой дисплазией 1–2 ст. покровно-ямочного эпителия, в мышечном слое – множественные образования из хаотично переплетающихся гладкомышечных волокон со склерозом стромы. 3) Фрагменты стенки пищевода с признаками хронического рефлюкс-эзофагита, роста опухоли нет. **Заключение:** Умеренно дифференцированная аденокарцинома пищевода. В регионарных лимфоузлах, краях резекции роста опухоли нет. Хронический рефлюкс-эзофагит. Пищевод Барретта. Множественные лейомиомы желудка. Вр. Сисенкова А.Ю.



**Рис. 6.** Удаленный пищевод с малым сальником, отдельно – участок шейного отдела пищевода по верхнему краю резекции. Описание – в тексте.

Послеоперационный период протекал тяжело. Питание по зонду в трансплантированный желудок начали через 24 часа. На 6-е сутки зонд удален и после рентгеновского контроля начато питание через рот. Отмечено продолжительное в течение 5 дней выделение серозного отделяемого по контрапертуре (мы

полагаем, что обильная продукция серозного отделяемого в ране вызвана длительной предшествующей терапией разными неспецифическими противовоспалительными препаратами). Кашель после операции стал заметно реже, мокроты стало намного меньше – в виде отдельных плевков по несколько раз в день. Осложнений не было. Заживление кожных ран – первичным натяжением. Швы сняты на 14-е сутки. Вес при выписке – 59 кг. Выписан на 16-е сутки – переведен для реабилитации в ведомственное учреждение с рекомендацией в дальнейшем наблюдения у онколога по месту жительства и в нашей клинике. За прошедшие 2,5 года Р-н В.П. неоднократно обследовался и проходил плановое лечение в ведомственной больнице, неоднократно обследован в нашей больнице, где ему выполнялось общеклиническое обследование, рентгенологическое исследование пищевода и грудного желудка, МСКТ органов груди и живота, эндоскопическое исследование и симптоматическое лечение.

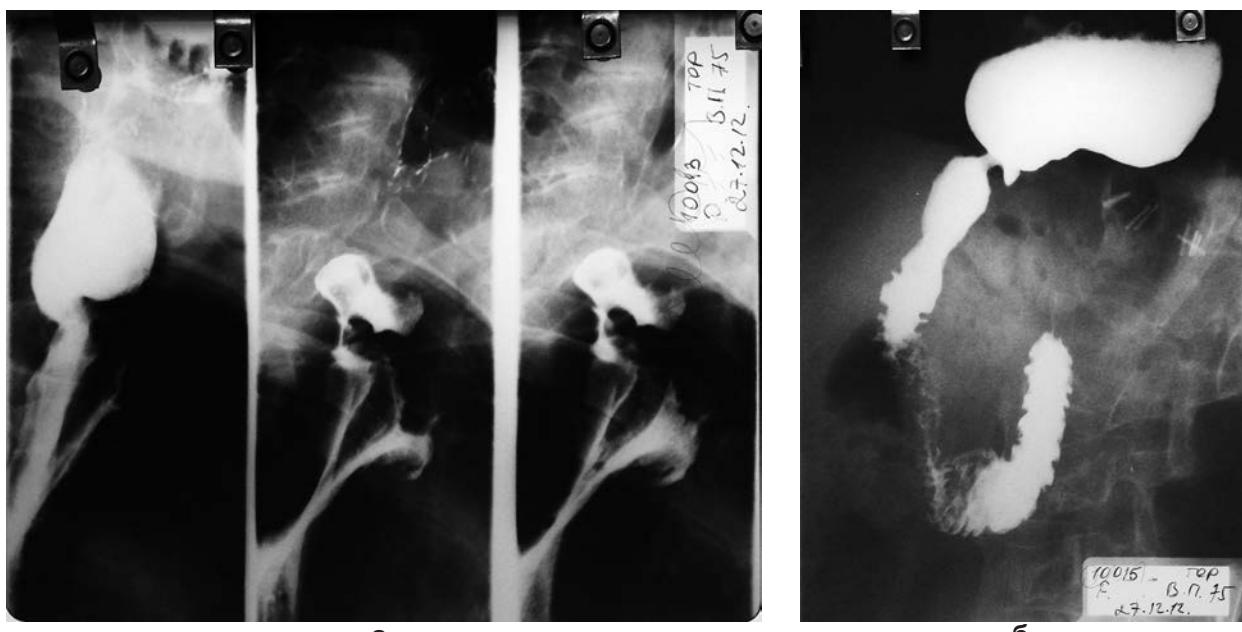
**Р-н В. П., 74 лет** повторно поступил 23.11.2011 г. (И.Б. № 34131) с жалобами на затрудненное прохождение пищи в области шеи при глотании в виде чувства комка за грудиной. Рентгенологически и эндоскопически выявлено сужение в области входа

в пищевод. Диагноз: стеноз ПЖА. Больному произведено бужирование структуры. Приводим описание первого сеанса бужирования: 25.11.2011 г. В/в наркоз. Диффузионное дыхание. Тубус эзофагоскопа Шторца проведен на 19 см от резцов, здесь глотка сужена во входе в пищевод до 5–6 мм, и преодолеть спазм аппаратом не удается. Структура (спазмированый жом Килиана?) эпителилизирована, создается впечатление, что она короткая. По струне проведен буж № 40 с коротким клювом на 30 см от резцов. Структура практически неригидна. Заключение: Спазм жома Килиана. Сразу после первого сеанса бужирования отметили улучшение глотания, уменьшение дисфагии, уменьшение дискомфорта в боковых карманах глотки. Всего проведено 6 сеансов бужирования бужом № 40. Взята биопсия из зоны сужения. Гистол. исслед-е № 23800 от 12.12.2011 г. Фрагмент слизистой глотки с фокусом изъязвления, в крае псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпителия, развитие грануляционной и оформленной соединительной ткани с картиной активного хронического неспецифического воспаления. Роста опухоли в представленном материале нет. В дальнейшем сужения не возникали, дисфагии не было.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у Р-н В.П. в динамике до и после операции

Дата исследования	Показатели ФВД		
	ОФВ 1	ОФВ1/ ЖЕЛ (индекс Тиффно)	Заключение
20.06.2008 г	12 %		Крайне резкая обструкция
15.06.2009 г.	48 %	58,0	Умеренная обструкция
02.06.2010 г.	40 %	50,2	
18.11.2011 г.	42 %	70 %	Значительная обструкция



**Рис. 7.** а – рентгенограммы глотки, ПЖА на шее, грудного желудка от 27.12.2012 – через 2,5 г. после операции. Анастомоз проходим, широкий. Грудной желудок в виде неширокой трубы, по диаметру сравнимый с шириной позвонка; б – Рентгенограмма выходного, пилорического отделов грудного желудка и начального отдела 12-перстной кишки. Опорожнение из желудка наступает сразу – 12-п кишка обычной конфигурации.

**Р-н В. П.**, 75 л. Повторно в плановом порядке поступил на лечение 17.12.2012 г. (И.Б. № 37793) В настоящее время дисфагии нет, затруднения при глотании прошли год назад после бужирования. Приступы кашля бывают редко – не более 1 раза в 2 мес. Показатели функции внешнего дыхания изменились в лучшую сторону по сравнению с дооперационным периодом – увеличился до нормального индекс Тиффно (табл. 1).

Больной питается нормально, вес стабилен – около 64 кг. При осмотре – удовлетворительного питания, пальпаторно – без особенностей. При рентгенологическом исследовании пищевода и желудка от 05.06.2012 г.: шейный отдел пищевода – без особенностей, ПЖА не сужен, раскрывается до 1 см, контуры ровные, контраст проходит свободно, супрастенотическое расширение отсутствует, грудной желудок не увеличен, в виде неширокой трубы. Привратник – под диафрагмой, свободно проходим, эвакуация в двенадцатiperстную кишку своевременная, наступает сразу. ЛДПК – без особенностей. Продвижение контрастной массы по двенадцатiperстной кишке не нарушено (рис. 7а, б).

На МС КТ от 04.06.2012 г. выявлены два субсерозных образования в печени (8-й и 6-й сегменты) по 16 × 11 мм каждое, подкапсульно, бронхоэктазы нижней доли и 2-го сегмента справа. Умеренная медиастинальная лимфаденопатия.

**22.12.2012 г. ФГС:** М/а лидокаином. Гастрофбронкоскоп проведен в 12-п. кишку и далее в тонкую кишку на 70 см. Гортань не изменена. Вход в пищевод свободен. ПЖА на шее – на расстоянии 18 см от резцов. Он округлой формы, диаметр не менее 2 см. Слизистая в зоне пищеводно-желудочного перехода ровная, без признаков эзофагита. Рефлюкса нет. Видны признаки антирефлюксной складки в области анастомоза. Грудной желудок – в виде неширокой трубы. В желудке сохранена целостность слизистой, сохранен рисунок складок, он имеет продольную направленность, перистальтика правильная, поверхностная, медленная. Привратник практически не перистальтирует, зияет, диаметр его до 2–2,5 см. Минимальный ДГР. Осмотрена и 12-перстная кишка. Патология в ней и далее в тонкой кишке не выявлена. **Заключение:** Оперированный пищевод. Искусственный пищевод из целого желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, длительное, почти 50-летнее, течение рефлюкс-эзофагита (наблюдение № 2) привело к возникновению выраженного хронического воспаления с гиперплазией покровно-ямочного эпителия, очаговой толстокишечной и тонкокишечной метаплазии и дисплазии 1–2 ст. на всем протяжении пищевода, на фоне которых возникла adenокарцинома средней трети пищевода, которой несколько лет назад там не было. Изложенное позволяет нам, как и ранее [13], считать, что длительно текущий рефлюкс-эзофагит является предраковым заболеванием. У нас нет достаточных данных, чтобы сказать, что рак пищевода у нашего пациента не появился бы, если бы ему своевременно выполнили антирефлюксную операцию. Но то, что длительное течение патогенетически нелеченого рефлюкс-эзофагита привело к

раку пищевода у нашего пациента, не должно вызывать сомнения, теперь это уже не ново.

Предлагаемые нами эндоскопические критерии в сочетании с клиническими и рентгенологическим симптомами позволяют своевременно выявить рефлюкс-эзофагит в ранних стадиях и в «зрелом» состоянии и определиться с операцией до развития осложнений. Приведенные нами наблюдения свидетельствуют о запоздалом направлении больных на операцию и об ее эффективности как на основании субъективных, так и объективных критериев.

Клиническое улучшение бронхолегочных проявлений у обоих больных сразу после операции также свидетельствует о целесообразности и необходимости более раннего антирефлюксного хирургического лечения при осложненных формах Р-Э.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О.М. Хирургическая коррекция как метод профилактики, стабилизации и лечения рефлюкс-эзофагита и его осложнений: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 24 с.
2. Александров О.М., Скворцов М.Б., Дроков В.В., Запова Л.С. Функция внешнего дыхания у больных рефлюкс-эзофагитом // Акт. вопросы клинич. и эксперим. хирургии: тез. докл. – Иркутск, 1996. – С. 71–72.
3. Александров О.М., Скворцов М.Б., Суховский В.С. Динамика отдельных показателей функции внешнего дыхания у оперированных больных рефлюкс-эзофагитом // Новые хирургические технологии и избранные вопросы клинической хирургии: мат. II науч.-пр. конф. – СПб., 2000. – С. 141–142.
4. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14. – С. 1006–1015.
5. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. – 2007. – № 4. – С. 62–65.
6. О месте бронхореспираторных осложнений в классификации больных рефлюкс-эзофагитом / М.Б. Скворцов [и др.]. – Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Иркутск, 1997. – С. 198–200.
7. Основные принципы предоперационной подготовки и интенсивной терапии послеоперационного периода у больных раком пищевода / С.П. Свиридова [и др.]. – Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 120–126.
8. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям / М.И. Давыдов [и др.] // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 109–119.
9. Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – № 4. – С. 21–30.
10. Скворцов М.Б., Александров О.М., Гольдберг О.А. Рефлюкс-эзофагит. Течение, исходы, дифференцированный подход к оперативному лечению // Первая международная конференция по торако-абдоминальной хирургии: сборник тезисов, 5–6 июня 2008 г. – М., 2008. – С. 233.

11. Скворцов М.Б., Александров О.М., Гольдберг О.А. Тотальный рефлюкс-эзофагит. Осложненные формы. Особенности хирургического лечения // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Прил. Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении: Матер. конф., Санкт-Петербург, 20–21 апреля 2011 г. – СПб., 2011. – № 1 (33). – С. 219.
12. Скворцов М.Б., Александров О.М., Красникова Н.О., Дарибазарон Ц.Д. Рефлюкс-эзофагит – предраковое заболевание пищевода. Роль и возможности эндоскописта в своевременной диагностике и лечении // Актуальные вопросы эндоскопической диагностики и лечения раннего рака пищеварительного тракта. VI Российско-японский симпозиум по эндоскопии пищеварительного тракта: сб. тезисов. – М., 2004. – С. 23–25.
13. Скворцов М.Б., Кожевников М.А., Боричевский В.И., Серебренникова Т.Ю. Пластика пищевода с использованием желудка при нераковых сужениях // Хирургия Забайкалья. Труды межрегиональной научно-практической конференции. – Чита-Агинское, 2012. – С. 182–187.
14. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш. Диссинергия сфинктерного аппарата желудка // Тез. докл. научн. конфер., посв. 50-летию Иркутского госуд. мед. ин-та. – Иркутск, 1980. – С. 87–89.
15. Скворцов М.Б., Пипия П.Ш. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудка в условиях масштабного осмотра на промышленных предприятиях // Диспансеризация населения и автоматизированные информационные системы, медицинская техника для диспансеризации всего населения: тез. докл. Всесоюзн. совещ., 4–5 дек. 1984 г. – М., 1984. – С. 60–61.
16. Скворцов М.Б., Шиштин В.В. Рефлюкс-эзофагит. Диагностика, показания к операции и ее эффективность // Материалы IV Всесоюзного съезда гастроэнтерологов. – Т. 1. – М.-Л., 1990. – С. 564–565.
17. Флуоресцентные методы в диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта (Обзор литературы) / О.Б. Дронова [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 1. – С. 68–74.
18. Хайдудинов Р.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения рака пищевода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 3. – С. 48–51. 18
19. Черноусов А.Ф. Шестаков А.Л., Тамазян Г.С. Рефлюкс-эзофагит. – М., 1998. – 179 с.
20. Шиштин В.В. Диагностика и хирургическое лечение рефлюкс-эзофагита и его осложнений: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1991. – 20 с.

#### **Сведения об авторах**

**Скворцов Моисей Борисович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ИГМУ (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, т. 40-78-09)

**Загузина Елена Моисеевна** – начальник госпиталя – врач ФКУС «МСЧ МВД России по Иркутской области» (Иркутск, ул. Б. Хмельницкого 11а)

**Кожевников Михаил Александрович** – кандидат медицинских наук, врач-хирург ИОКБ

А.А. Смирнов<sup>1,2</sup>, Л.К. Куликов<sup>1</sup>

## ЭНДОВЕНОЗНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ОБЛИТЕРАЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ ПОДКОЖНЫХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)  
<sup>2</sup>ООО «Медицинский центр «ЭЛИТ» (Иркутск)

Цель работы: оценить эффективность эндовенозной лазерной облитерации большой и малой подкожных вен на серии клинических случаев пациентов с варикозным расширением вен.

24 пациентам с варикозным расширением подкожных вен была выполнена эндовенозная лазерная облитерация большой (18) и малой подкожных вен (8). Данное вмешательство сочеталось с минифлебэктомией варикозных притоков в 16 и с пенной склеротерапией в 10 случаях. Сроки наблюдения за пациентами составили 2 и 6 месяцев. В раннем периоде наблюдения у всех исследуемых достигнута полная облитерация ствола магистральных вен. Эндовенозная лазерная облитерация магистральных подкожных вен является хорошей альтернативой стандартной флебэктомии, сопровождается аналогичным с операцией процентом рецидива в раннем периоде наблюдения, но в то же время более быстрой реабилитацией после вмешательства. Для оценки эффективности предложенного способа лечения пациентов с варикозным расширением вен требуется дальнейшее проведение контролируемого клинического исследования в сроки год и более.

**Ключевые слова:** эндовенозная лазерная облитерация, варикозное расширение вен

## ENDOVENOUS LASER ABLATION OF MAIN SUPERFICIAL VEINS: FIRST APPLICATION IN EAST SIBERIA

А.А. Smirnov<sup>1,2</sup>, Л.К. Kulikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Irkutsk  
<sup>2</sup> Medical Center «ELIT», Irkutsk

The aim of the work was to evaluate the effectiveness of endovenous laser ablation of great and small saphenous veins by a series of clinical cases of patients with varicose veins. Endovenous laser ablation of great (18) and small saphenous veins (8) were performed in 24 patients. This surgery was combined with phlebectomy varicose veins in 16 and foam form sclerotherapy in 10 cases. All patients were followed up for 2 and 6 months. Full ablation of main saphenous vein achieved in all patients in the early period of observation. Endovenous laser ablation of main saphenous veins is a good alternative to standard phlebectomy it has the same with the surgery percentage of recurrence in early period of observation but faster rehabilitation after interference. Further control clinical study is needed for assessment effect of this treatment in the course of year and more.

**Key words:** endovenous laser ablation, varicose vein

Население развитых стран подвержено развитию хронических заболеваний вен нижних конечностей в 25 % от общей популяции. В большинстве своем это женщины среднего возраста [4]. Клинические проявления хронической венозной недостаточности в виде отеков, тяжести в ногах и трофических нарушений снижают трудоспособность ряда пациентов и иногда сопровождаются инвалидизацией. Общий принцип лечения таких пациентов заключается в устраниении патологического сброса венозной крови в поверхностной системе нижних конечностей по возможности с минимальной операционной травмой и максимальным косметическим эффектом. В настоящее время основным способом устранения вертикального рефлюкса по магистральным подкожным венам является инвагинационный стриппинг большой или малой подкожных вен из хирургического доступа, который сопровождается минимальной травматизацией, но, к сожалению, наличием послеоперационного рубца и рисками возникновения инфекции области хирургического вмешательства. С начала 90-х годов прошлого столетия во врачебную практику лечения пациентов с варикозным расширением вен стали входить эндовенозные способы устранения клапанной

несостоятельности магистральных подкожных вен. К ним относят три группы вмешательств: радиочастотная и лазерная облитерации, а также пенная эхосклеротерапия. Первые два метода основаны на термическом воздействии на стенку вены, а последний метод – на применении вспененных склерозантов (полидоканол или натрий тетрадецилосульфат) направленных на химическое разрушение интимы сосуда. Все они обладают хорошим косметическим эффектом, но для них характерны различные сроки возникновения реканализации магистральных подкожных вен и клинического рецидива варикозного расширения вен. Наибольшая частота реканализаций возникает после пенной склеротерапии ствола большой и малой подкожных вен – 50 % в течение 5 лет, после кроссэктомии и стриппинга 30 % за аналогичный промежуток времени [2]. Данные о частоте рецидивов после эндовенозных термических облитераций разнятся. Это связано с различными источниками излучения: радиочастота или лазер, и количеством выдаваемой энергии на 1 см стенки вены. В среднем этот показатель за пятилетний период наблюдения по данным разных авторов колеблется от 1 до 10 % [1].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность эндовенозной лазерной облитерации большой и малой подкожных вен на серии клинических случаев пациентов с варикозным расширением вен.

## МЕТОДИКА

В 2011 г. в Медицинском центре «ООО «ЭЛИТ» было обследовано и прооперировано 40 пациентов с клиническими признаками варикозного расширения вен нижних конечностей. Критериями включения в исследование были пациенты с наличием несостоительности клапанов большой и малой подкожных вен (рефлюкс более 0,5 сек при дуплексном сканировании). Критериями исключения из исследования были: размер магистральной подкожной вены более 15 мм в зоне претерминального клапана сафено-феморального и сафено-поплитеального соустий, перенесенный тромбофлебит и склеротерапия ствола магистральной подкожной вены, отказ пациента от эндовенозной лазерной облитерации. В зависимости от указанных критериев эндовазальному лазерному вмешательству были подвергнуты 24 пациента, 26 нижних конечностей. Среди них большинство составили женщины – 20 пациенток (83,3 %). Средний возраст пациентов к моменту лечения был  $41,3 \pm 10,9$  года. Диагноз устанавливался в соответствии с международной классификацией хронических заболеваний вен – Clinical Etiology Anatomy Pathogenesis (CEAP). Большинство пациентов (23) имели C2 класс, признаки хронической венозной недостаточности (классы C3, 4) были выявлены только у 1 больного. Перед проведением лечения все пациенты получили добровольное информированное согласие на выполнение медицинской процедуры.

Несостоительность клапанов магистральной вены выявляли при дуплексном сканировании на аппарате Logiq Book XP в соответствии с протоколом, рекомендуемым соглашательной комиссией Union Internationale de Phlebologie UIP [3]. Рефлюкс более 0,5 сек. на большой подкожной вене (БПВ) был зарегистрирован на 18 конечностях, на малой подкожной вене (МПВ) – 8. Во всех случаях несостоительности клапанов БПВ рефлюкс был выявлен только до верхней трети голени. Средний диаметр БПВ на уровне претерминального клапана сафено-феморального соустия был –  $7,3 \pm 2,4$  мм, МПВ на уровне сафено-поплитеального соустия –  $4,6 \pm 1,2$  мм. Эндовенозная лазерная облитерация (ЭВЛО) была выполнена на аппарате с длиной волны 1060 мкн и максимальной мощностью 25 Вт. Пункция магистральной вены и установка световода проводилась через периферический внутривенный катетер 16–18G под контролем УЗС, кончик световода позиционировали в зоне устья наружной эпигастральной вены или в 10 мм от терминального клапана сафено-феморального соустия. Нами были применены торцевые световоды 600 мкм. Все вмешательства были выполнены под местной инфильтрационной анестезией под контролем УЗС. В качестве анестетика мы использовали 0,2% лидокаин. Количество энергии на стенку вены производили из

расчета длины и диаметра вены, которая в среднем составила  $150 \pm 13,3$  Дж/см. Вытягивание световода осуществляли в ручном режиме. В 16 случаях ЭВЛО сочеталась с минифлебэктомией варикозных притоков и в 10 – с пенной эхосклеротерапией, приготовленной по методу Tessari. Фармакологическая тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами проведена у 7 (17,5 %) пациентов, имеющих умеренные фактор риска. Сроки наблюдения пациентов и проведения УЗАС вен нижних конечностей после лазерной облитерации составили: 2 и 6 месяцев.

Дизайн исследования – неконтролируемое проспективное исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения через 2 месяца у всех пациентов отмечена окклюзия подвергшегося лазерному облучению сегмента большой подкожной вены. При дуплексном сканировании на всем протяжении окклюзированной вены отсутствовал кровоток, что указывает на правильно выбранный режим лазерной коагуляции и полную облитерацию вены. Среднее расстояние от проксимального участка тромба до терминального клапана сафено-феморального соустия составило  $1,3 \pm 0,3$  см. У двух пациентов с выполненной облитерацией БПВ отмечено распространение термоиндуцированного тромба за пределы сафено-феморального соустия на расстояние 3 мм в общую бедренную вену. Указанная ситуация была связана с проксимальным смещением конца световода за устье наружной эпигастральной вены в момент проведения лазерной облитерации. Этим пациентам был назначен курс низкомолекулярного гепарина на 5 суток с динамическим ультразвуковым контролем глубоких вен нижних конечностей. Прогрессирования тромба в общую бедренную вену и признаков тромбоэмболии мы не наблюдали.

Через 6 месяцев после вмешательства при контрольном ультразвуковом ангиосканировании нами отмечен полный лизис выпирающей части тромба.

За период наблюдения через 6 месяцев после эндовенозной лазерной облитерации магистральных вен при контрольном ультразвуковом сканировании у 23 пациентов (95,8 %) вена не определялась, что указывало на ее полную облитерацию. У одного пациента отмечался сохраняющийся окклюзированный сегмент большой подкожной вены в верхней трети бедра в зоне ранее существовавшего варикозного расширения. Кровотока в этом сегменте при дуплексном сканировании мы не наблюдали.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндовенозная лазерная облитерация магистральных подкожных вен является хорошей альтернативой стандартной флебэктомии, сопровождается аналогичным с операцией процентом рецидива в раннем периоде наблюдения, но в то же время более быстрой реабилитацией после вмешательства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great

saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study) / K. Rass [et al.] // Arch Dermatol. – 2012. – Vol. 148, N 1. – P. 49–58.

2. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices / C. Nesbitt [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. – Vol. 5, N 10. – 23 p.

3. Gloviczki P., Gloviczki M.L. Guidelines for the management of varicose veins // Phlebology. – 2012. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 2–9.

4. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study / C.J. Evans [et al.] // J. Epidemiol. Community Health. – 1999. – Vol. 53, N 3. – P. 149–153.

**Сведения об авторах**

**Смирнов Алексей Анатольевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования врачей, хирург, фелоболг медицинского центра «ЭЛИТ» (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100, e-mail: surarcher@gmail.com)

**Куликов Леонид Константинович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования врачей (664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100)

В.А. Сороковиков<sup>1,2</sup>, В.Г. Брюханов<sup>1</sup>, З.В. Кошкарёва<sup>1</sup>, А.В. Горбунов<sup>1</sup>

## ОЦЕНКА СТЕПЕНИ СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ПРОЦЕССА (СТЕНОЗА) ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный Центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

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

В работе дана оценка степени стенозирующего процесса позвоночного канала у 48 больных со стенозами позвоночного канала на основании морфометрических измерений позвонков, дурального мешка и позвоночного канала. Авторами усовершенствована и дополнена морфометрическая методика измерений целого ряда параметров, на базе которых разработана математическая модель и произведены математические расчеты по определению коэффициента стенозирующего процесса позвоночного канала на поясничном уровне ( $Zn$ ). Диагностика стеноза ПК на основе разработанных и предложенных нами клинико-лучевых критерииев с использованием математического моделирования может способствовать более совершенной диагностике и оценке степени стенотического процесса позвоночного канала на поясничном уровне и позволяет выбрать адекватную тактику профилактики и лечения данной патологии.

Рассчитанный коэффициент стенозирующего процесса ( $Zn$ ) и его значения позволяют клиницистам своевременно правильно выбрать тактику консервативного или хирургического лечения больных, а также выбрать способ профилактики осложнений стенозирующего процесса позвоночного канала.

**Ключевые слова:** остеохондроз, стеноз, диагностика, морфометрия, позвоночный канал

## EVALUATION OF THE DEGREE OF STENOTIC PROCESS (STENOSIS) OF THE SPINAL CANAL AT THE LUMBAR LEVEL

В.А. Sorokovikov<sup>1,2</sup>, V.G. Briukhanov<sup>1</sup>, Z.V. Koshkareva<sup>1</sup>, A.V. Gorbunov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk State Academy of Postgraduating Training, Irkutsk

In the article the evaluation of the degree of stenotic process in the spinal canal in 48 patients with stenosis of the spine judging by the morphometric measurements of vertebrae, dural sac and spinal canal. The authors improved and supplemented the morphometric technique of measurements of a number of parameters, on their basis the mathematical model was worked out and mathematical calculations to determine the coefficient of stenotic process in the spinal canal at the lumbar level were held ( $Zn$ ).

The diagnostics of stenosis of spinal canal basing on worked out clinic ray criteria using mathematical modeling can help more complete diagnostics and evaluation of the degree of stenotic process of the spinal canal at the lumbar level and let choose appropriate prevention and treatment of this pathology.

The calculated ratio of stenotic process ( $Zn$ ) and its values let clinicians choose tactics of conservative or surgical treatment in time and choose the way of prevention of complications of stenotic process of the spinal canal.

**Key words:** osteochondrosis, stenosis, diagnostics, morphometry, spinal canal

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Стенозирующие процессы позвоночного канала являются социальной проблемой, а категория больных с указанной патологией относится к наиболее тяжелым в нейрохирургической практике с высокой степенью инвалидизации. Под стенозирующим процессом позвоночного канала понимают любой патологический процесс, приводящий к сужению его просвета с компрессией нервных структур на любом уровне [1–5, 7, 9–11, 17]. Этот патологический процесс является следствием ряда заболеваний позвоночника, таких, как дегенеративные заболевания (спондилез, артроз, дегенеративный спондилолистез, спондилолизный спондилолистез, грыжевые выпячивания межпозвонкового диска, их комбинации), сдавление невральных структур патологически измененными мягкими тканями, а также ятрогенные причины, посттравматические, метаболические и другие патологические состояния [12–16, 19, 38].

Частота стеноза позвоночного канала на поясничном уровне составляет 11,5 случаев на 100 тыс. населения в год [20, 22–27, 39]. Наиболее часто

встречающимися поражениями позвоночника, приводящими к стенозу позвоночного канала, являются дегенеративно-дистрофические заболевания [6, 17, 28–30, 37, 38, 40, 41]. Удельный вес неврологических проявлений дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника составляет 60–95 % среди всех заболеваний периферической нервной системы. Большинство страдающих относится к возрастной группе от 30 до 50 лет, а основным фактором снижения трудоспособности является боль [6, 12]. В общей структуре инвалидности от заболеваний костно-суставной системы дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника составляют 20,4 % [8, 18, 31–35, 39, 42].

До недавнего времени рентгенологический метод исследования был основным для объективизации поражений позвоночника и изменений позвоночного канала, однако, он позволяет лишь косвенно судить о возможном вертебро-спинальном конфликте. Малая информативная значимость рентгенологических параметров стеноза и сложность проведения клинико-рентгенологических корреляций не позволяют

адекватно определить механизм формирования стенотического процесса в позвоночном канале. Внедрение в практику методов медицинской компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) – значительно расширило представление о механизме неврологических нарушений при патологии позвоночника и, в частности, при стенозирующем процессе. Однако остаются нераскрытыми вопросы, касающиеся симптоматики данных КТ, КТ-миеографии и МРТ при стенозирующем процессе позвоночного канала, оценке количественных параметров стенотического процесса позвоночного канала, нет данных по оценке клинико-лучевых параллелей, не определена роль ведущих факторов формирования стенотического процесса.

Все вышеизложенное подчеркивает актуальность предлагаемой нами компьютерной программы комплексного клинико-лучевого исследования позвоночного канала на поясничном уровне в оценке степени стенозирующего процесса.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка и клиническая оценка предложенной компьютерной программы в диагностике стенозирующего процесса позвоночного канала на поясничном уровне.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование у 48 пациентов с клинико-рентгенологическими признаками стенозирующего процесса позвоночного канала на поясничном уровне. Распределение пациентов ( $n = 48$ ) по возрастным группам, полу, коэффициенту стенозирующего процесса, по сегментам представлено в таблице 1.

Из таблицы видно, что из обследованных 48 пациентов, было 28 мужчин и 20 женщин. Больные были разделены на группы: 20–30 лет, 31–45 лет, 46–55 лет, 56 лет и старше.

В первую возрастную группу (20–30 лет) вошли двое мужчин: 22 и 26 лет, у которых были выявлены стенозирующие процессы, обусловленные грыжами межпозвонковых дисков. У одного больного были грыжи дисков на уровне  $L_{IV}-L_V$  ( $Z_n = 4,25$ ), на уровне

$L_V-S_I$  ( $Z_n = 6,6$ ). У второго пациента, с изначально врожденным стенозом позвоночного канала, – на уровне сегментов  $L_{IV}-L_V, L_V-S_I$  ( $Z_n = 3,77$  и  $3,79$ ).

Вторую группу (31–45 лет) составили 14 пациентов. Стенозирующие процессы выявлены у 13 пациентов – 5 женщин и 8 мужчин. У одного пациента (женщина) стенозирующего процесса не было. У 1 пациента стенозирующий процесс выявлен на уровне дисков  $L_{III}-L_{IV}$  и был обусловлен грыжей диска ( $Z_n = 5,01$ ). На уровне  $L_{IV}-L_V$  стенозирующий процесс был у 8 пациентов, из них: обусловленный грыжей диска – у 4 пациентов, в одном случае выявлена фибральная грыжа диска ( $Z_n = 2,46$ ) – стеноз латерального канала. В остальных случаях показатели  $Z_n$  составили от 4,34 до 4,84 – все эти пациенты вошли в группу стенозирующего процесса с выраженным клиническими проявлениями.

На уровне  $L_V-S_I$  стенозирующий процесс установлен у 4 пациентов, из них: обусловлен грыжей диска у 3 человек ( $Z_n$  от 4,76 до 5,56) и у 1 пациента обусловлен костно-хрящевым узлом ( $Z_n = 4,28$ ). Трои пациентов вошли в группу выраженного стенозирующего процесса, один пациент попал в группу декомпенсированного стенозирующего процесса. В данной возрастной группе у двух больных (мужчин) были выявлены стенозирующие процессы сразу в двух сегментах:  $L_{IV}-L_V, L_V-S_I$  ( $Z_n$  4,34 и 4,28 соответственно), больной отнесен к группе выраженного стенозирующего процесса. У второго больного в сегментах  $L_{IV}-L_V, L_V-S_I$  ( $Z_n = 4,64$  и 3,43), что соответствует группам выраженного и начального стенозирующего процесса.

В третью возрастную группу (46–55 лет) вошли 19 пациентов, из них 10 женщин и 9 мужчин. Две женщины с относительной нормой имели дегенеративно-дистрофические изменения в поясничном отделе позвоночника без стенозирующего процесса. У двух пациентов на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  выявлены спондилолистезы, у одного – грыжа диска. На уровне  $L_{IV}-L_V$  стенозирующие процессы выявлены у 10 пациентов, из них: у одного обусловлен рубцово-спаечным процессом ( $Z_n = 4,25$  – стенозирующий процесс с выраженным неврологическим проявлением); у двоих – спондилолистезом ( $Z_n = 3,7$  и

Таблица 1  
Распределение пациентов по возрастным группам, полу, коэффициенту стенозирующего процесса

Возрастные группы	Гор	Кол-во	$L_{III}-L_{IV}$					$L_{IV}-L_V$					$L_V-S_I$				
			$Z_n$					$Z_n$					$Z_n$				
			0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и более	0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и более	0–3,0	3,0–3,44	3,44–4,0	4,0–5,0	5,0 и более
от 20 до 30 лет	м	2	2	–	–	–	–	–	–	1	–	1	–	–	–	1	–
	ж	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
от 31 до 45 лет	м	8	4	3	–	–	1	1	1	1	4	1	4	1	1	2	–
	ж	6	3	2	1	–	–	1	3	2	–	–	1	1	1	2	1
46–55 лет	м	9	5	1	–	3	–	2	–	–	5	2	5	1	1	–	2
	ж	10	4	1	4	1	–	2	1	3	4	–	4	2	1	1	2
56 лет и старше	м	9	6	2	1	–	–	–	1	2	4	2	3	4	1	–	1
	ж	4	1	–	–	2	1	1	1	–	2	–	3	–	–	–	1

6,7 – стенозирующий процесс с умеренными неврологическими проявлениями и декомпенсированный стенозирующий процесс); у 7 пациентов – грыжами межпозвонковых дисков ( $Z_n$  от 3,39 до 5,35). На уровне сегмента  $L_v-S_1$  стенозирующие процессы выявлены у шести пациентов: у трех больных за счет грыжевых выпячиваний межпозвонковых дисков ( $Z_n = 1,09$  – феморальная грыжа, латеральный стеноз,  $Z_n = 3,03$  и  $Z_n = 6,24$ ). У одного пациента выявлен врожденный стеноз позвоночного канала ( $Z_n = 4,15$ ). У двоих больных выявлены спондилолистезы ( $Z_n = 1,09$  и 5,86).

В четвертую возрастную группу вошли пациенты 56 лет и старше: из группы 13 человек (4 женщины и 9 мужчин), у двух больных на уровне  $L_{III}-L_{IV}$  диагностирован спондилолистез при ( $Z_n = 2,66$  и 6,73). У одного пациента была выявлена грыжа межпозвонкового диска при ( $Z_n = 6,73$ ). У восьми пациентов стенозирующий процесс позвоночного канала на уровне  $L_{IV}-L_{V}$  из них у одного пациента стенозирующий процесс обусловлен гипертрофией задней продольной связки (при  $Z_n = 3,57$ ). Грыжи межпозвонковых дисков выявлены у 5 человек ( $Z_n$  от 3,39 до 4,56); протрузия диска ( $Z_n = 1,98$ ) отмечена у одного пациента. В одном случае выявлен рубцово-спаечный эпидурит (при  $Z_n = 4,01$ ). Врожденный костный стеноз (при  $Z_n = 3,15$ ) определялся у одного пациента. На уровне  $L_v-S_1$  стенозирующие процессы позвоночного канала диагностированы у шести больных, из них: обусловленные грыжами межпозвонкового диска у четырех больных: у одного ( $Z_n = 1,52$ ) визуализировалась феморальная грыжа, у двоих ( $Z_n = 3,02$  и 3,22) выявлен стенозирующий процесс без неврологических проявлений и у одного (при  $Z_n = 5,54$ ) – декомпенсированный стенозирующий процесс. У одного пациента определялась гипертрофия задней продольной связки ( $Z_n = 3,76$ ), он вошел в группу стенозирующего процесса с выраженным неврологическим проявлением, и у одного больного – врожденный стеноз позвоночного канала при ( $Z_n = 5,84$ ), он вошел в группу декомпенсированного стенозирующего процесса.

Обследованные пациенты по клинико-рентгенологическим проявлениям распределились следующим образом (табл. 2).

На основе показателей коэффициента  $Z_n$  нами была усовершенствована классификация стенозов позвоночного канала.

Так, при величине коэффициента стенозирующего процесса  $Z_n$  от 0 до 3,0 диагностируется отсутствие стенозирующего процесса; при  $Z_n$  от 3,0 до 3,44 – начальный стенозирующий процесс без неврологических проявлений; при  $Z_n$  от 3,44 до 4,0 – стенозирующий процесс с умеренными неврологическими проявлениями; при  $Z_n$  от 4,0 до 5,0 – стенозирующий процесс с выраженным неврологическим проявлением; при  $Z_n$  от 5,0 и более – декомпенсированный стенозирующий процесс в позвоночном канале позвоночно-двигательного сегмента на поясничном уровне.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами была усовершенствована и дополнена морфометрическая методика измерений целого ряда параметров, на базе которых разработана математическая модель и произведены математические расчеты по определению коэффициента стенозирующего процесса позвоночного канала на поясничном уровне ( $Z_n$ ).

Диагностика стеноза ПК на основе разработанных и предложенных нами клинико-лучевых критериев с использованием математического моделирования может способствовать более совершенной диагностике и оценке степени стенотического процесса позвоночного канала на поясничном уровне и позволяет выбрать адекватную тактику профилактики и лечения данной патологии.

Рассчитанный коэффициент стенозирующего процесса ( $Z_n$ ) и его значения позволяют клиницистам своевременно правильно выбрать тактику консервативного или хирургического лечения больных, а также выбрать способ профилактики осложнений стенозирующего процесса позвоночного канала.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М.Л. Громова И.П., Зарецков А.В. Некоторые особенности консервативного лечения остеохондроза позвоночника различной локализации

**Распределение пациентов по клинико-рентгенологическим проявлениям**

**Таблица 2**

Сегменты	Отсутствие стенозирующего процесса	Начальный стенозирующий процесс без неврологических проявлений	Стенозирующий процесс с умеренными неврологическими проявлениями	Стенозирующий процесс с выраженным неврологическим проявлением	Декомпенсированный стенозирующий процесс
$L_{III}-L_{IV}$	–	–	3	2	–
$L_{IV}-L_{V}$	–	–	5	12	1
$L_v-S_1$	–	–	10	6	–
$L_{IV}-L_{V}, L_v-S_1$	–	–	4	4	1
<b>Итого:</b>	–	–	22	24	2
Из них прооперированные больные	–	–	–	22/2–отказа	2

- // Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника. – Л., 1984. – С. 71–75.
2. Алтунбаев А. Варианты вертебральных и пояснично-крестцовых радикулярных поражений (клинико-визуализационное обоснование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 2002. – 33 с.
  3. Алтунбаев Р.А. Клинико-компьютерная томографическая оценка закономерностей формирования вертеброгенных пояснично-крестцовых синдромов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1995. – 25 .
  4. Антилко Л.Э. Стеноз позвоночного канала. – Воронеж: ИПФ «Воронеж», 2001. – 272 с.
  5. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1986. – Т. 86, № 4. – С. 481–487.
  6. Антонов И.П., Недзведь Г.К., Ивашена Е.Н. Клиника, лечение и профилактика заболеваний нервной системы // К патогенезу неврологических проявлений поясничного остеохондроза. – Казань, 1988. – С. 65–70.
  7. Васильев А.Ю., Витько Н.К. Компьютерная томография в диагностике дегенеративных изменений позвоночника. – М.: Видар-М, 2000. – 120 с.
  8. Васильев А.Ю., Казначеев В.М. Пункционная лазерная вапоризация дегенеративных межпозвонковых дисков. – М., 2005. – 128 с.
  9. Жаденов И.И., Лухминская В.Г., Гейтенбаум М.З. Социальная характеристика инвалидности при заболеваниях костно-суставной системы // Ортопедия травматология и протезирование. – 1982. – № 5. – С. 9–11.
  10. Зорин Н.А. Вертебральные миелопатии и радикулоопатии. – М.: Медицина, 1993. – 132 с.
  11. Кадырова Л.А., Харон Н.С., Речицкий И.З. К вопросу о клинико-рентгенометрической диагностике стеноза позвоночного канала у больных с поясничным остеохондрозом // Вертеброневрология. – 1993. – Т. 1. – С. 27–31.
  12. Кишковский А.Н., Кузнецов С.В., Бажанов Е.А. Рентгеносямиотика остеохондроза: новые признаки и сравнительный анализ информативности традиционных методик и компьютерной томографии // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 6. – С. 48–53.
  13. Клинико-рентгенологические особенности и диагностика артроза дугоотростчатых суставов при поясничном остеохондрозе / А.И. Продан [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 2. – С. 10–14.
  14. Магнитно-резонансная томография в диагностике вертеброневрологической патологии / Т.А. Ахадов [и др.] // Вестник рентгенологии. – 1994. – № 1. – С. 22–25.
  15. Маратканова Т.В. Методические особенности контрастной миелографии при дисковых поражениях поясничного отдела позвоночника // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1996. – № 4. – С. 130.
  16. Маратканова Т.В., Морозова Т.Д. Контрастная миелография в диагностике задних грыж поясничных межпозвонковых дисков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1997. – № 1. – С. 30–34.
  17. Морфометрические особенности позвоночного канала у больных сколиотической деформацией 2–3 степени / В.Э. Потапов [и др.] // Материалы науч. конф. с международным участием «Хирургия позвоночника – полный спектр», посв. 40-летию отделения патологии позвоночника ЦИТО. – М., 2007. – С. 232–234.
  18. Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Рентгенологическая диагностика нестабильности ПДС у больного остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника, антеспондилолистезом LIV I-II степени // Вестник АХИО. – Иркутск, 2007. – С. 124.
  19. Поздеева Н.А., Сороковиков В.А. Способ диагностики нестабильности ПДС при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника // Вестник АХИО. – Иркутск, 2007. – С. 125.
  20. Поясничный стеноз / Д.Р. Штульман [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно и др. // Болезни нервной системы. – М., 1995. – Т. 1. – С. 518–520.
  21. Прокопенко О.Б. Значение рентгенологического симптома вакуум феномена в диагностике остеохондроза позвоночника // Вестник рентгенологии. – 1990. – № 5–6. – С. 140.
  22. Рагимов О.З. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала (клиника, диагностика и лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 48 с.
  23. Соколов В.Н., Лавров В.Н., Соколов Р.В. Компьютерная томография в диагностике туберкулезного спондилита и другой вертебральной патологии // Диагностика и клиника туберкулеза: сб. тр. – М.: НИИ туберкулеза, 1986. – С. 21–25.
  24. Тагер И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
  25. Терновой К.С Предоперационное МРТ и КТ в диагностике дегенеративной патологии поясничного отдела позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
  26. Торстен Б.М., Райф Э. Норма при КТ- и МРТ-исследованиях. – М.: «МЕДпресс-информ», 2008. – 256 с.
  27. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах цифрах, рисунках. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. – 187 с.
  28. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях центральной нервной системы. – СПб.: Гиппократ, 1999. – 191 с.
  29. Холин А.В. Магнитно-резонансная томография с ультразвуковым полем при заболеваниях и повреждениях позвоночника и спинного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1992. – 46 с.
  30. Холин А.В., Макаров А.Ю., Мазуркевич Е.А. Магнитно-резонансная томография позвоночника и спинного мозга. – СПб., 1995. – 132 с.
  31. A comparison of computed tomography-myelography, magnetic resonance imaging, and myelography in the diagnosis of herniated nucleus pulposus and spinal stenosis / R. Bishoff [et al.] // J. Spinal Disord. – 1993. – N 4. – P. 289–295.
  32. Avrahami E., Wigler I., Stern D., Caspi D. et al. CT demonstration of calcification of the ligamenta flava of lumbosacral spine associated with protrusion of the intervertebral disc // Spine. – 1990. – Vol. 15. – P. 21–23.

33. Berney J. Epidemiologie des canaux lombaires etroits // Neurochirurgie. – 1994. – Vol. 40, N 3. – P. 174–178.
34. Dorwat R.H. Spinal stenosis // Radiol. Clin. North Am. – 1981. – Vol. 41 (2). – P. 301.
35. Dynamic effects on de lumbar spinal canal: axially loaded CT-mielography and MRI in patients with sciatica end or neurogenic claudication / J. Willen [et al.] // Spine. – 1997. – Vol. 15, N 22 (24). – P. 2968.
36. Griffits H. Imaging of the Lumbar Spine. – Gaithersburg, Maryland: Aspen Publishers Ins, 1991. – 146 p.
37. Jacjdson R.E., Garagano F.P., Rosomoff H.L. Transverze axial tomography of the spin // Axial anatomy of the normal lumbar spine // J. Neurosurg. – 1975. – Vol. 42. – P. 406–411.
38. Poster R., Ward D. Cauda equinia dysfunction // Spine. – 1992. – N 1. – P. 9–15.
39. Schmorl G., Junghans H. Die gesunde und die kranke wirbelsaue im rontgenbield und klinik. – Stuttgart, 1957. – 197 s.
40. Schnitzlein H.N., Myrtagh F.R. Imaging anatomy of the lumbosacral spine with magnetic resonance. – Baltimore, Munich, 1986.
41. The predictive value of preoperative myelography in lumbar spinal stenosis / A. Herno [et al.] // Spine. – 1994. – Vol. 19, N 12. – P. 1335–1338.
42. Vertebral body and posterior element morphology in de normal adult spine / P. Scoles [et al.] // Proceeding of the 4 International Congress on Cotrel-Dubousset instrumentation. – 1987. – P. 151–158.

#### **Сведения об авторах**

**Сороковиков Владимир Алексеевич** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН по научной работе, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ДПО «ИГМАПО» (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-45)

**Брюханов Владимир Геннадьевич** – врач-рентгенолог НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Сортировочный» ОАО РЖД (664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10; тел.: 8 (3952) 63-85-01)

**Кошкарева Зинаида Васильевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-51)

**Горбунов Анатолий Владимирович** – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения клиники ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-46)

М.Н. Чертовских, С.И. Кулинич

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С НЕУДАЧНЫМИ ПРОГРАММАМИ ВРТ ПРИ БЕСПЛОДИИ

**ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
(Иркутск)**

В исследование включены 287 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Всем женщинам с 5 по 8 дни менструального цикла проведена гистероскопия с взятием материала на гистологическое и культуральное исследование эндометрия, расширенная кольпоскопия (КПС). Патология эндометрия, не выявленная перед ЭКО по УЗИ и Пайпель-биопсии, обнаружена у 252 (87,9 %) больных, хронический эндометрит преобладал и составил 78,7 %. Этиологическая структура при этом определялась преобладанием условно-патогенной микрофлоры, а микст-инфекция была практически у всех пациенток. У 196 (68,2 %) больных были выявлены кольпоскопические признаки хронического воспаления шейки матки. Предгравидарная подготовка к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) должна включать гистероскопию с последующей этиотропной терапией.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, полипы эндометрия, гистероскопия, прегравидарная подготовка, ВРТ, ЭКО, пайпель-биопсия

### OPTIMIZATION OF THE PREGRAVIDAL EXAMINATION OF PATIENTS WITH UNSUCCESSFUL PROGRAMS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (PATIENTS WITH INFERTILITY)

**M.N. Chertovskih, S.I. Kulinich**

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk*

*The study included 287 patients with tubal-peritoneal infertility after unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF). All women, from 5 to 8 days of the menstrual cycle performed hysteroscopy with taking material for histological and cultural study of the endometrium, extended colposcopy (CPS). Endometrial pathology is not detected by ultrasound before IVF and Paypell biopsy was detected in 252 (87,9 %) patients, chronic endometritis prevailed in 78,7 %. The etiological structure was determined with a predominance of opportunistic microflora and mixed infection had almost all patients. 196 (68,2 %) patients had colposcopic signs of chronic inflammation of the cervix. Pregravid preparation for assisted reproductive technology (ART) should include hysteroscopy, followed by causal therapy.*

**Key words:** chronic endometritis, polyps of the endometrium, hysteroscopy, preconception training, Assisted Reproductive Technology, Extracorporeal Fertilization, Pipelle biopsy

Профилактика, сохранение и укрепление здоровья населения является важнейшим стратегическим направлением социальной политики любого государства. Показатели женского бесплодия за последние 5 лет увеличились на 14 %. Частота бесплодных браков в России превышает 15 %, что по данным ВОЗ является критическим уровнем [3]. В стране зарегистрировано более 5 миллионов бесплодных пар, из них более 2 млн. нуждаются во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) [6]. Ежегодно в мире выполняется более 250 тыс. лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в России – около 6 тыс. [6, 11, 13]. Несмотря на постоянное усовершенствование методик ВРТ, частота имплантаций после стимуляции суперовуляции и ЭКО остается низкой [6]. По данным XI отчета Национального регистра центров Российской ассоциации репродукции человека частота наступления беременности в программе ЭКО и ПЭ составляет в расчете на 1 цикл 31,5 % [3].

Многократные неудачные программы ВРТ у пациенток доходят до 30 % [3, 15]. Успех программы ЭКО во многом зависит от состояния эндометрия в момент «окна имплантации» – короткого периода, во время которого происходят анатомические и молекулярные изменения, необходимые дляnidации эмбриона [1, 12]. Две трети неудач ЭКО связано с неадекватной

рецептивностью эндометрия и только одна треть с патологией эмбриона [2, 4, 7].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Улучшить диагностику заболеваний эндометрия с использованием эндоскопических технологий, морфологическим и бактериальным исследованием эндометрия при неудачах ВРТ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена ретроспективная оценка гистологической картины патологии эндометрия, микробного пейзажа (забор материала из полости матки для бактериологического исследования проводился во время гистероскопии), показателей гормонального профиля, репродуктивного анамнеза у 287 пациенток после неудачных попыток ЭКО, сопоставимых по возрасту и паритету.

Критерии включения: трубно-перитонеальный фактор бесплодия, отсутствие общих и локальных острых воспалительных процессов и ИППП. Для исследования были отобраны пациентки, у которых перед проведением ЭКО по УЗИ и Пайпель-биопсии отсутствовали признаки внутриматочной патологии.

Всем пациенткам была проведена гистероскопия с выскабливанием стенок полости матки и цервикаль-

ного канала (атравматично, с помощью не активного петлевого электрода) на оборудовании фирмы «KARL STORZ» и «Olympus». Манипуляции проводились с 5-го по 8-й дни менструального цикла.

Бактериологические исследования для идентификации патогенных биологических агентов (ПБА) бактериальной этиологии (бактерий, грибов) с применением автоматического микробиологического анализатора «VITEK 2 Compact».

Расширенная кольпоскопия (КПС) была выполнена на цифровом видеокольпоскопе «SENSITEC-2006».

Все исследования проведены в рамках добровольного информированного согласия на обследование, лечение и наблюдение (согласно Хельсинкской декларации о правах человека) с соблюдением этических норм и одобрены этическим комитетом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст прооперированных больных составил  $26,2 \pm 1,2$  года, что свидетельствует о возникновении внутриматочной патологии у молодых женщин репродуктивного возраста и соответствует литературным данным [2, 8].

Средний возраст начала половой жизни в группах составил  $17,0 \pm 2,5$  года.

Наибольший интерес в работе представляла патология, которая была впервые выявлена в результате проведенной гистероскопии, поскольку это определяет роль этого метода исследования в прегравидарной подготовке женщин, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Наиболее часто встречающейся изолированной патологией был хронический эндометрит, который выявлен у 161 (56,1 %) больной. На втором месте – полипы эндометрия – 55 (19,2 %) и далее, по убывающей: синехии полости матки – у 20 (6,9 %) пациенток, гипоплазия эндометрия – 12 (6,2 %). Более редкими патологическими изменениями, имеющими одинаковое процентное соотношение, были субмукозная миома матки и гиперплазия эндометрия – 2 (0,7 %). Однако лишь в редких случаях эта патология носила изолированный характер. Наиболее часто она сочеталась с хроническим эндометритом (табл. 2).

Морфологические изменения, характерные для хронического эндометрита, обнаружены при полипах эндометрия у 39 (70,9 %), при синехиях в полости матки – у 15 (75 %), при гипоплазии эндометрия – у 9 (75 %) больных. Даже при субмукозной миоме матки и гиперпластических процессах у половины больных. Таким образом, гистологически хронический эндометрит верифицирован у 226 пациенток, что составило 92,7 %. Столь высокая частота сочетания хронического воспаления слизистой оболочки матки с выявленной органической патологией позволяет предположить единую инфекционную природу запуска патогенетических механизмов этих заболеваний.

Одной из задач нашего исследования была оценка роли инфекции в генезе выявленной патологии и неудачах ВРТ. Безусловно, всем пациенткам перед программами ЭКО и гистероскопией были исключены ИПП влагалищных и цервикальных биотопов, однако микробиологического исследования полости матки им не проводилось. Для изучения инфицированности эндометрия мы проводили забор материала из полости матки во время гистероскопии. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, этиологическая структура хронического эндометрита определялась преобладанием условно-патогенной микрофлоры, а микст-инфекция была практически у всех пациенток.

Достоверными маркерами инфицирования полового тракта мы считали характерные изменения эпителия шейки матки. Для изучения инфекционных поражений шейки матки всем пациенткам в изучаемых группах была проведена простая и расширенная кольпоскопии [5, 7].

У 196 (68,2 %) больных были выявлены кольпоскопические признаки хронического воспаления шейки матки: расширенная сосудистая сеть (СС), открытые железы с широким ободком (ОЖ), закрытые железы (ЗЖ), наличие плоского и цилиндрического эпителия (ЦЭ).

При изучении посевов из полости матки этих пациенток у 5 (2,5 %) был выявлен трихомоноз. КПС картина имела патогномоничные признаки: точечные сосуды, придающие шейке вид спелой клубники, множество ЗЖ с непрозрачным или

**Таблица 1**  
**Внутриматочная патология, впервые выявленная при гистероскопии**

Эндометрит (без сочетания с другой патологией)		Полипы		Синехии		Гипоплазия эндометрия		Субмукозная миома матки		Гиперплазия эндометрия		Патологии не выявлено	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
161	56,1	55	19,2	20	6,9	12	4,2	2	0,7	2	0,7	35	12,2

**Таблица 2**  
**Сочетание внутриматочной патологии с хроническим эндометритом**

Патология	Полипы (n = 55)		Синехии (n = 20)		Гипоплазия эндометрия (n = 12)		Субмукозная миома матки (n = 2)		Гиперплазия эндометрия (n = 2)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хронический эндометрит	39	70,9	15	75	9	75	1	100	1	100

Таблица 3

## Микробный пейзаж полости матки обследованных больных

Видовой состав возбудителей (> 10 <sup>4</sup> КОЕ/мл)	Хр. эндометрит (n = 161)		Полипы (n = 55)		Синехии (n = 20)		Гипоплазия эндометрия (n = 12)		Субмукозная миома (n = 2)		Гиперплазия эндометрия (n = 2)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Fusobacterium spp.</i>	10	6,2	6	10,9	—	—	—	—	1	50	—	—
<i>Mobiluncus spp.</i>	8	4,9	3	5,5	1	5	—	—	—	—	—	—
<i>Staphylococcus spp.</i>	15	9,3	9	16,4	2	10	1	8,3	—	—	—	—
<i>Bacteroides spp.</i>	3	1,8	1	1,8	—	—	1	8,3	—	—	—	—
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	15	9,3	6	10,9	1	5	1	8,3	1	50	—	—
<i>Klebsiella spp.</i>	9	5,5	4	7,3	0	—	—	—	—	—	—	—
<i>Propionibacterium spp.</i>	12	7,5	6	10,9	2	10	1	8,3	—	—	—	—
<i>Enterococcus spp.</i>	17	10,6	8	14,5	2	10	2	16,6	—	—	1	50
<i>Enterobacter</i>	3	1,8	2	3,6	1	5	2	16,6	1	50	—	—
<i>Morganella</i>	9	5,5	5	9,1	1	5	1	8,3	1	50	1	50
<i>Prevotella spp.</i>	10	6,2	6	10,9	3	15	1	8,3	1	50	—	—
<i>Propionibacterium spp.</i>	5	3,1	4	7,3	4	20	—	—	—	—	1	50
<i>Candida spp.</i>	27	16,7	13	23,6	1	5	1	8,3	1	50	1	50
<i>U. urealyticum</i>	12	7,5	5	9,1	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>M. hominis</i>	13	8,1	5	9,1	—	—	—	—	—	—	—	—
Ассоциации микроорганизмов	152	94,4	52	94,5	19	95	11	91,6	2	100	2	100

слизисто-гнойным содержимым, а также высыпания типа «манной крупы» по III зоне экзоцервикса. Микроуреаплазменная инфекция выявлена у 12 (6,1 %) пациенток и имела следующие кольпоскопические признаки: ЦЭ «икристый», кровоточащий. Зона трансформации (ЗТ) в виде ОЖ и мелких ЗЖ.

Воспалительные изменения эпителия шейки матки, ассоциированные с вирусной инфекцией, при проведении ПЦР диагностики показала преобладание ВПЧ. Тот или иной генотип вируса выявлялся ранее или был обнаружен во время обследования у 83 % больных.

Микст-инфекция была выявлена у 191 (97,4 %) больной этой группы. Дисплазия цервикального эпителия была заподозрена у 37 (18,8 %) больных на основании кольпоскопической картины в виде АБЭ, грубой пунктуации или йоднегативных участков на МПЭ. Этим пациенткам проведено морфологическое исследование биоптатов измененных участков шейки матки и выскабливание цервикального канала. Морфологическое исследование подтвердило имеющееся хроническое воспаление шейки матки, вызванное бактериально-вирусной инфекцией. Таким образом, кольпоскопия является не только высокинформативным методом диагностики, позволяющим детализировать патологию шейки матки, но маркером хронического эндометрита и другой внутриматочной патологии инфекционного генеза.

Результаты проведенного исследования показали, что инфицирование полости матки в современных условиях приводит к трудно диагностируемому хроническому воспалительному процессу в эндометрии и является одной из важных причин формирования внутриматочной патологии, что в свою очередь ведет

к неудачам ВРТ. Широко применяемая методика забора образцов ткани эндометрия пайпель-кюреткой несомненно обладает рядом достоинств (простая, дешевая, малоинвазивная, не требует в большинстве случаев обезболивания, углубленного клинического обследования) но наряду с этим имеет ряд существенных недостатков, которые ведут к неправильной постановке диагноза и тактике ведения больной. Это, прежде всего отсутствие визуальной оценки состояния цервикального канала и полости матки, возможности точной диагностики органической патологии (полипы, миома, очаговая гиперплазия эндометрия, синехии, аномалии развития, несостоятельность послеоперационных швов и т.д.), малое количество материала для исследования [9, 10, 11]. Большой диагностической удачей является обнаружение в полученном аспириате структурных элементов полипов эндометрия при патогистологическом исследовании. На наш взгляд, применение пайпель-биопсии при прегравидарной подготовке оправдано только для контроля после проведенного лечения хронического эндометрита и гипоплазии эндометрия, где вероятность ошибки минимальна.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективным и информативным инструментальным методом в прегравидарной подготовке при бесплодии, невынашивании беременности и в программах ВРТ является гистероскопия с обязательным морфологическим и бактериологическим исследованием для дальнейшего углубленного и этиотропного лечения до восстановления полноценного эндометрия как в микробиологическом, так

и в анатомическом состоянии и возможно с оценкой гормонального и белкового профиля (гликоделина).

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Кондриков Н.И. Патология матки: атлас. – М.: Практ. медицина, 2008. – 338 с.
2. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснопольский [и др.]// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 5.
3. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Гинекология. – 2005. – Т. 11, № 5. – С. 18–20.
4. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М.: Гэотар-Мед, 2008.
5. Русакевич П.С. Кольпоскопия в практике гинеколога и онколога-гинеколога: учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2008. – 48 с.
6. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 37 с.
8. Wright T.S., Cox J.T., Massad L.S. et al. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197. – P. 346–355.
9. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. – Arnold, 2002.
10. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186 (4). – P. 690–695.
11. Eisert W.G. Dipiridamole. Platelets / Ed. by A.D. Michelson. – Cambridge (USA), 2002. – P. 215.
12. Glasser S.R., Aplin J.D. The endometrium. – Taylor and Francis, 2002.
13. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C.L. Haggerty [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 141–148.
14. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure // Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology. – 2003. – Vol. 17 (2). – P. 289–307.
15. Walker P., Dexheus S., De Palo G. et al. // Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 101, N 1. – P. 175–177.

#### **Сведения об авторах**

**Чертовских Михаил Николаевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100; тел: 89025699099; e-mail: cmn69@yandex.ru)

**Кулинич Светлана Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (664003, г. Иркутск, ул. Горького, 36, тел. 8 (3952) 33-57-45, моб. 8-914-8-85-78-74, e-mail: kulinich@mail.ru)

**Н.М. Шабанова, С.М. Попкова, Ю.П. Джоев, Е.Б. Ракова, И.Н. Данусевич,  
Е.В. Бухарова, У.М. Немченко**

## **МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕНОВИДОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАКТОБАЦИЛЛ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА У ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НИЖНЕГО ЭТАЖА ПОЛОВОГО ТРАКТА**

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

Исследуемую выборку составили 30 женщин репродуктивного возраста с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта. Проведен анализ качественного и количественного состава условно-патогенной микрофлоры и лактобацилл. Показало, что у обследованных пациенток условно-патогенная микрофлора обнаруживалась в большинстве случаев (73,3 %), а у остальных (26,7 %) при отсутствии УПМ дисбиотические изменения проявлялись в снижении концентрации нормальной микрофлоры влагалища, представленной в основном лактофлорой. Дефицит лактобацилл обнаруживался практически у всех женщин данной выборки (96,6 %), и только в одном случае (3,4 %), концентрация лактобацилл соответствовала физиологической норме. Видовая идентификация лактобацилл производилась с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦР-амплификации) и визуализации электрофорезом в агарозном геле. Определены коэффициент постоянства (с) отдельных представителей условно-патогенной микрофлоры и индекс видовой насыщенности (ИВН) в вагинальном биотопе обследованных женщин. Показано превалирование *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus jensoni*, выделяющихся в 83 и 50 % случаев соответственно. Также было установлено, что в структуре количественной сочетаемости исследуемых видов лактобацилл, наибольшая частота характерна для ассоциаций двух видов, что составило около 53 %.

**Ключевые слова:** условно-патогенная микрофлора, коэффициент постоянства, видовая насыщенность, виды лактобацилл, ПЦР

## **MICROECOLOGICAL AND GENESPECIFIC CHARACTERISTICS OF VAGINAL BIOTOPES LACTOBACILLI IN WOMEN WITH NONSPECIFIC LOWER FEMALE REPRODUCTIVE TRACT INFLAMMATORY DISEASES**

**N.M. Shabanova, S.M. Popkova, Yu.P. Dzhioev, E.B. Rakova, I.N. Danusevich,  
E.V. Bukharova, U.M. Nemchenko**

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

The study included 30 reproductive age women with lower female reproductive tract nonspecific inflammatory diseases. The analysis of the qualitative and quantitative pathogenic microorganisms as well as lactobacilli composition was conducted. It was shown that in women observed the opportunistic microflora detected often (73,3 %) in the rest part of patients (26,7 %) in case if opportunistic microflora was absent the disbiotic changes occurred in lower concentration of normal microflora of vagina represented mostly by lactoflora. Deficiency of lactobacilli was observed almost in all women of this group (96,6 %) and only in one case (3,4 %) the concentration of lactobacilli was consistent with normal physiological range. Molecular genetic methods (PCR amplification) with visualization by means of electrophoresis in agarose gel was made for identification of Lactobacilli species. Consistency index (c) and species saturation index (sri) for opportunistic microorganisms in women vaginal biotope examined were calculated. Prevalence of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus jensoni* isolating in 83 and 50 % respectively was shown. Also it was shown that in the structure of quantitative compatibility of studied species of lactobacilli the highest rate is characterized to the association of two types that makes 53 %.

**Key words:** opportunistic microflora, consistency index, species saturation index, lactobacilli species, PCR

Нормальная микрофлора влагалища у женщин репродуктивного возраста содержит  $10^6$ – $10^8$  КОЕ/мл микроорганизмов и состоит из постоянно обитающих и транзиторных видов. Индигенная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность генитального тракта, препятствует заселению влагалища патогенными видами, чрезмерному размножению и транслокации в другие органы и ткани условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав биоценоза влагалища. Колонизационную резистентность связывают с резидентным компонентом микрофлоры, представленным разными видами лактобацилл, доминирующих среди вагинальных микроорганизмов (95–98 % всей популяции) [7]. Видовой состав и комбинации лактобацилл, коло-

низирующих влагалище, непостоянен у одной и той же женщины в разные временные интервалы [8]. Благодаря продукции органических кислот, перекисей и бактериоцинов, многие виды лактобацилл проявляют выраженную антагонистическую активность в отношении патогенных и оппортунистических микроорганизмов [9, 14–16]. В условиях кислой среды лактобациллы активно конкурируют с другими микроорганизмами за возможность продуктивного патофизиологического контакта (адгезии) с клетками эпителия влагалища, а также стимулируют иммунную систему макроорганизма. В то же время нарушения состава индигенной микрофлоры (лактобацилл, бифидобактерий), которые нередко протекают бессимптомно, патогенетически связаны с

широким спектром акушерских и гинекологических осложнений [1, 3, 12, 13]. Поэтому лактобациллы, будучи доминирующей флорой влагалища, могут служить критериями микроэкологического благополучия или патологии в организме.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить видовой состав лактобацилл на фоне мироэкологических характеристик вагинального биотопа у женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использована выборка из 30 женщин репродуктивного возраста с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта, проживающих в условиях промышленного города. Бактериологическое исследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками [1, 7]. Для интегральной оценки микроэкологических характеристик в аналитической части работы были использованы следующие показатели: индекс видовой насыщенности (ИВН) – среднее количество видов, входящих в состав биоценоза; показатель постоянства (*c*), для выявления долевого участия различных видов в структуре биоценоза по формуле:  $c = (p/P)100\%$  (где *c* – показатель постоянства, *p* – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; *P* – общее число наблюдений). Интерпретация: > 50 % – постоянный вид, 25–50 % – добавочный вид; < 25 % – случайный вид [5].

Биомасса лактобацилл была выращена на виноградно-сахарном бульоне. Для выделения ДНК бактерий из культуральной среды использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). В качестве мишенией для генотипирования был выбран информационный ген 16S рРНК лактобацилл. Типирование проводили с 5 парами праймеров (табл. 1), специальными для соответствующих видов лактобацилл [2, 4, 6]. Для ПЦР-амплификации использовали коммерческий набор AmpliSens-200-1 (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора,

Россия). Реакция амплификации для всех 5 пар праймеров была модифицирована, оптимизирована и проходила по следующей схеме: первичная денатурация ДНК – 95 °C – 2 мин, далее 35 циклов амплификации при условиях: 95 °C – 1 мин, 56 °C – 1 мин, 72 °C – 1 мин и заключительная элонгация – 72 °C – 3 мин. Электрофорез ПЦР-фрагментов ДНК лактобацилл проводили с использованием 1,0% агарозного геля в 1-кратном трис-ацетатном буфере. Размеры амплифицированных фрагментов идентифицировали в соответствии с протоколом стандартных маркеров молекулярной массы ДНК («Fermentas», Литва).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микробиологическое исследование вагинального биотопа показало, что у обследованных пациенток условно-патогенная микрофлора (УПМ) обнаруживалась в 73,3 % случаев, а у остальных (26,7 %) при отсутствии УПМ дисбиотические изменения проявлялись в снижении концентрации нормальной микрофлоры влагалища, представленной в основном лактофлорой. Дефицит лактобацилл обнаруживался практически у всех женщин данной выборки (96,6 %), и только в одном случае (3,4 %) концентрация лактобацилл соответствовала физиологической норме.

Важным показателем, характеризующим микробиоценоз биотопа, является коэффициент видовой насыщенности (ИВН). В исследуемой группе ИВН = 1,2 ± 0,9.

Наиболее часто встречающимися видами УПМ (рис. 1) были коагулазонегативные стафилококки (КНС) (*c* = 50). Второе место по частоте высеваемости занимали *Enterococcus spp.* (*c* = 36,4). Далее по убыванию определялись *Candida spp.* (*c* = 31,8) и *Escherichia coli* (*c* = 27,3). По показателю постоянства (*c*) данные представители УПМ исследуемого ассоциативного микробиоценоза были отнесены к добавочным видам. К случайным видам были отнесены *Staphylococcus aureus* (*c* = 13,6) и *Klebsiella spp.* (*c* = 4,5) (рис. 1).

Практически у всех пациенток наблюдался дефицит лактобацилл с титром ниже  $Lg 10^7\text{--}10^9$  КОЕ/мл, причем у 60 % из них лактобациллы определялись

**Таблица 1**  
Нуклеотидные структуры видовых праймеров, используемых для типирования лактобацилл [15]

Виды лактобацилл	Праймеры	Структура нуклеотидных последовательностей	Размер ампликона (н.о.)
<i>L. gasseri</i>	F	5'- AGC GAG CTT GCC TAG ATG AAT TTG- 3'	320
	R	5'- TCT TTT AAA CTC TAG ACA TGC GTC- 3'	
<i>L. iners</i>	F	5'- CTC TGC CTT GAA GAT CGG AGT GC- 3'	250
	R	5'- ACA GTT GAT AGG CAT CAT CTG-3'	
<i>L. jensenii</i>	F	5'- AAG TCG AGC GAG CTT GCC TAT AGA- 3'	250
	R	5'- CTT CTT TCA TGC GAA AGT AGC- 3'	
<i>L. crispatus</i>	F	5'- AGC GAG CGG AAC TAA CAG ATT TAC- 3'	154
	R	5'- AGC TGA TCA TGC GAT CTG CTT- 3'	
<i>L. plantarum</i>	F	5'- AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG- 3'	550

**Примечание:** F – прямой праймер; R – обратный праймер; н.о. – нуклеотидные основания.

культуральным методом, а в остальных случаях – только с помощью молекулярно-генетического метода (ПЦР-амплификация). Исходя из этого наблюдения, далее для микроэкологической оценки биотопа выборка (30 человек) была разделена на 2 группы. В первую группу (18 человек) вошли женщины, у которых лактобациллы определялись культуральным методом, а вторую группу (12 человек) составили

женщины, у которых лактобациллы определялись только методом ПЦР-амплификации (рис. 2, 3).

В первой группе обследованных к добавочным видам ( $c = 25\text{--}50\%$ ) были отнесены КНС ( $c = 39,9$ ) и грибы рода *Candida* ( $c = 38,9$ ). Остальные вегетирующие в биотопе представители УПМ: *E. coli* ( $c = 11,1$ ), *Enterococcus spp.* ( $c = 11,1$ ), *S. aureus* ( $c = 5,5$ ), были отнесены к случайным видам ( $c < 25\%$ ) (рис. 2).

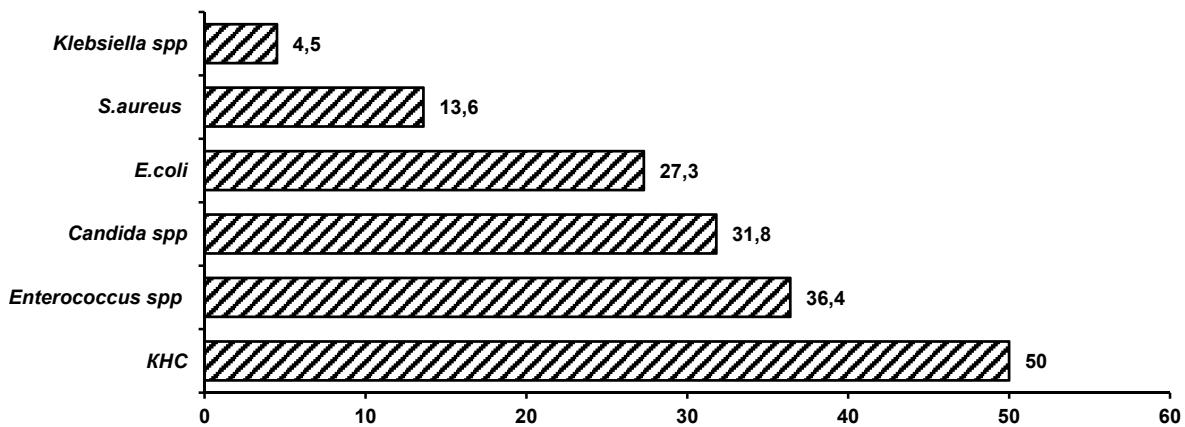


Рис. 1. Коэффициент постоянства представителей условно-патогенной микрофлоры (КНС – коагулазонегативные ста- филококки).

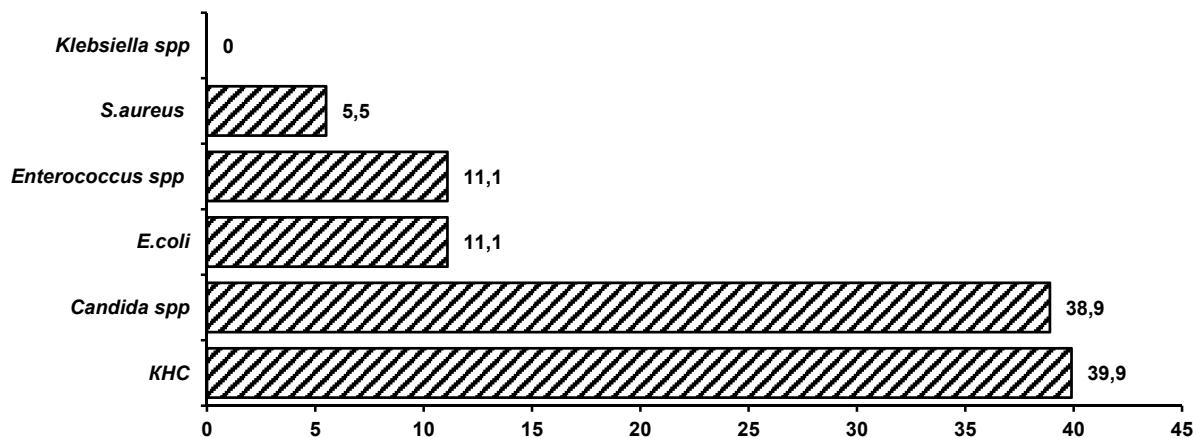


Рис. 2. Коэффициент постоянства представителей УПМ в группе женщин с индикацией лактобацилл культуральным методом.

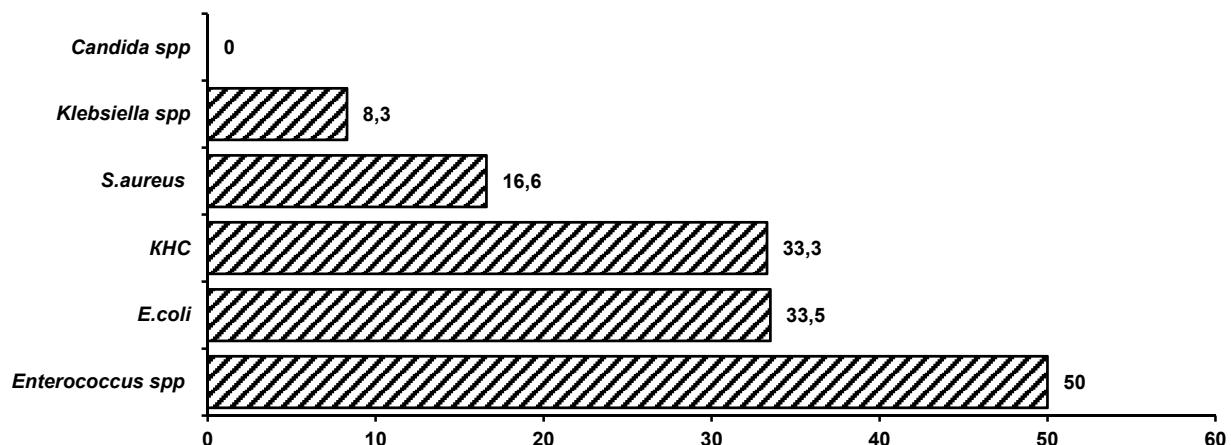


Рис. 3. Коэффициент постоянства представителей УПМ в группе женщин с индикацией лактобацилл только методом ПЦР.

Во второй группе женщин, у которых наличие лактобацилл установлено только методом ПЦР-амплификации, микробиологические характеристики были иные (рис. 3). К добавочным видам были отнесены *Enterococcus spp.* ( $c = 50$ ), *E. coli* ( $c = 33,5$ ) и КНС ( $c = 33,3$ ). В разряд случайных видов попали *S. aureus* ( $c = 16,6$ ) и *Klebsiella spp.* ( $c = 8,3$ ).

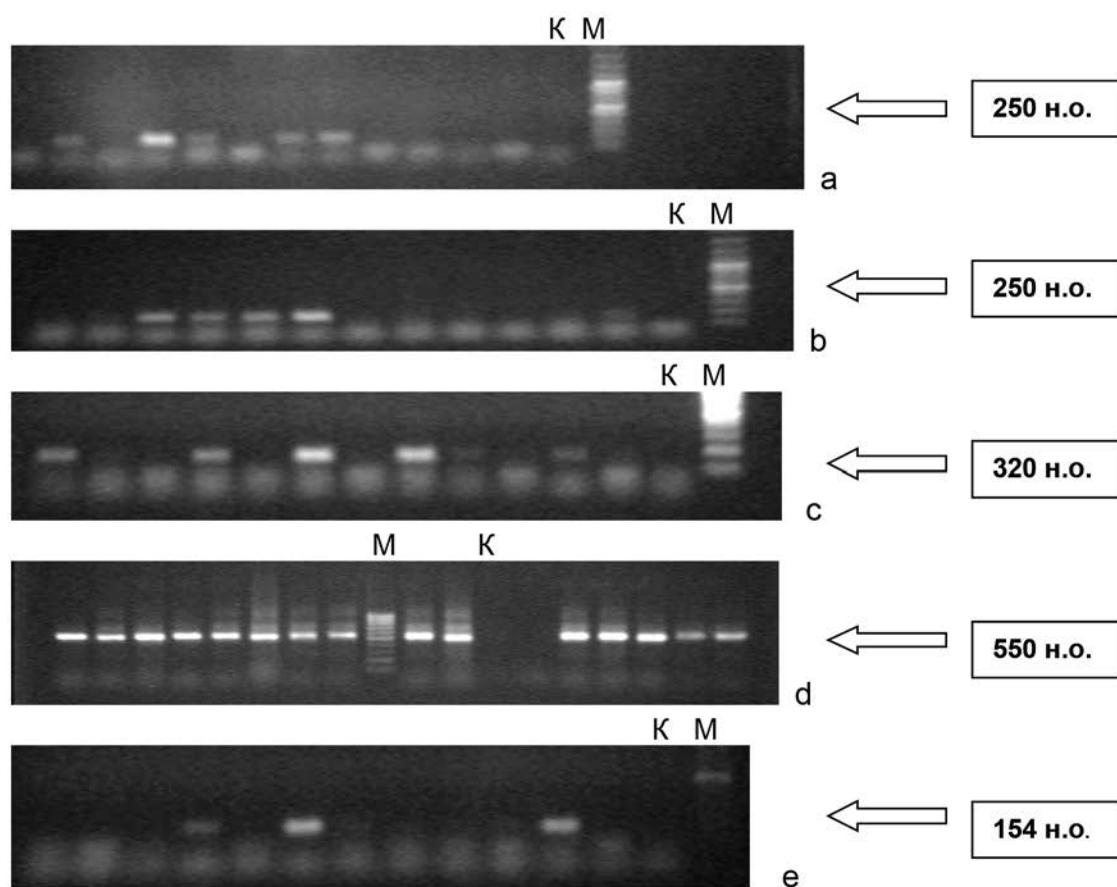
Таким образом, в сравниваемых группах наблюдалось изменение микробиологических характеристик биоценоза. Так, если в первой группе к случайным видам относились *E. coli* ( $c = 11,1$ ) и *Enterococcus spp.* ( $c = 11,1$ ), то во второй группе они присутствовали как добавочные ( $c = 50$  и  $c = 33,5$  соответственно). Кроме того, во второй группе в качестве случайного вида дополнительно определялась *Klebsiella pneumoniae* ( $c = 8,3$ ). Такие изменения, вероятно, обусловлены снижением кислотности среды за счет резкого дефицита лактобацилл, что способствует созданию благоприятных условий для развития условно-патогенной микрофлоры [9]. К тому же в данной группе отсутствие *Candida* было замещено энтерококками ( $c = 50$ ), имеющими, по нашим данным, высокий патогенный потенциал [11]. Тогда как в первой группе *Candida* относились к разряду добавочных видов ( $c = 38,9$ ).

Кроме этого, вторая группа характеризовалась более высоким по сравнению с первой индексом видовой насыщенности ( $1,25 \pm 0,9$  и  $1,05 \pm 0,8$  соответственно).

Вероятно, большее количество добавочных видов и более высокий индекс видовой насыщенности во второй группе – следствие слабой антагонистической активности лактобацилл, обусловленной их низкой плотностью в составе влагалищного биоценоза и определяемой только с помощью ПЦР-метода.

ПЦР-амплификация с визуализацией электрофорезом в агарозном геле представлена ниже (рис. 4): используемые праймеры достаточно четко разделяют соответствующие виды лактобацилл в общей массе микроорганизмов вагинального биотопа, что свидетельствует как об их высокой видоспецифичности, так и технической и информационной достоверности полученных результатов. В изучаемой выборке были выявлены все 5 исследуемых видов лактобацилл. Показано, что подобранный в ходе исследования общий режим амплификации для всех 5 пар праймеров, специфичных к видам лактобацилл, является оптимальным и результативным (рис. 4, табл. 1).

В результате ПЦР-амплификации с 30 образцами нативного материала в общем получены 64 положительных анализа. Из них 25 по размеру амплифицированного ПЦР-фрагмента соответствовали виду *L. plantarum* (83 %), 13 определялись как *L. crispatus* (43,3 %), 4 – как *L. iners* (13,3 %), 15 – как *L. jensenii* (50 %) и 7 – как *L. gasseri* (23,3 %). Таким образом, доминировали виды *L. plantarum* и *L. jensenii*, соста-



**Рис. 4.** Образцы электрофореграмм результатов ПЦР-анализа с видовыми праймерами на 16S r RNA: а – *L. jensenii* ~ 250 нуклеотидных оснований (н.о.); б – *L. iners* ~ 250 н.о.; в – *L. gasseri* ~ 320.; г – *L. plantarum* ~ 550 н.о.; д – *L. crispatus* ~ 154 н.о.; М – маркер длины ДНК фрагментов; –К – отрицательный контроль.

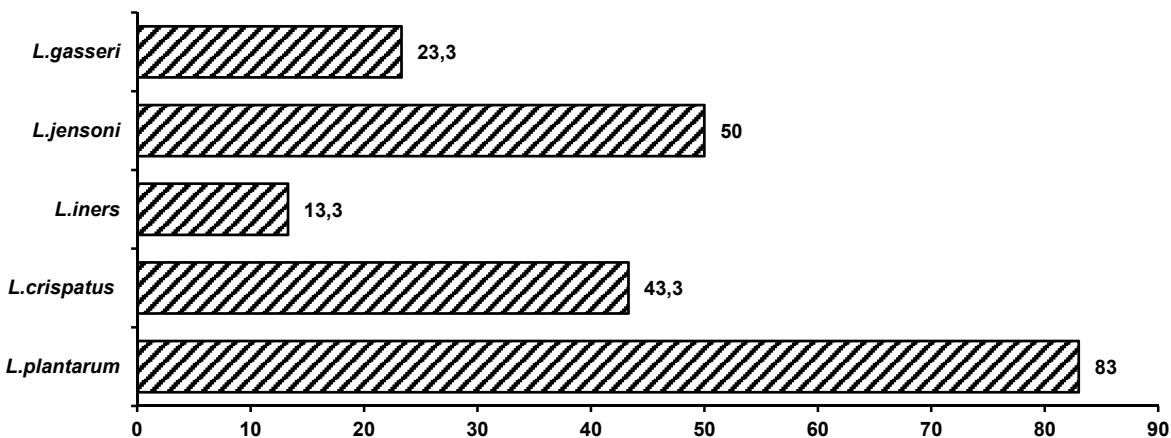


Рис. 5. Частота присутствия отдельных видов лактобацилл в вагинальном биотопе.

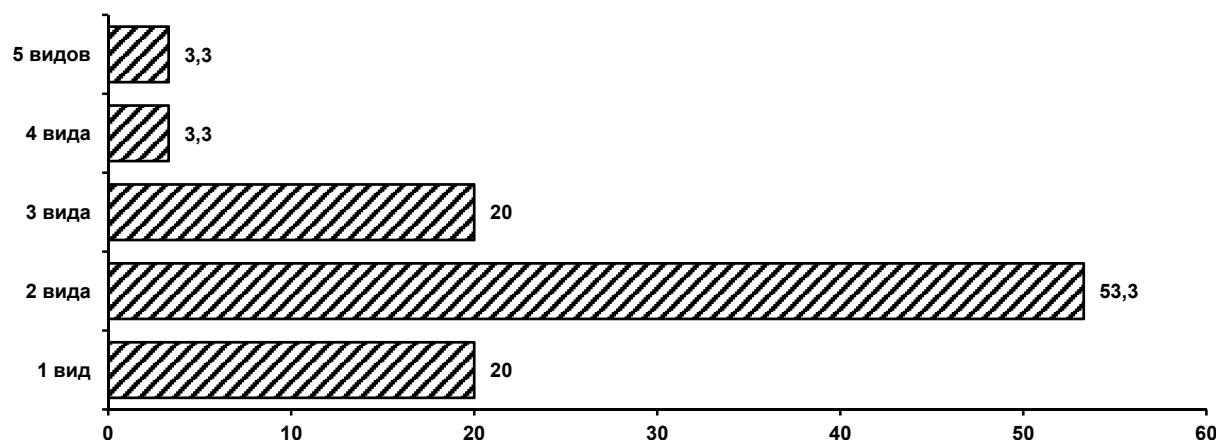


Рис. 6. Вариабельность сочетаемости видов лактобацилл вагинального биотопа.

вившие 83 и 50 % образцов исследуемой выборки (рис. 5).

Структура количественной сочетаемости исследуемых видов лактобацилл, свидетельствовала о том, что наибольшая частота характерна для ассоциаций двух видов ( $53,3 \pm 9,1\%$ ), реже встречались сочетания из четырех и пяти видов по  $3,3 \pm 3,3\%$  каждое. Промежуточное положение занимает сочетание трех видов лактобацилл ( $20 \pm 7,3\%$ ) (рис. 6). Индекс видовой насыщенности лактобацилл составил  $2,1 \pm 0,9$ .

Таким образом, в работе представлены характеристика видового, ценотипического и комбинационного разнообразия лактобацилл в вагинальном биотопе с использованием методов молекулярно-генетического типирования. Представлена микроэкологическая картина влагалищного биотопа на фоне различной популяционной плотности лактобакцилл. Полученная информация является отражением, как межвидовых связей лактобацилл, так и характеристикой ассоциативно-симбиотических взаимоотношений между микроорганизмом и представителями его микробиома [8].

## ВЫВОДЫ

- У женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта микроэкологический дисбиоз влагалища ха-

рактеризовался низкой популяционной плотностью лактобацилл.

- У 40 % пациенток лактобациллы определялись только с помощью ПЦР-диагностики.

- Была установлена связь микроэкологических характеристик УПМ (индекс видовой насыщенности, коэффициент постоянства) с плотностью вегетирующих лактобацилл.

- У лиц с наиболее низкой концентрацией лактобацилл изменялись симбиотические взаимоотношения внутри ассоциативного симбиоза: грибы рода *Candida* замещались энтерококками с высоким уровнем патогенности [11].

- В исследуемой выборке представлены все 5 определяемых видов лактобацилл, в качестве доминирующих видов вагинального биотопа определены *L.plantarum* и *L.jensonii*. Причем, более половины лактобацилл ( $53,3 \pm 9,1\%$ ) персистировали в виде двувидовых ассоциаций, и только у  $3,3 \pm 3,3\%$  женщин встречались сочетания лактобацил из 4 и 5 видов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
- Бондаренко В.М. Молекулярно-генетические и молекулярно-биологические исследования предста-

- вителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* // Вестн. РАМН. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
3. Гарден А.С. Детская и подростковая гинекология. – М.: Медицина, 2001. – 238 с.
4. Глушанова Н.А. Лактобациллы в исследовании и коррекции резидентной микрофлоры человека: дис... канд. мед. наук. – 1999. – 177 с.
5. Захаров Е.А., Азизов И.С. Микроэкологическая характеристика кишечного микробиоценоза часто болеющих детей // Журн. микроб., эпидемиол. и иммунол. – 2012. – № 2. – С. 63–68.
6. Исследование молекулярно-генетических методов для типирования бифидобактерий и анализ видов архитектоники кишечного микробиоценоза у жителей промышленного города / Ю.П. Джииев [и др.] // Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 68–74.
7. Методики клинических лабораторных исследований / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.
8. Мусаева З.М. Микробиоценоз влагалища и его коррекция // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 43–53.
9. Новые подходы к изучению и оценке микробиоценоза влагалища. Аутофлора человека в норме и в патологии / К.Я. Соколова [и др.]. – Горький: Медицина. – 1988. – С. 5–10.
10. Попкова С.М. и др. Ассоциации вводов и генов патогенности бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из различных биотопов у жителей г. Иркутска // Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 14–24.
11. Структура видового разнообразия лактобацилл из вагинального биотопа женщин, проживающих в г. Иркутске / П.А. Медведева [и др.] // Изв. Иркут. гос. ун-та. Сер. Биология. Экология. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 11–19.
12. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии // Гинекология: Журн. для практических врачей. – 2002. – № 4. – С. 189–195.
13. Факторы риска и математическое прогнозирование материнской смертности от основных акушерских причин в Приморском крае / С.Н. Лещанкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 60–66.
14. Brown W.J. Variations in the vaginal bacteria flora: a preliminary report. // Ann. Intern. Med. – 1982. – Vol. 96, N 6. – P. 931–934.
15. Quadri L.E. Regulation of antimicrobial peptide production by autoinducer-mediated quorum sensing in lactic acid bacteria // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2002. – Aug; 82 (1–4). – P. 133–145.
16. Quantitative analysis of diverse *Lactobacillus* species present in advanced dental caries / R. Byun [et al.] // J. of Clinical Microbiology. – 2007. – N 7. – P. 3128–3136.

#### **Сведения об авторах**

**Шабанова Наталья Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Попкова София Марковна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952)33-34-41; e-mail: smpopkova@gmail.com).

**Джииев Юрий Павлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3 тел.: (3952) 33–39–52, e-mail: alanir07@mail.ru)

**Ракова Елена Борисовна** – научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федеральное государственное бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Данусевич Ирина Николаевна** – врач-акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 20-76-32)

**Бухарова Екатерина Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Немченко Ульяна Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**

УДК 616.992.282

**Е.В. Бухарова, С.М. Попкова, Е.Б. Ракова, Ю.П. Джоев, Н.М. Шабанова, Е.И. Иванова,  
У.М. Немченко, М.В. Савелькаева**

**МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ  
*KLEBSIELLA SPP.* В КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЕ ДЕТЕЙ г. ИРКУТСКА**

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

В работе представлена микроэкологическая характеристика региональных популяций *Klebsiella spp.* в кишечной микробиоте детей первого года жизни. У 373 детей (55,9 % от общего количества обследованных) были дисбиотические изменения микробиоты кишечника, связанные с увеличением количества клебсиелл. Исследована чувствительность аутоштаммов к ряду антибиотических препаратов (групп:  $\beta$ -лактамов, аминогликозидов, хинолонов) и их фагочувствительность (к очищенному фагу клебсиелл пневмонии и очищенному бактериофагу клебсиелл поливалентному). Выборка выделенных штаммов ( $n = 142$ ) характеризовалась высоким удельным весом антибиотикочувствительных клебсиелл. Фаголизабельность к коммерческим препаратам бактериофагов определяли у 268 штаммов *Klebsiella spp.* двух видов (146 штаммов *K. oxytoca* и 122 штаммов *K. pneumoniae*). Высокая доля резистентных к исследованным бактериофагам возбудителей (*Klebsiella oxytoca* 66 % и *Klebsiella pneumoniae* 77,8 %) может быть причиной низкой эффективности фаготерапии специфическими фагами и объясняет высокую частоту встречаемости клебсиелл при дисбиозах у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, дисбиотические нарушения, антибиотикочувствительность, фагочувствительность

**MICROECOLOGICAL CHARACTERISTICS OF *KLEBSIELLA SPP.* REGIONAL POPULATIONS IN THE INTESTINAL MICROBIOTA OF IRKUTSK CHILDREN**

**Е.В. Бухарова, С.М. Попкова, Е.Б. Ракова, Ю.П. Джоев, Н.М. Шабанова, Е.И. Иванова,  
У.М. Немченко, М.В. Савелькаева**

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

In this paper the microecological characteristics of *Klebsiella spp.* regional populations in the intestinal microbiota of infants were represented. 373 children (55,9 % of general quantity of researched) had disbiotic changes of intestinal microbiota related to increasing number of *Klebsiella*. The autostrains sensitivity to antibiotic drugs ( $\beta$ -lactams, aminoglycosides, quinolones) and to purified *Klebsiella pneumoniae* phage and purified polyvalent *Klebsiella* phage were researched. Samples of isolates ( $n = 142$ ) characterized by a high proportion of antibiotic susceptible strains. Phage sensitivity of bacteriophage to the commercial preparations was determined in 268 strains of *Klebsiella spp.* of two types (146 strains of *K. Oxytoca* and 122 strains of *K. pneumoniae*). Probably high frequency of pathogens resistant to studied bacteriophages (*K. oxytocain* 66 % and *K. pneumoniae* in 77,8 % of cases) was the reason of low efficiency of phage therapy by specific phage and can explain high frequency of occurrence of *Klebsiella* at dysbiosis in children of early age.

**Key words:** intestinal microbiota, disbiotic disorder, antibiotic susceptibility, phagosensitivity

Дисбиотические нарушения в настоящее время – широко распространенное явление в России. Особен- но часто встречается дисбактериоз кишечника, от которого, по данным различных исследователей, в той или иной степени страдает до 90 % населения страны [1, 3, 7].

Отмечают, что частота эпизодов диареи у грудных детей колеблется от одного до трех в течение года. В зависимости от степени нарушения общего самочувствия детей, тяжести диспептического синдрома и данных анамнеза эти эпизоды расцениваются по-разному: часто как следствие нарушений микробиоценоза кишечника, транзиторной ферментативной недостаточности, реже – как инфекционная диарея [13, 15]. Этиология диареи у грудных детей обусловлена неустойчивым микробиоценозом кишечного тракта, связанного с микробной сукцессией при формировании микробиоты, особенностями иммунной системы, неадекватным иммунным ответом организма на за-

селение кишечника условно-патогенными микроорганизмами [11]. Частота распространенности кишечных инфекций у детей напрямую связана с социально-экономическими факторами, питанием, качеством воды, климатогеографическими и иными условиями. Кишечные инфекции представляют собой большую группу инфекционных заболеваний человека с энтеральным механизмом заражения, вызываемых патогенными микроорганизмами, вирусами, простейшими. Самый распространенный путь передачи инфекции для детей раннего возраста – контактно-бытовой [3].

Клебсиеллы известны как возбудители заболеваний дыхательных путей, риносклеромы и озены. В последние годы их выделение описано при заболеваниях урогенитального тракта, мозговых оболочек, глаз, суставов и позвоночника, при различных гнойно-септических осложнениях, а также при острых желудочно-кишечных заболеваниях. Клебсиелл счита-

тают возбудителями внутрибольничных инфекций, различных заболеваний новорожденных [1, 15].

Проблема антибиотикорезистентности штаммов условно-патогенной микробиоты, несмотря на все усилия, становится неконтролируемой. Неуклонный рост устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам является проблемой общемирового масштаба. Низкая эффективность эмпирического использования антибиотиков сочетается с побочными явлениями или нежелательными реакциями в виде снижения иммунитета, подавления нормальной микрофлоры кишечника и последующим формированием дисбиозов [8, 14, 18].

Среди альтернативных антимикробных препаратов особый интерес вызывают бактериофаги. Как в нашей стране, так и за рубежом интерес к лечебным бактериофагам появился вновь. В настоящее время отмечен успешный опыт применения лечебных бактериофагов в хирургии, онкологии, урологии, гинекологии, офтальмологии и т.д. [9, 17].

Одно из важных преимуществ бактериофагов – их специфичность. В то время как антибиотики подавляют бактерии многих видов – не только патогенную, но и нормальную микрофлору, – бактериофаги действуют только против конкретных возбудителей. Исследования показали, что бактериофаги активно проникают в очаг инфекции, тогда как лишь немногие антибиотики обладают такой способностью [2, 7]. В нашей стране бактериофаги разрешены для использования и активно применяются в различных областях медицины [9, 17]. Они не токсичны, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками. Фаги можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных. Основным условием успешного применения является проверка выделенной культуры на чувствительность к соответствующему фагу. Кроме того, бактериофаги могут быть использованы не только для лечения, но и для профилактики инфекционных заболеваний [2, 19].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень чувствительности региональных популяций клебсиелл, выделенных от детей первого года жизни, к антибактериальным препаратам (антибиотикам) и лечебным бактериофагам.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследованы копрологические пробы 667 детей первого года жизни. У 373 детей был бактериологически установлен дисбиоз кишечника, связанный с вегетацией клебсиелл в диагностически значимых концентрациях ( $\geq 10 \times 4$  КОЕ/г). Все дети имели функциональные нарушения кишечника (абдоминальный синдром, боли, расстройства дефекации и билиарного тракта), проявляющиеся у них более двух недель.

Бактериологическое исследование содержимого толстой кишки производили согласно [12] и в соответствии с утвержденными методическими рекомендациями. Выделенные микроорганизмы идентифицировали общепринятыми методами [3].

Антибиотикорезистентность клебсиелл определяли диско-диффузионным методом [10]. Для этого пропитанные антибиотиками бумажные диски производства «НИЦФ» ЗАО и «HiMedia Laboratories» накладывали на поверхность питательной среды Мюллера-Хинтона, засеянной исследуемым штаммом, и через 18–20 ч измеряли зоны задержки роста вокруг дисков. В зависимости от величины зон задержки роста микроорганизмов их подразделяли на чувствительные, умеренно чувствительные и устойчивые к антибиотикам.

Использовались антибиотические препараты следующих групп:  $\beta$ -лактамы (амоксициллин, цефазидим, ампициллин, цефотаксим), аминогликозиды (амикацин), хинолоны (норфлоксацин).

Лизабельность специфическими бактериофагами определяли у 268 изолированных и идентифицированных штаммов клебсиелл. Фагочувствительность определялась к коммерческим препаратам бактериофагов – очищенному фагу клебсиелл пневмонии и очищенному бактериофагу клебсиелл поливалентному производства НПО «Микроген». Тестирование проводилось согласно [5]. Исследования проводили со штаммами клебсиелл, выделенными у детей в течение 2010–2012 гг.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ «STATISTICA», Microsoft Excel.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микроэкологический дисбаланс у детей в основном характеризовался тем, что на фоне дефицита бифидобактерий отмечалась высокая плотность бактерий рода *Klebsiella*. Причем, *K. pneumoniae* и *K. oxytoca* встречались в примерно равных долях (48,6 % и 51,4 % случаев соответственно).

Выделенные штаммы *Klebsiella* spp. имели следующие морфологические признаки: на плотных питательных средах клебсиеллы образовывали пышные, частично сливающиеся слизистые колонии – большие, влажные. На средах Эндо и Плоскирева *Klebsiella* spp. образовывали окрашенные колонии с металлическим блеском, что характерно для бактерий, ферментирующих лактозу.

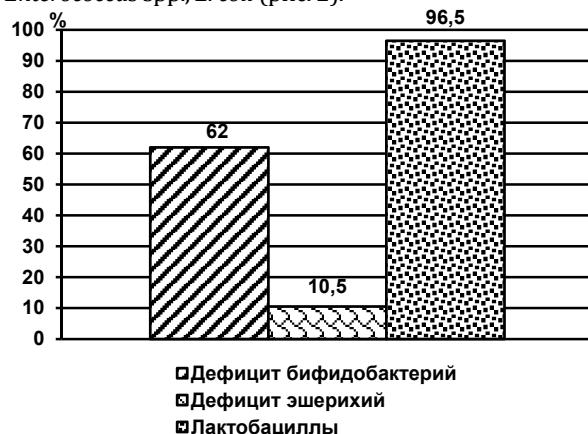
Морфологически *Klebsiella* spp. определялись как грамнегативные, лишенные спор палочки, имеющие и не имеющие капсулу, неровно-ovalной формы, располагающиеся единично, парами или цепочками, что представляет собой типичный пейзаж, характерный для клебсиелл.

В мазках 60 % аутоштаммов клебсиелл имели плотную полисахаридную капсулу, что свидетельствует об устойчивости микроорганизмов.

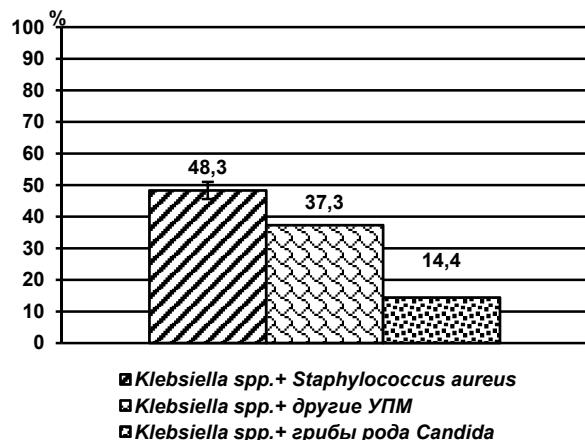
У 373 детей (55,9 % от общего количества обследованных) дисбиотические изменения микробиоты кишечника были связаны с высокой обсемененностью бактериями рода *Klebsiella* ( $> 10 \times 4$  КОЕ/г) на фоне дефицита бифидобактерий – в 62 % случаев, эшерихий – в 10,5 %. При этом в 96,5 % случаев плотность лактобацилл приближалась к нижней границе возрастной нормы ( $10 \times 6$  КОЕ/г) (рис. 1).

В ассоциациях клебсиеллы чаще встречались со *Staphylococcus aureus* ( $48,3 \pm 2,5\%$ ), реже – в сочетаниях с

грибами рода *Candida* ( $14,4 \pm 1,8\%$ ). Ассоциации клебсиелл с другими условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) отмечены в  $37,3 \pm 2,5\%$  случаев. Спектр этих УПМ достигал 5 видов, из которых по мере убывания частоты отмечены *Citrobacter freundii*, *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *E. coli* (рис. 2).



**Рис. 1.** Микроэкологическая характеристика индигенной микробиоты кишечного биотопа у детей с вегетацией *Klebsiella* spp., %.

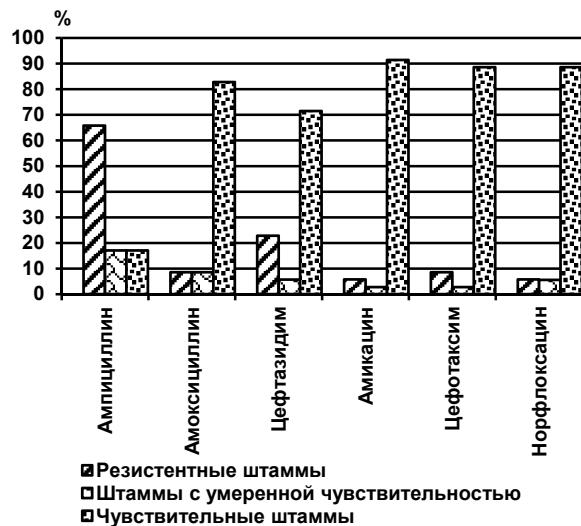


**Рис. 2.** Варианты ассоциаций клебсиелл с другими УПМ в кишечном биотопе детей первого года жизни, %.

Характеристика чувствительности 142 штаммов *Klebsiella* spp. к антибиотикам представлена на рисунке 3. Установлено, что практически ко всем тестируемым антибиотикам исследуемые штаммы клебсиелл чувствительны: к группе  $\beta$ -лактамных антибиотиков процент чувствительных штаммов составлял от  $71,5 \pm 3,8\%$  (цефазидим),  $82,8 \pm 3,2\%$  (амоксициллин), до  $88,9 \pm 2,6\%$  (цефотаксим). Исключение составил ампициллин, к которому резистентны  $65,8 \pm 4,0\%$  штаммов. Также высок процент чувствительных штаммов камикацину ( $91,4 \pm 2,4\%$ ) из группы аминогликозидов и норфлоксацину ( $88,6 \pm 2,7\%$ ) из группы хинолов.

Фаголизабельность к коммерческим препаратам бактериофагов определяли у 268 штаммов *Klebsiella* spp. двух видов (146 штаммов *K. oxytoca* и 122 штаммов *K. pneumoniae*) (табл. 1).

В  $66 \pm 4,5\%$  случаев штаммы *K. oxytoca* были нечувствительны к бактериофагу поливалентному ( $0x-1x$ ). Умеренный уровень чувствительности к фагу наблюдался у  $25,8 \pm 3,6\%$  штаммов ( $2x$ ). Высокий уровень чувствительности наблюдался лишь в  $8,2 \pm 2,3\%$  случаев ( $3x-4x$ ).



**Рис. 3.** Характеристика чувствительности антибиотикам штаммов *Klebsiella* spp., выделенных у детей первого года жизни (%).

**Таблица 1**  
**Характеристика чувствительности к бактериофагам штаммов Klebsiella spp., выделенных у детей первого года жизни, %**

Активность бактериофага	<i>K. oxytoca</i> (n = 146)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 122)
	Бактериофаг поливалентный	Бактериофаг клебсиелл пневмоний
0x-1x	66 ± 4,5	77,8 ± 3,8
2x	25,8 ± 3,6	11,1 ± 7,5
3x-4x	8,2 ± 2,3	11,1 ± 7,5

**Примечание:** 0x – штамм нечувствителен; 1x – лизис менее чем на 2x; 2x – не более 50 отдельных негативных колоний; 3x – полусливной лизис; 4x – слиявной лизис.

Штаммы *K. pneumoniae* имели слабую чувствительность в  $77,8 \pm 3,8\%$  случаев ( $0x-1x$ ). Сливной лизис со вторичным ростом ( $2x$ ) наблюдался в  $11,1 \pm 7,5\%$  случаев. Высокий уровень чувствительности ( $3x-4x$ ) к бактериофагу клебсиелл пневмоний наблюдался также редко ( $11,1 \pm 7,5\%$  случаев).

Таким образом, в целом, региональные штаммы клебсиелл характеризовались низким уровнем чувствительности к специфическим лечебным бактериофагам, что может быть одной из основных причин низкой эффективности терапии используемыми в настоящее время коммерческими бактериофагами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем у половины обследованных детей (55,9% от общего количества обследованных) первого года жизни отмечены дисбиотические отклонения в составе микробиоты кишечника, связанные с увеличением плотности бактерий рода клебсиелла ( $> 10 \times 4$  КОЕ/г). Микроэкологический дисбаланс у этих детей в основном характеризовался тем, что высокая плотность клебсиелл регистрировалась на фоне дефицита бифидобактерий. Выявляемость двух основных клинически значимых видов клебсиелл (*K. pneumoniae* и *K. oxytoca*) была примерно равной и составляла 48,6% и 51,4% случаев соответственно.

Оптимальная плотность лактобацилл у большинства детей (более 90 %) свидетельствует либо об особенностях сукцессии кишечного тракта, либо о компенсаторном увеличении их количества, обусловленным сложным механизмом межмикробных коммуникаций. При этом антагонистическая активность лактобацилл явно недостаточна для защиты от экспансии таких условных патогенов, как *Klebsiella* spp.

Региональные аутоштаммы *Klebsiella* spp. обладали высокой степенью чувствительности к группе β-лактамных антибиотиков, за исключением ампициллина. Также высок процент штаммов, чувствительных в группе аминогликозидов и хинолонов.

При проведении исследования установлено, что аутоштаммы клебсиелл в большинстве случаев проявляли слабую чувствительность к фагам, что является одной из причин неэффективности терапии специфическими бактериофагами и объясняет высокую частоту встречаемости клебсиелл при дисбионах у детей раннего возраста. Данное обстоятельство может свидетельствовать о низкой либо умеренной лизогенной активности современных рас коммерческих бактериофагов и может представлять риск селекции фагустойчивых бактерий, в геном которых умеренными фагами, которые не разрушают бактерию, переносится генетический материал от других бактерий [4, 14].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Блохина И.Н., Дорофеичук В.Г. Дисбактериозы. – М.: Медицина, 1976. – С. 176.
2. Боговазова Г.Г., Ворошилова Н.Н., Бондаренко В.М. Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсиелл // ЖМЭИ. – 1992. – № 3. – С. 30–33.
3. Бондаренко В.М., Мацулович Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. – С. 300.
4. Взаимодействие клебсиелл с коммерческим бактериофагом в кишечнике детей / Н.Н. Зинин-Бермес [и др.] // Журн. Мать и дитя в Кузбассе. – 2005. – № 3 (22). – С. 30–31.
5. Голубева И.В., Килессо В.А., Кисилева Б.С. Энтеробактерии: руководство для врачей. – М., Медицина, 1985. – С. 321.
6. Дарбеева О.С. Эпидемиологическая эффективность фагопрофилактики гнойно-септических забо-
- леваний в акушерских стационарах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1982. – С. 21.
7. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В.М. Бондаренко [и др.] // Рос. Журн. гастроэнтерол. гепатол. колонопроктол. – 1998. – № 8. – С. 66–70.
8. Кюттер Э. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики. – СПб., 2001.
9. Лазарева Е.Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиоценозов при гнойно-воспалительных процессах: дисс. ... д-ра биол. наук. – М., 2007. – С. 179.
10. Методические указания МУК 4.4.1890–04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, 2004.
11. Микроэкологический пейзаж кишечного биоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта / У.М. Немченко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5 (81). – С. 89–93.
12. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004–2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утв. 09.06.03.
13. Пинегин Б.В., Мальцев В.Н., Коршунов В.М. Дисбактериозы кишечника. – М., Медицина, 1984. – С. 144.
14. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И.В. Красильников [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 26. – № 2 (2). – С. 33–37.
15. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Педиатрия // Consilium Medicum. – 2003. – № 2. – С. 30–33.
16. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей: руководство для практикующих врачей / под ред. Г.В. Римарчук. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2006.
17. Bruttin A, Brusson H. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy // Antimicrob Agents Chemother. – 2005. – Vol. 49, N 7. – P. 2874–2878.
18. Intestinal microflora in early infancy: composition and development / S. Farano [et al.] // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 91. – P. 48–55.
19. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics // Trends Biotechnol. – 2010. – Vol. 28 (12). – P. 591–595.

#### Сведения об авторах

**Бухарова Екатерина Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952)33-34-41; e-mail: buخارова.екатерина@yandex.ru)

**Попкова София Марковна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952)33-34-41; e-mail: smtropkova@gmail.com)

**Ракова Елена Борисовна** – научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Джоев Юрий Павлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Шабанова Наталья Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Иванова Елена Иннокентьевна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

**Немченко Ульяна Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Б.Т. Величковский

## ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ НИЗКОГО КОЭФФИЦИЕНТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КИСЛОРОДА В ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

Российский государственный медицинский университет (Москва)

В статье приводится анализ результатов изучения механизмов адаптации cardio-респираторной системы к экстремальным условиям Крайнего Севера, а также предлагаются профилактические мероприятия, снижающие их неблагоприятное воздействие.

Известно, что основными факторами природной среды, оказывающими влияние на функциональное состояние организма человека, являются характерные для высоких широт холод и низкое абсолютное содержание водяных паров в атмосфере, что снижает эффективность газообмена в органах дыхания и может считаться ведущим звеном изменений органов дыхания.

Особенности процесса адаптации организма к экстремальным погодным условиям Крайнего Севера заключаются в морфологических и функциональных изменениях органов дыхания, в частности, в увеличении площади альвеолярной поверхности легких в среднем на 24 % и объема легочных капилляров – на 39 %. Особенностью процесса адаптации к экстремальным погодным условиям Крайнего Севера является также повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. Это формирует специфичный для высоких широт клинико-морфологический комплекс.

Установлено, что адаптация к экстремальным климатическим условиям Севера проходит несколько этапов. В период начальной адаптации к холodu происходит наращивание функциональных резервов, увеличение площади газообмена за счет дополнительного раскрытия альвеол в верхних и средних зонах легких.

При длительном проживании на Севере (более 10–15 лет) возможность дальнейшего повышения адаптационных резервов организма оказывается исчерпанной, и увеличение площади газообмена осуществляется, главным образом, за счет морфологических изменений. Нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану легких приводит к развитию гипоксемии, на снижение которой направлены, в конечном счете, все компенсаторные механизмы системы дыхания. Длительная гипоксемия, усиливающаяся в холодное время года, повышает свободно-радикальные процессы и снижает содержание антиоксидантов в организме.

Поэтому большие физические перегрузки, курение, простуда вызывают нарастание гипоксемии и усиление патологических изменений легочной ткани, что в свою очередь, обуславливает частое возникновение и тяжелое течение острых и хронических заболеваний органов дыхания. Даже для практически здоровых жителей Заполярья типично появление нарастающей одышки и повышенной утомляемости при осуществлении повседневной деятельности. При этом, изменение функции внешнего дыхания характерно как для коренного населения Севера, так и для переселенцев.

В качестве профилактических мероприятий предлагается проведение кратковременных курсов приема высоких доз пищевых антиоксидантов в зимний период, поддержание в жилых и производственных помещениях оптимального температурного и влажностного режимов, а также использование средств индивидуальной защиты органов дыхания.

**Ключевые слова:** адаптация, кардио-респираторная система, газообмен, гипоксемия, профилактика

## LOW COEFFICIENT CAUSES AND MECHANISMS OF USING OXYGEN IN HUMAN LUNGS IN THE FAR NORTH

Б.Т. Velichkovsky

The Russian state medical university, Moscow

The results analysis of studying the adaptation mechanisms of the cardio-respiratory system to the extreme conditions of Far North are represented in this article, as well as the preventive measures which may reduce their unfavourable effects are suggested.

The cold and low content of water vapors in the atmosphere which are characteristic to the high latitudes and which may decrease in the gas metabolism efficiency in the respiratory organs and may be considered as the leading link of the respiratory organ changes are known to be the main factors of the natural environment which may influence on the functional state of the human organism. The organism adaptation process features to the extreme weather conditions of Far North are known to consist in the morphological and functional changes in the respiratory organs, in particular, in increase in the area of the alveolar lung surface on the average by 24 % and the lung capillary volume – by 39 %. The increase in the systolic pressure in the lung artery higher than 30 mm of mercury column is also known to be process feature of the adaptation to the extreme weather conditions of Far North. This may form the clinical-morphological complex specific to the high latitudes.

The adaptation to the extreme climatic conditions of North was found to run via some stages. The increase in the functional reserves and the area of the gas metabolism due to the additional alveolar uncovering in the upper and middle lung zones may occur during the period of the initial adaptation to the cold. During the long-term residence in North (more than 10-15 years) the capability of the further increase in the adaptive organism reserves is known to be exhausted and the increase in the gas metabolism area may be observed mainly due to the morphological changes. The gas diffusion disorder via the alveolar-capillary lung membrane may promote the development of hypoxemia, to the decrease of which all the compensatory mechanisms of the respiratory system are finally activated.

The long-term hypoxemia which may be aggravated during the cold period was found to increase in the free radical process and to decrease in the content of the organism antioxidants. That's why, the large physical overloads, smoking, the cold may lead to the aggravation of the hypoxemia and to the increase in the pathological changes in the lung tissue which in turn may stipulate the after appearance of the acute and chronic diseases of the respiratory organs

*which may be very painful. Even for the practically healthy residents of Zapolarya the occurrence of the short-wind and increased tiredness in performing the daily activity may be typical. Thereby, the function change of the external respiration is characteristic to both the native population of North and to the migrants. As the preventive measure, performing the short-term courses of taking the high doses of food antioxidants during the winter period, keeping the optimal temperature and moisture regimes in the living and production rooms as well as using the means of the individual protection for the respiratory organs are suggested.*

**Key words:** adaptation, cardio-respiratory system, gas metabolism, hypoxemia, preventive measure

Большая продолжительность холодного периода года представляет собой характерную особенность климата значительной части территории нашей страны. На Кольском полуострове время напряженной холодовой терморегуляции составляет в среднем 152 дня, в центральных районах Западной и Восточной Сибири – 210–270 дней, на арктическом побережье Крайнего Севера – 345 дней [9].

При длительном пребывании на Севере у человека развивается комплекс характерных адаптационных изменений органов дыхания. Для практически здоровых жителей Заполярья, особенно работающих на открытом воздухе, типично появление нарастающей одышки и повышенной утомляемости при осуществлении повседневной деятельности. Указанное состояние получило название «полярной одышки» [1]. Морфологические и функциональные изменения органов дыхания заключаются, прежде всего, в увеличении площади альвеоллярной поверхности легких в среднем на 24 % и объема легочных капилляров – на 39 % [2, 10]. Особенностью процесса адаптации к экстремальным погодным условиям Крайнего Севера является также повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт. ст. [2]. Этому специфичному для высоких широт клинико-морфологическому комплексу изменений были даны различные наименования: «Синдром полярного напряжения» [8], «Магаданская пневмопатия» [10], «Циркумполярный гипоксический синдром» [3], «Экзогенная гипоксия Севера» [4]. Однако конкретные причины и, особенно, механизм развития выявленных изменений длительное время не удавалось определить. Были высказаны предположения, что, наряду с холдом, играют роль и другие факторы природной среды Крайнего Севера. Но или подозрительный фактор был недостаточно постоянен и характерен для высоких широт (низкое парциальное давление кислорода в атмосфере, сильные ветры), или он не мог быть причиной изменений организма, специфичных для жителей Крайнего Севера (колебания активности геомагнитного поля Земли). Только в конце 80-х годов был выявлен фактор природной среды, в такой же мере характерный для высоких широт, как и холд. Этот фактор – низкое абсолютное содержание водяных паров в атмосфере [5, 7]. Известно, что при сильном морозе влага вымерзает. На этом основана сушка белья на зимнем воздухе. Среднегодовое абсолютное содержание влаги в атмосферном воздухе приполярных областей ниже, чем в воздухе пустынь. В районах холодного климата низкая абсолютная влажность характерна не только для открытого пространства, но и для жилых, служебных и производственных помещений, то есть сухость воздуха является постоянным фактором среды обитания [16].

А.П. Авчин и др. [2] установили, что адаптация к экстремальным климатическим условиям Севера проходит несколько этапов. В период начальной адаптации к холду происходит наращивание функциональных резервов за счет дополнительного раскрытия альвеол в верхних и средних зонах легких. При длительном проживании на Севере, более 10–15 лет, увеличение площади газообмена и расширение «рабочей зоны» диффузии осуществляется уже, главным образом, за счет морфологических изменений: увеличения размеров альвеол, а также количества, диаметра и объема капилляров, выбухающих в просвет альвеол. У этой группы населения давление крови в малом кругу значительно превышает нормальную величину, частота легочной гипертензии достигает 80 %. Вместе с тем, возможность дальнейшего повышения морфофункциональных адаптационных резервов у них оказывается уже достаточно исчерпанной. Поэтому большие физические перегрузки, курение, простуда вызывают нарастание гипоксемии и усиление патологических изменений легочной ткани. Последние, в свою очередь, обуславливают частое возникновение и тяжелое течение острых и хронических заболеваний органов дыхания. Изменение функции внешнего дыхания (ФВД) характерно как для коренного населения Севера, так и для переселенцев.

Об этом, в частности, свидетельствуют данные Г.Е. Мироновой и др. [11]. Авторы обследовали проживающих в Республике Саха (Якутии) практически здоровых лиц двух основных этнических групп – якутов и русских (табл. 1). Показатели максимальной вентиляции легких, пневмотахометрии и резерва дыхания соответствовали верхним границам европейской нормы или несколько превышали ее. Индекс Тиффно в среднем соответствовал  $81,8 \pm 1,9\%$  и  $80,8 \pm 0,5\%$ , свидетельствуя об отсутствии нарушения бронхиальной проходимости или изменений эластичности легочной ткани.

**Таблица 1**  
**Показатели функции внешнего дыхания у практически здоровых людей различных этнических групп, проживающих в Республике Саха [Якутии]**

Показатели ФВД	Якуты n = 197	Русские n = 242
МОД, %	$144,6 \pm 5,0$	$142,8 \pm 4,8$
ЖЕЛ, %	$90,8 \pm 1,6$	$96,3 \pm 1,4$
Индекс Тиффно, %	$81,8 \pm 1,9$	$80,8 \pm 0,5$
МВЛ, %	$103,9 \pm 3,2$	$127,6 \pm 1,7$
Резерв дыхания, %	$91,6 \pm 0,6$	$87,6 \pm 1,0$
Пневмотахометрия, л/сек		
вдох	$4,31 \pm 0,10$	$3,38 \pm 0,04$
выдох	$4,31 \pm 0,12$	$4,52 \pm 0,06$
КИО <sub>2</sub> , мл/л	$29,5 \pm 1,3$	$28,9 \pm 1,2$

В старших возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин отмечалась тенденция к снижению этого показателя. Так, у мужчин в возрастной группе 40–49 лет индекс Тиффно соответствовал  $77,4 \pm 1,7\%$ , у женщин в возрасте 50–59 лет –  $76,0 \pm 4,1\%$ , что, вероятно, связано с изменением эластичности соединительно-тканых структур легкого в пределах возрастных физиологических колебаний. Коэффициент использования кислорода ( $\text{КИО}_2$ ), отражающий количество миллилитров кислорода, потребляемого организмом из каждого литра воздуха, поступающего в легкие, как у якутов, так и у русских, оказался меньше 35, что свидетельствует о низкой эффективности газообмена [12]. В итоге, в двух сопоставимых по возрасту и полу этнических группах населения Республики Саха (Якутия) у практически здоровых лиц было выявлено отсутствие статистически достоверных различий показателей ФВД и низкий коэффициент использования кислорода при развитии компенсаторной гипервентиляции.

И.И. Диденко [5] наблюдал на Таймыре снижение коэффициента использования кислорода до  $30,7 \pm 1,1$  мл/л в условиях основного обмена и до  $26,8 \pm 1,9$  мл/л при работе на наружном воздухе. Одновременно имела место типичная гипервентиляция и гипокапния с парциальным давлением кислорода в альвеолах 110 мм. рт. ст. и понижением парциального давления диоксида углерода до 30–34 мм рт. ст. Снижение значения  $\text{КИО}_2$  у жителей Севера отмечено и другими исследователями [4, 5]. Таким образом, в условиях высоких широт низкая эффективность газообмена кислорода в органах дыхания может считаться ведущим звеном как функциональных, так и морфологических изменений органов дыхания.

Для понимания причин адаптационных изменений важны результаты исследований, проведенных И.И. Диденко и Б.В. Устюшиным в ФНЦ «Институт гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» [15]. Авторы показали, что 8-часовое пребывание здоровых добровольцев в комфортных температурных условиях ( $+20^{\circ}\text{C}$ ), но при сниженной абсолютной влажности воздуха до значений, характерных для регионов Крайнего Севера ( $2 \text{ г}/\text{м}^3$ ), вызывает увеличение кровенаполнения легких и повышение сосудистого тонуса. В условиях проводимого эксперимента причина выявленных изменений могла заключаться только в потере влаги в альвеолах. Результаты исследований позволили авторам определить физиологически оптимальную и допустимую величину абсолютной влажности вдыхаемого воздуха:  $9,6 \text{ г}/\text{м}^3$  и  $5,7 \text{ г}/\text{м}^3$  соответственно. Каким образом сухой воздух ухудшает условия газообмена в легких, до последнего времени остается не выясненным.

В физиологических условиях защита органов дыхания от неблагоприятных воздействий осуществляется несколькими взаимосвязанными системами и механизмами. На Крайнем Севере особое напряжение испытывает система кондиционирования вдыхаемого воздуха. В кондиционировании температуры и влажности вдыхаемого холодного воздуха важная роль принадлежит верхним дыхательным путям. При носовом дыхании температура воздуха, поступа-

ющей в трахею, лишь на  $1\text{--}2^{\circ}\text{C}$  ниже температуры тела, независимо от температуры атмосферного воздуха. Процесс согревания регулируется рефлекторно. Чувствительные окончания тройничного нерва раздражаются струей холодного воздуха. Импульс через продолговатый мозг переключается на парасимпатические центры и достигает носовых раковин. Кавернозные ткани носовых раковин расширяются и переполняются кровью. Через сузившийся просвет носовых проходов воздух движется тонкой струей, омывая теплую поверхность слизистой оболочки. Благодаря этому согревание вдыхаемого воздуха осуществляется весьма интенсивно. На холода для сокращения потерь тепла в верхних дыхательных путях изменяется характер дыхания: возникает частое поверхностное дыхание, иногда с явлениями ларингоспазма.

Увлажнение вдыхаемого воздуха также в основном происходит в полости носа за счет насыщения его влагой, покрывающей слизистую оболочку. Достаточная влажность воздуха необходима для оптимального функционирования мерцательного эпителия трахеи и бронхов и дыхательной поверхности альвеол. Дегидратация слизистого слоя, покрывающего реснички, увеличивает вязкость секрета, что снижает активность мерцательного эпителия. В средней полосе России для увлажнения вдыхаемого воздуха за сутки со слизистой оболочки носа здорового человека испаряется порядка 500 мг воды. На Севере в условиях чрезмерно низкого содержания влаги в воздухе происходит повышение влагопотерь с поверхности, как верхних дыхательных путей, так и легких. Суточные потери воды с выдыхаемым воздухом достигают 1500 мл. Теплопотери испарением с поверхности легких составляют 42 % всех теплопотерь организма за счет испарения, вместо типичных для средней полосы 30 % [5].

В нагревании и увлажнении вдыхаемого воздуха принимает участие и ротовая полость. Однако в отсутствие носового дыхания ротовая полость не может обеспечить его полноценное кондиционирование.

В связи с повышением потерь влаги через легкие и кожу у полярников происходит сокращение диуреза в среднем до 600 мл/сут, тогда как у жителей умеренной климатической зоны объем диуреза колеблется от 1200 до 1600 мл. Одновременно наблюдается увеличение водопотребления, получившее название «жажды Севера» [16]. Количество жидкости, потребляемой участниками высоколежащих экспедиций, повышается до 2500 мл в сутки, что примерно в 1,5 раза больше, чем средний уровень водопотребления у населения, проживающего в зоне умеренного климата – 1800 мл/сут. [6].

Нам представляется, что в условиях Крайнего Севера снижение содержания кислорода в артериальной крови – гипоксемия – обусловлена нарушением диффузии газов ( $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$ ) через альвеолярно-капиллярную мембрану легких. На снижение гипоксемии направлены, в конечном счете, все компенсаторные механизмы системы дыхания. Согласно закону Фика, диффузионная способность легких прямо пропорциональна градиенту концентрации газов

( $O_2$  и  $CO_2$ ), площади аэрогематического барьера, коэффициенту растворимости газов в водной фазе альвеолярно-капиллярной мембранны и обратно пропорциональна толщине аэрогематического барьера [14]. Ни концентрация газов, ни растворимость их не нарушаются в условиях Севера, а площадь аэрогематического барьера даже возрастает. Следовательно, причину надо искать в ухудшении проницаемости аэрогематического барьера. При практически не нарушенной структуре альвеолярно-капиллярной мембранны подобные изменения может вызвать физиологический интерстициальный отек, при котором вода, фильтрующаяся в интерстиций легких, бедна протеинами. В пользу такого предположения говорит тот факт, что функциональная способность в наибольшей мере понижена в нижних и базальных отделах легких, где в связи с влиянием силы тяжести физиологический отек более выражен. В норме легочная ткань содержит мало воды. Это обусловлено дренирующей функцией лимфатической системы легких и постоянством соотношения онкотического давления крови и сопротивления проницаемости легочных капилляров. Классическими причинами развития интерстициального отека служат нарушения функции сердца, заболевания почек, гипопротеинемия, вызванная циррозом печени. Но ни в одном из этих случаев не наблюдается таких больших влагопотерь с выдыхаемым воздухом, как на Севере. Поэтому при анализе развития интерстициального отека в легких необходимо определить его специфичный молекулярный механизм, характерный для высоких широт.

Движение через клеточные мембранны воды, а также растворенные в ней газы: кислород и диоксид углерода, – осуществляется путем диффузии в направлении меньшей концентрации. Возможности регулирования этого по своей сути физического процесса у организма крайне ограничены. Вместе с тем, направление этих диффузионных потоков в альвеолярной области легких в условиях Высоких широт прямо противоположное. Вода из легочных капилляров просачивается на поверхность слизистой оболочки альвеол, а растворенный в ней кислород с поверхности альвеол перемещается в легочные капилляры. Указанная встречная диффузия, в конечном счете, снижает скорость перемещения кислорода через клеточную мембранны. Тем самым понижается диффузионная способность альвеолярной поверхности по отношению к кислороду и уменьшается коэффициент использования кислорода ( $KIO_2$ ). Наборот, односторонняя диффузия воды и диоксида углерода, усиливает гипокапнию. Мы полагаем, что в разнонаправленной диффузии воды и газов в альвеолярно-клеточной мембранны и заключается скрытая молекулярная первопричина характерного для Крайнего Севера ухудшения газообменной функции легких, усиления интерстициального отека в нижних и базальных зонах легких, развития гипоксемии и гипокапнии.

Следует отметить, что принципиально аналогичные адаптационные изменения в альвеолах развиваются не только в условиях Высоких широт. Они по-

стоянно наблюдаются после резекции доли легкого при развитии компенсаторных процессов улучшения газообмена в оставшейся легочной ткани [13].

Но на Севере, по-видимому, возможен и дополнительный механизм затруднения газообмена, связанный с нарушением теплового гомеостаза в глубоких отделах легких. Испарение влаги с поверхности альвеол вызывает дополнительные потери тепла. На испарение 1 мл воды, как известно, требуется 2,4 кДж. Усиленного кровенаполнения существующей капиллярной сети альвеол может быть недостаточно для поддержания необходимого уровня как газообмена, так температурного гомеостаза. Обе указанные причины обуславливают развитие односторонних адаптационных морфологических изменений в легких, заключающихся в образовании в альвеолярных стенках новых капилляров, увеличении их диаметра и общей объемной плотности на единицу площади альвеолярных перегородок.

В физиологии и клинике исследуется дыхание при повышенном и пониженном атмосферном давлении. Для нашей страны не менее актуальным является изучение дыхания при пониженной абсолютной влажности воздуха в условиях нормального атмосферного давления. Необходима оценка изменений функции внешнего дыхания у больных и здоровых лиц, проживающих на Крайнем Севере, с учетом как уровня гипоксемии, так и гипокапнии, снижающей чувствительность дыхательного центра. Постоянный усиленный интерстициальный отек со временем приводит к развитию фиброзных изменений и понижению функции в нижних и базальных отделах легких. Лица с подобными изменениями органов дыхания должны подлежать переводу с работы на наружном воздухе. Длительная гипоксемия, усиливающаяся в холодное время года, повышает свободно-радикальные процессы и снижает содержание антиоксидантов в организме, в частности, витаминов С и Е, не столько вследствие дефицита их в пище, сколько благодаря повышенной утилизации. Как показала Г.Е. Миронова с соавторами [11], в условиях Крайнего Севера оправдано проведение кратковременных двухнедельных курсов приема высоких доз пищевых антиоксидантов: аскорбиновой кислоты (по 25 мг на кг массы тела) и  $\alpha$ -токоферола (по 4 мг на кг массы тела) совместно в два приема утром и вечером. Целесообразно проведение двух таких курсов в зимний период, особенно лицам, злоупотребляющим курением табака, представляющим собой высокий фактор риска в условиях Севера. Не менее велико на Севере отрицательное влияние и другой пагубной привычки – злоупотребления алкоголем. Легкие представляют собой самую большую мембранны нашего организма. Исходный липидный «строительный материал» для клеточных мембранны синтезируется в печени. Ухудшение функционального состояния печени снижает синтез фосфолипидов, необходимых для построения клеточных мембранны. Одновременно уменьшается образование и антиоксидантных ферментов и низкомолекулярных антиоксидантов (мочевой кислоты и др.), необходимых для нейтрализации избытка

свободных радикалов. Все это ведет к ослаблению устойчивости органов дыхания к внешним воздействиям. Именно по этой причине пневмония алкоголика на Крайнем Севере представляет собой смертельное заболевание.

В северных районах в жилых и производственных помещениях следует поддерживать оптимальным не только температурный, но и влажностный режим воздуха, используя различные типы воздухоувлажнителей непрерывного действия. Одежда и средства индивидуальной защиты органов дыхания также должны предотвращать пагубное влияние не только холода, но и низкого абсолютного содержания влаги в атмосферном воздухе, для чего эффективны пушистые шерстяные шарфы, меховые воротники с длинным ворсом и др., перспективные респираторы с устройством для подогрева вдыхаемого воздуха.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. – М.: Медгиз, 1972. – 328 с.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.
3. Авчин А.П., Марачев А.Г., Матвеев А.Н. Циркумполярный гипоксический синдром // Вестн. АМН СССР. – 1979. – № 6. – С. 32–39.
4. Бобров Н.И., Ломов О.П., Тихомиров В.П. Физиолого-гигиенические основы акклиматизации человека на Крайнем Севере. – Л.: Медицина, 1979. – 184 с.
5. Гигиена микроклимата и физиология теплообмена в процессе труда на Крайнем Севере / И.И. Диценко [и др.]. – М.: ВНИМИ, 1983. – 64 с.
6. Деряпа Н.Р., Рябинин И.Ф. Адаптация человека в полярных районах Земли. – Л.: Медицина, 1977. – 218 с.
7. Диценко И.И. Изучение теплообмена человека на Крайнем Севере в различных микроклиматических производственных условиях // Гиг. и сан. 1979. – № 3. – С. 75–78.
8. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск: Наука, 1980. – 192 с.
9. Кандор И.С. Очерки по физиологии и гигиене человека на Крайнем Севере. – М.: Медицина, 1968. – 280 с.
10. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. – Новосибирск: Наука, 1981. – 172 с.
11. Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера. – Красноярск: Сибирь, 2003. – 170 с.
12. Нефедов В.Б. Газообменные функции легких // В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. – М.: Медицина, 2000. – С. 44–56.
13. Романова Л.К. Регенерация легких в эксперименте и клинике. – М.: Медицина, 1971. – 198 с.
14. Ткаченко Б.И. Основы физиологии человека. – Т. 3. Клинико-физиологические аспекты. – М.: Литера, 1998. – 474 с.
15. Устюшин Б.В. Физиолого-гигиенические аспекты труда человека на открытых территориях Крайнего Севера: автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 1991. – 45 с.
16. Чащин В.П., Диценко И.И. Труд и здоровье человека на Севере. – Мурманск: Гигиена и профпатология, 1990. – 104 с.

### Сведения об авторе

**Величковский Борис Тихонович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник отдела молекулярной биологии Российского государственного медицинского университета, Москва.

И.В. Донских

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ (НА ПРИМЕРЕ ТАЙШЕТСКОГО РАЙОНА)

Управление Роспотребнадзора по Иркутской области (Иркутск)  
ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

Представлен анализ заболеваемости детского и подросткового населения на типичных территориях Иркутской области за период наблюдения 2003–2011 гг. (на примере Тайшетского района). Даны оценка динамики заболеваемости по величине темпа прироста. Проведено сравнение показателей с данными по аналогичной категории населения в Иркутской области. Рассчитан относительный риск заболеваемости для детей и подростков Тайшетского района, в качестве «фоновой» величины использовали средний показатель по Иркутской области. Установлено, что заболеваемость в Тайшетском районе типична для всех юго-западных районов, однако значительно ниже, чем в промышленных центрах Иркутской области. Для детского и подросткового населения как Иркутской области в целом, так и Тайшетского района, характерен рост заболеваемости по классу болезней органов дыхания (темп прироста за изучаемый период составил от 18 до 117 %). Рассчитаны величины относительного риска по приоритетным классам болезней для промышленных центров: по классу болезни органов дыхания (для детей  $RR = 1,4$  ( $p < 0,05$ ), для подростков  $RR = 1,22$  ( $p < 0,05$ )); травм, отравлений и несчастных случаев ( $1,8$  ( $p < 0,05$ ) для обеих возрастных групп).

**Ключевые слова:** заболеваемость, относительный риск, детское и подростковое население

### THE ANALYSIS OF THE SICKNESS RATE AMONG THE CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE IRKUTSK REGION (BY EXAMPLE OF THE TAISHET DISTRICT)

I.V. Donskikh

Rospotrebnadzor Department of the Irkutsk region, Irkutsk  
Scientific Center of Human Ecology of Eastern Siberia SB RAMS, Irkutsk

There is represented the analysis of the sickness rate among the children and adolescents on the typical areas of the Irkutsk region during 2003–2011 (by example of the Taishet district). We have established that the sickness rate of the Taishet district is typical for every south-west area, however significantly lower than in industrial centers of the Irkutsk region. Children and adolescents of the whole Irkutsk region as well as the Taishet district distinguish themselves by the increase of the sickness rate of respiratory diseases (the growth rate over the period of the analysis ranges from 18 to 117 %). There are calculated the values of the comparative risk of the priority types of diseases for industrial centers: respiratory diseases (for children  $RR = 1,4$  ( $p < 0,05$ ), for adolescents  $RR = 1,22$  ( $p < 0,05$ )); injuries, poisonings and accidents ( $1,8$  ( $p < 0,05$ ) for both age groups).

**Key words:** sickness rate, comparative risk, children and adolescent

Принято считать, что здоровье человека определяется сложным воздействием целого ряда факторов: наследственность, образ и качество жизни (социально-экономическое и психологическое благополучие, доступность и качество медицинского обслуживания, образ жизни и наличие вредных привычек, санитарно-техническое обеспечение среды обитания и др.), а также качество окружающей среды [4].

Проблема сохранения и формирования здоровья детей и подростков в современных условиях развития России актуальна и значима. За последние годы в России произошло значительное ухудшение здоровья школьников. По данным исследований, лишь 10 % выпускников школ могут считаться здоровыми, 40 % имеют различную хроническую патологию [3].

Для населения различных регионов России характерны общие выраженные закономерности формирования патологий, связанные с возрастными биологическими процессами и условиями жизни [2]. Огромная территория РФ предполагает наличие различных условий (климатических, социальных и др.) в отдельных географических зонах страны. Восточная Сибирь отличается резко континентальным климатом, большой площадью районов, низкой соци-

альной инфраструктурой и численностью населения. Указанные факторы могут значительно влиять на заболеваемость населения [6]. Для нас представляет интерес анализ заболеваемости одного из типичных районов Восточной Сибири.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить заболеваемость детского и подросткового населения на типичных территориях Иркутской области (Тайшетский район).

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве модели выбрали Тайшетский район Иркутской области, расположенный в 680 км от областного центра, с общей площадью 27,8 км<sup>2</sup> и населением более 87 тыс. человек. Территория района находится в западной части Иркутской области и входит в переходную зону от Среднесибирского плоскогорья к Восточному Саяну. Экологическая обстановка района на сегодняшний день, по данным Росгидромета и Управления Роспотребнадзора по Иркутской области, благополучно стабильная. В районе расположены объекты лесной, строительной и пищевой промышленности, значительная часть на-

селения занята на предприятиях железнодорожного транспорта станции Тайшет.

Материалами для изучения послужили данные формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения»: показатели первичной заболеваемости детей 0–14 лет и подростков в возрасте 15–17 лет Тайшетского района за 2003–2011 гг. Рассмотрены интенсивные показатели (на 100000 человек соответствующего возраста) и структура по классам болезней в соответствии с МКБ X пересмотром. Оценка динамики заболеваемости дана по величине темпа прироста [5]. Проведено сравнение показателей с данными по аналогичной категории населения в Иркутской области. Рассчитан относительный риск заболеваемости для детей и подростков Тайшетского района, в качестве «фоновой» величины, использовали средний показатель по Иркутской области.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Анализ интенсивных показателей заболеваемости детей, проживающих на территории Тайшетского района, показал, что ведущее место приходится на болезни органов дыхания (95243,4 случаев на 100 тыс. населения). На втором месте – болезни органов пищеварения (7333,2 %), третье место по величине интенсивного показателя приходится на ин-

фекционные и паразитарные болезни (7025,2 %), на четвертом – травмы и отравления (6312,1 %) и пятое занимают болезни кожи и подкожной клетчатки (6093,7 %).

Выраженный рост показателя заболеваемости характерен только для болезней органов дыхания (темпер прироста 104,8 %, коэффициент регрессии  $r = 0,93, p < 0,05$ ).

При анализе структуры заболеваемости детей установлено, что ведущей причиной заболеваемости являлись болезни органов дыхания, составляя в среднем за период наблюдения 62,9 %. Второе место в структуре занимали болезни органов пищеварения 4,8 %. На третьем месте находились инфекционные и паразитарные болезни 4,6 %. Четвертое место занимали травмы и отравления 4,2 % и на пятом месте болезни кожи и подкожной клетчатки 4,0 %. Таким образом, пять ведущих классов болезни занимали 80,5 % в структуре заболеваемости детей по среднемноголетним показателям (табл. 1).

У детей Иркутской области средняя многолетняя заболеваемость составила по классу органов дыхания – 108951,9 о/oooooo, пищеварения – 9387,9 о/oooooo, инфекционным и паразитарным заболеваниям – 9466,5 о/oooooo. При анализе структуры первичной заболеваемости детей в целом Иркутской области и Тайшетского района отмечены отличия ( $\chi^2 = 3,91$ ,

**Структура заболеваемости (%) детей и подростков Тайшетского района и Иркутской области (среднее за 2003–2011 гг.)**

Классы болезней	Иркутская область		Тайшетский район	
	Дети 0–14 лет	Подростки 15–17 лет	Дети 0–14 лет	Подростки 15–17 лет
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	5,3	4,4	4,64	1,19
Новообразования	0,3	0,5	0,18	0,21
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	0,9	0,6	1,41	0,47
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1,5	4,3	1,82	2,3
Психические расстройства и расстройства поведения	0,3	1,1	0,38	0,74
Болезни нервной системы	1,8	3,2	0,65	1,49
Болезни глаза и придаточного аппарата	2,9	4,5	3,1	4,87
Болезни уха и сосцевидного отростка	2,4	2,2	3,3	3,4
Болезни системы кровообращения	0,3	1,0	0,05	0,67
Болезни органов дыхания	<b>60,5</b>	<b>43,0</b>	<b>62,95</b>	<b>51,16</b>
Болезни органов пищеварения	<b>5,2</b>	<b>5,6</b>	<b>4,84</b>	<b>5,46</b>
Болезни кожи и подкожной клетчатки	4,6	5,9	4,02	4,22
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	1,8	5,0	1,4	3,58
Болезни мочеполовой системы	2,1	5,9	1,15	3,5
Беременность роды и послеродовой период	0,0	1,4	0,007	2,63
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	1,5	–	1,77	–
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	0,5	0,2	0,17	0,04
Симптомы и признаки, отклонения от нормы, неклассифицированные в других рубриках	2,4	2,7	3,8	5,52
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	<b>5,6</b>	<b>9,6</b>	<b>4,17</b>	<b>9,78</b>

$p < 0,05$ ). Несмотря на то, что в целом по области, как и в Тайшетском районе, ведущей причиной заболеваемости являются органы дыхания, составляя в среднем за период наблюдения 60,2 %, ранги прочих классов болезней различаются. Так, второе место в среднеобластной структуре занимали травмы и отравления 5,57 %, третье – инфекционные и паразитарные болезни 5,3 %, четвертое – патология органов пищеварения 5,28 % и пятое – кожи и подкожной клетчатки – 4,72 %.

За период исследования выявлен рост болезней органов дыхания (темпер прироста составил 34,4 %;  $r = 0,95, p < 0,05$ ), а также травм и отравлений (темпер прироста – 17,9 %;  $r = 0,8, p < 0,05$ ). Выраженные и статистически достоверные тенденции снижения показателя отмечались среди инфекционных и паразитарных болезней (темпер убыли = -6,7 %;  $r = 0,63, p < 0,05$ ) и болезней органов пищеварения (темпер прироста = -5,9 %;  $r = 0,57, p < 0,05$ ).

Анализ первичной заболеваемости подростков, проживающих в Тайшетском районе, показал, что как и у детей ведущее место по интенсивному показателю принадлежит болезням органов дыхания (5773,7 на 100 тыс. населения) в среднем за период наблюдения. На втором месте травмы и отравления 11043,2 %, на третьем – симптомы признаки отклонения от нормы – 6237,0 % в среднем. На четвертом месте находятся болезни органов пищеварения со средним показателем 6168,1 % и пятое место занимают болезни глаз и придаточного аппарата 5503,0 %.

Установлено, что в структуре общей заболеваемости подростков ведущей причиной первичной заболеваемости являлись болезни органов дыхания, доля которых составила в среднем за период наблюдения 51,2 %. Второе место в структуре занимали травмы и отравления 9,78 %. Третий ранг значимости имели симптомы, признаки и отклонения от нормы 5,52 %, четвертый – болезни органов пищеварения 5,46 % и пятый – болезни глаза и придаточного аппарата 4,9 %. Отметим, что структура заболеваемости подростков отличалась от структуры, характерной для детского населения ( $\chi^2 = 4,3, p < 0,05$ ).

Динамика заболеваемости имела выраженной и статистически достоверный рост по следующим классам: болезнями органов дыхания (темпер прироста 116,4%;  $r = 0,84, p < 0,05$ ), а также травмы и отравления (темпер прироста 104,5%;  $r = 0,9, p < 0,05$ ).

Рассматривая общую заболеваемость подростков Иркутской области, установили, что приоритетными, как и в прочих группах, являлись болезни органов дыхания, частота заболеваемости которых составляла в среднем за период наблюдения 52750,0 %. На втором месте находились травмы и отравления с интенсивным показателем 11789,6 %, третье место разделили болезни кожи и подкожной клетчатки и болезни мочеполовой системы со средними показателями за период наблюдения 7188,5 и 7195,1 % соответственно. Четвертое место занимали болезни органов пищеварения (6927,3 %) и пятое – болезни костно-мышечной системы (6135,1 %).

При анализе структуры заболеваемости подростков Иркутской области установлено, что ведущей причиной заболеваемости являлись болезни органов дыхания 42,9 % в среднем за период наблюдения. Второе место в структуре занимали травмы и отравления 9,6 %, третье – разделили соответственно болезни кожи и ПЖК 5,8 % и мочеполовой системы – 5,8 %. На четвертом месте болезни органов пищеварения 5,6 % и на пятом месте находились болезни костно-мышечной системы 4,99 %.

Для изучения влияния комплекса факторов, характерных для Тайшетского района, на здоровье детского и подросткового населения, рассчитаны величины относительного риска по приоритетным классам болезней. Уровни RR для районов, расположенных в юго-западной части Иркутской области, относительно Тайшетского района находились в пределах 0,89–1,1 ( $\chi^2 < 3,38$ ), что отражает типичность показателей Тайшетского района для региона. А вот риски для промышленных центров значительно превышали 1 по классу болезней органов дыхания (для детей RR = 1,4 ( $p < 0,05$ ), для подростков RR = 1,22 ( $p < 0,05$ )); травм, отравлений и несчастных случаев (1,8 ( $p < 0,05$ ) для обеих возрастных групп) (рис. 1). Для детского населения промышленных центров характерен риск класса болезни кожи и подкожной клетчатки RR = 1,4 ( $p < 0,05$ ), а для подросткового – инфекционных и паразитарных заболеваний RR = 2,5 ( $p < 0,01$ ). Отметим, что, по данным социально-гигиенического мониторинга, Тайшетский район занимает 17 место в рейтинге из 42 территорий Иркутской области по отдельным социально-экономическим показателям, что значительно ниже, чем в промышленно развитых центрах. Так, на душу населения расходы на здравоохранение составляют 2240,6 рублей, количество жилой площади на человека – 18,5 м<sup>2</sup>, доля квартир, не имеющих водопровода – 47,5 %, не имеющих канализации – 49,7 %, среднемесячная заработка плата – 18 114 руб./чел [1]. Следовательно, полученные уровни риска отражают, в первую очередь, негативное воздействие техногенного загрязнения и уровня развития автотранспорта в крупных городах Иркутской области.



Рис. 1. Относительный риск (RR) заболеваемости детей и подростков промышленных центров относительно Тайшетского района.

## ВЫВОДЫ

Для детского и подросткового населения как Иркутской области в целом, так и Тайшетского района характерен рост заболеваемости по классу болезней органов дыхания (темп прироста от 18 до 117 % за 2003–2011 годы).

Структура заболеваемости изучаемых возрастных групп населения различна для области в целом и Тайшетского района, что связано с различным вкладом таких классов болезней как травмы, отравления и несчастные случаи, инфекционные и паразитарные заболевания, болезни кожи и подкожной клетчатки.

Установлено, что заболеваемость Тайшетского района типична для всех юго-западных районов, однако значительно ниже, чем в промышленных центрах Иркутской области, что подтверждено величиной относительного риска ((для детей RR = 1,4 ( $p < 0,05$ ), для подростков RR = 1,22 ( $p < 0,05$ )).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ социально-экономических показателей Иркутской области за 2004–2009 гг.// Информационный бюллетень. – Иркутск. – 2010. – 27 с.
2. Вайнер Э.Н., Волынская Е.В. Валеология. – М.: Флинта: Наука, 2001. – 416 с.
3. Макарова Л.И. Влияние условий обучения в общеобразовательных учреждениях на состояние здоровья школьников // Материалы науч.-практ. конф. / под ред. О.А. Макарова. – Иркутск. – 2012. – С. 314–315.
4. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002 – 4 с.
5. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Затруднев Е.А. Эпидемиологический анализ, методы статистической обработки материала. – Новосибирск, 2011. – 15 с.
6. Факторы окружающей среды: опыт комплексной оценки/под ред. В.С. Рукавишникова – Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН, 2010 – 242 с.

## Сведения об авторах

**Донских Ирина Викторовна** – специалист-эксперт отдела социально-гигиенического мониторинга, аспирант ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН, председатель Совета молодых специалистов Управления Роспотребнадзора по Иркутской области (664003, г. Иркутск, ул. Можайского, 2; тел.: 8 (3952) 27-18-15).

Е.К. Дорощенко<sup>1</sup>, О.В. Лисак<sup>1</sup>, Т.Г. Хазова<sup>2</sup>, В.А. Рар<sup>3</sup>, И.В. Козлова<sup>1</sup>

## ВЫЯВЛЕНИЕ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗА (ГАЧ) И МОНОЦИТАРНОГО ЭРЛИХИОЗА ЧЕЛОВЕКА (МЭЧ) НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

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

<sup>2</sup> ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае (Красноярск)

<sup>3</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

Проведен микробиологический мониторинг шести районов Красноярского края с целью доказательства существования на его территории природных очагов гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ). Для обнаружения ДНК анаплазм и эрлихий применяли метод двухраундовой ПЦР. На присутствие ДНК анаплазм и эрлихий проанализировано 374 образца иксодовых клещей: 341 экземпляра *Ixodes persulcatus* и 33 экземпляра *Haemaphysalis concinna*. Клещи собраны с растительности на флаг на территории 6 районов Красноярского края: Енисейского, Ачинского, Шарыповского, Иланского, Минусинского и Ермаковского, относящихся к разным климатическим зонам и имеющих ландшафтные, геоботанические, фаунистические особенности.

В ходе исследования показано, что 5,6 % таежных клещей инфицированы *E. muris*, в 2,1 % обнаружена ДНК *A. phagocytophilum*. В 0,3 % переносчиков выявлено миксинфекцирование *E. muris* и *A. phagocytophilum*. В клещах *H. concinna* возбудителей ГАЧ и МЭЧ не выявлено. Эти данные свидетельствуют о наличии очагов МЭЧ и ГАЧ в центральной, западной и южной частях Красноярского края.

**Ключевые слова:** природный очаг, иксодовые клещи, таежный клещ, гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека

## IDENTIFICATION OF HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS AND MONOCYTIC EHRLICHIOSIS NATURAL FOCI IN THE KRASNOYARSK TERRITORY

Е.К. Doroshchenko<sup>1</sup>, О.В. Lisak<sup>1</sup>, Т.Г. Khazova<sup>2</sup>, В.А. Rar<sup>3</sup>, И.В. Kozlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Center for Hygiene and Epidemiology in Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk

<sup>3</sup> Institute for Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

Microbiological monitoring of the six districts of the Krasnoyarsk Territory was conducted in order to prove the existence of natural foci of human granulocytic anaplasmosis (HGA) and monocytic ehrlichiosis (HME) on its territory. Two-round PCR method was used for the detection of *Anaplasma* and *Ehrlichia* DNA. 374 samples from mites were analyzed with two-round PCR for the presence of *Anaplasma* and *Ehrlichia* DNA: 341 specimens of *Ixodes persulcatus* and 33 specimens of *Haemaphysalis concinna*. Ticks were collected from vegetation on the flag in the 6 districts of the Krasnoyarsk Territory: Yeniseisky, Achinsky, Sharypovsky, Ilansky, Minusinsky and Ermakovsky, belonging to different climate zones and have landscaped, geo-botanical and faunal features.

The study showed that 5.6 % of taiga ticks infected with *E. muris*, 2,1 % with *A. phagocytophilum*. In 0.3 % of carriers we identified mixinfected *E. muris* and *A. phagocytophilum*. These data indicate presence of HGA and HME foci in the central, western and southern parts of the Krasnoyarsk Territory.

**Key words:** natural focus, ixodid ticks, taiga tick, human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis

### ВВЕДЕНИЕ

В конце 90-х годов прошлого века в иксодовых клещах, с которыми связана передача вируса КЭ и боррелий, обнаружены возбудители новых заболеваний – моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) и гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) [12, 16].

К этой группе заболеваний относят природно-очаговые инфекции человека и животных, вызываемые obligатными внутриклеточными бактериями семейства *Anaplasmataceae*. Возбудители ГАЧ (*Anaplasma phagocytophilum*) и МЭЧ (*Ehrlichia muris* и *Ehrlichia chaffeensis*) выявлены в клещах во многих странах Европы, в России, Корее, Китае, Японии и США [3, 12–15, 17]. В России эти заболевания обнаружены относительно недавно [4, 8, 18].

Жизненный цикл эрлихий и анаплазм включает стадии размножения как в иксодовых клещах, служащих специфическими переносчиками, так и в

позвоночных животных, являющихся резервуарными хозяевами, которыми могут быть как мелкие, так и крупные млекопитающие различных видов [2].

Заражение людей возбудителями МЭЧ и ГАЧ происходит через укус инфицированного клеща. Таежный клещ *Ixodes persulcatus* является основным видом иксодовых клещей, обитающих в таежных, лесных и лесостепных зонах России, от Прибалтики до Тихого океана, а также в Китае и Корее. На территории России ДНК *A. phagocytophilum* и *E. muris* выявлены в таежных клещах и мелких млекопитающих в Ленинградской, Пермской, Томской, Тюменской, Свердловской, Челябинской, Новосибирской, Иркутской областях, Хабаровском, Приморском краях и на Алтае [2–4, 8, 9]. Осуществлена ретроспективная серологическая верификация диагнозов МЭЧ и ГАЧ в Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральном округах, что свидетельствует об актуальности этой проблемы в Российской Федерации.

Красноярский край является напряженным очагом нескольких известных клещевых инфекций: клещевого энцефалита (КЭ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), клещевого риккетсиоза (КР). В 2005 г. были получены первые предварительные доказательства существования в крае еще одного заболевания, передающегося через укус клеща – эрлихиоза человека [7]. С.А. Шетакури при ретроспективном исследовании сывороток крови больных людей было установлено, что доля эрлихиоза из общего числа острых клещевых инфекций составляет около 10 %. Несмотря на наличие данной информации достоверные данные о существовании очагов МЭЧ и ГАЧ на территории Красноярского края на момент проведения наших исследований отсутствовали.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получить доказательства существования природных очагов МЭЧ и ГАЧ на территории Красноярского края.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения доказательств существования природных очагов МЭЧ и ГАЧ на территории Красноярского края на наличие ДНК эрлихий и анаплазм было проанализировано 374 экземпляра иксодовых клещей, собранных сотрудниками ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае» в 2010 г. Голодные имаго клещей *Ixodes persulcatus* (341 экз.) и *Haemaphysalis concinna* (33 экз.) были отловлены с растительности на флаг в 6 районах края. Собранные клещи помещались в индивидуальные пластиковые пробирки и хранились до исследования при температуре -24 °C.

Суммарные нуклеиновые кислоты экстрагировали из клещей с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс» ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) по инструкции производителя. Предварительно клещей охлаждали в жидким азоте и растирали фарфоровыми пестиками.

Для обнаружения ДНК анаплазм и эрлихий применяли метод двухраундовой ПЦР [2]. Тест-системы для исследования были любезно предоставлены сотрудником Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск) В.А. Пар.

ДНК эрлихий и анаплазм выявляли в два этапа. На первом этапе использовали двухраундовую ПЦР в присутствии родоспецифичных праймеров из области гена 16S рrНК. Видовую принадлежность эрлихий и анаплазм устанавливали на втором этапе. Для этого отбирали положительные образцы первого раунда с родоспецифическими праймерами и использовали их во втором раунде ПЦР с применением праймеров, специфичных для *A. phagocytophilum* и *E. muris*.

В результате проведения второго раунда ПЦР получали специфические фрагменты длиной 494 п.о. для *A. phagocytophilum* и 539 п.о. для *E. muris*, которые выявлялись с помощью электрофореза в 2%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия с последующим облучением ультрафиолетом на трансиллюминаторе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восточная Сибирь расположена между Западной Сибирью и Дальним Востоком России, на территории которых уже доказано существование активных очагов МЭЧ и ГАЧ. В 2006 г. *E. muris* и *A. phagocytophilum* выявлена в иксодовых клещах и на территории Иркутской области. Красноярский край в целом имеет сходную климато-географическую характеристику с Иркутской областью, но отличается своими ландшафтными, геоботаническими и фаунистическими особенностями. Он расположен в Восточно-Сибирском регионе России, в самом центре Евро-Азиатского континента, в бассейне Енисея. Красноярский край протянулся от берегов северного ледовитого океана до горных районов Южной Сибири. Граничит на востоке с Якутией и Иркутской областью, на юге – с Тувой и Хакасией, на западе – с Кемеровской, Томской областями, Ханты-Мансийским и Ямало-Ненецким автономными округами. На севере край омывается водами двух морей Северного Ледовитого океана – Карским морем и морем Лаптевых [1].

Рельеф края характеризуется значительной пересеченностью. Вдоль левого берега Енисея располагается низменная долина, а вдоль правого – Среднесибирское плоскогорье.

Климат Красноярского края резко континентальный, для него характерны сильные колебания температур воздуха в течение года. В связи с большой протяженностью края в меридиональном направлении климат очень неоднороден. На его территории выделяют три климатических пояса: арктический, субарктический и умеренный. В пределах каждого из них заметны изменения климатических особенностей не только с севера на юг, но и с запада на восток. Поэтому выделяются западные и восточные климатические области, граница которых проходит по долине Енисея. Длительность периода с температурой более 10 °C на севере края составляет менее 40 дней, на юге 110–120 дней.

Средняя температура января на севере -36 °C, на юге -18 °C, в июле соответственно +10 °C и +20 °C. В среднем в год выпадает 316 мм осадков, основная часть – летом, в предгорьях Саян 600–1000 мм. Снежный покров устанавливается в начале ноября и сходит к концу марта. В горах Восточного и Западного Саян снег в некоторые годы сохраняется круглый год.

Растительность края богата и разнообразна и отличается явной меридиональной и высотной зональностью. 45 % территории региона покрыто лесами, в состав которых входит северная тайга (болотные, затопляемые леса), центральная тайга (темные хвойные леса, где доминирует кедр, лиственница, пихта), южные лиственные леса. Юг края занимает зона степей и лесостепей.

Ландшафтные, геоботанические, фаунистические особенности Красноярского края создают условия для существования на его территории активных природных очагов трансмиссивных клещевых инфекций.

По данным Т.Г. Хазовой фауна иксодовых клещей представлена 11 видами, относящимися к родам *Ixodes*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*. Основное эпидемиологическое значение в резервации и передаче

человеку возбудителей клещевых инфекций (КЭ, ИКБ, КР, туляремии) имеют широко распространенные в крае клещи *I. persulcatus* (Schulz), *D. nuttalli* (Olen) и *H. concinna* (Koch). Наиболее высокая численность таежных клещей наблюдается в центральных и западных районах края: в зонах южной тайги, лиственочно-лесной и западной лесостепной (6–61 особей на 1 км). Средняя численность (3,4–16 клещей на 1 км) клещей отмечается в Западно-Саянской горно-таежной, Ангаро-Енисейской среднетаежной, низкогорнолесной зонах. Низкой численностью (0,8–13 клещей на 1 км) *I. persulcatus* отличаются Восточно-Саянская горно-таежная, лесостепная восточная и степная Минусинская котловина. Данные зоны размещаются в южной и восточной части края [6].

Клещи *D. nuttalli* являются основными переносчиками возбудителей КР – *Rickettsia sibirica*. Они преимущественно распространены в зоне степной Минусинской котловины, в Западно-Саянской горно-таежной зоне и в Канской лесостепи. Кроме возбудителя КР в 2003 г. из клещей этого вида выделен возбудитель туляремии.

Клещи *H. concinna* являются эффективными переносчиками всех природноочаговых трансмиссивных инфекций, распространенных в Центральной Сибири. На территории Красноярского края в них выявлены: вирус КЭ, *R. sibirica*, *Francisella tularensis*, боррелии геновида *B. afzelii*. *H. concinna* достигают высокой численности на юге края в лесостепной части Западно-Саянской горно-таежной зоны и в Минусинской степной котловине. Отмечаются единичные находки в типичных для этого вида клещей местообитаниях, мелколиственных разреженных переувлажненных и заболоченных лесах, в лиственочно-лесной, в лесостепной восточной зонах Красноярского края.

Установлено, что на территории Красноярского края обитает 31 вид грызунов, 11 видов насекомоядных и 4 вида зайцеобразных, которые выполняют основную роль в прокормлении преимагинальных фаз иксодовых клещей [6].

Современная эпидемиологическая обстановка в отношении заболеваний, передающихся иксодо-

выми клещами, на территории Красноярского края характеризуется не только ростом заболеваемости известными клещевыми инфекциями, но и выявлением в переносчиках новых, недостаточно хорошо изученных патогенов.

В целях выявления на территории Красноярского края природных очагов МЭЧ и ГАЧ нами проведено исследование иксодовых клещей, собранных на территории 6 районов: Енисейского, Ачинского, Шарыповского, Иланского, Минусинского и Ермаковского.

**Енисейский район** расположен в западной части Красноярского края, приравнен к районам Крайнего Севера. Для данного района края характерен континентальный климат с продолжительной зимой и коротким, прохладным летом. Основным переносчиком клещевых инфекций является таежный клещ *I. persulcatus*. Из 38 клещей, собранных в Енисейском районе (район г. Лесосибирска) ДНК *E. muris* была обнаружена в одном образце, ДНК *A. phagocytophilum* – в двух. Результаты проведенных исследований приведены в таблице 1.

Ачинский, Шарыповский и Иланский районы находятся в центральной части Красноярского края, преимущественно равнинной, с островными лесостепями и плодородными почвами, для которой характерны относительно короткое жаркое лето, продолжительная холодная зима, быстрая смена температур.

**Ачинский район** расположен на западе центральной части земледельческой зоны Красноярского края. В Ачинском районе отловлено 98 клещей *I. persulcatus*. ДНК *E. muris* выявлена в 8 образцах клещей (8,2 %), ДНК *A. phagocytophilum* обнаружена в двух 2,0 %. В одном клеще выявлено микстинфицирование *E. muris* и *A. phagocytophilum*.

**Шарыповский район** также расположен в западной части Красноярского края.

Из 59 таежных клещей, собранных в этом районе, лишь в одном присутствовала ДНК *A. phagocytophilum*.

**Иланский район** расположен в восточной части Красноярского края. В этом районе собрано 45 образцов *I. persulcatus*, в двух из них обнаружена ДНК *A. phagocytophilum* и в одном – ДНК *E. muris*.

**Таблица 1**  
**Результаты выявления ДНК бактерий семейства *Anaplasmataceae* в иксодовых клещах из природных очагов Красноярского края**

Район сбора клещей	Вид клещей	Число исследованных клещей	Число клещей, содержащих ДНК		
			<i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>E. muris</i> + <i>A. phagocytophilum</i>
Енисейский	<i>I. persulcatus</i>	38	1	2	–
Ачинский	<i>I. persulcatus</i>	98	8	2	1
Шарыповский	<i>I. persulcatus</i>	59	–	1	–
Иланский	<i>I. persulcatus</i>	45	1	2	–
Минусинский	<i>I. persulcatus</i>	49	–	–	–
	<i>H. concinna</i>	33	–	–	–
Ермаковский	<i>I. persulcatus</i>	52	9	–	–
<b>Всего</b>	<i>I. persulcatus</i>	341	19 / 5,6 %	7 / 2,1 %	1 / 0,3 %
	<i>H. concinna</i>	33	–	–	–

Минусинский и Ермаковский районы находятся на юге края, для которого характерно жаркое лето и умеренно суровая малоснежная зима.

**Минусинский район** расположен в южной части Красноярского края, на правом берегу реки Енисей, в центральной части Минусинской котловины. Переносчиками клещевых инфекций здесь являются клещи *I. persulcatus* и *H. concinna*. Нами проведено исследование 49 экз. клещей *I. persulcatus* и 33 экз. *H. concinna*. Ни в одном из них ДНК *E. muris* и *A. phagocytophilum* не обнаружена.

**Ермаковский район** расположен в южной части Красноярского края, в бассейне правых притоков реки Енисей – рек Ус и Оя. Большая часть территории района расположена в центре Западно-Саянских гор. Территория Ермаковского района менее всех других районов затронута хозяйственной деятельностью человека

Он является самым южным из всех исследованных в данной работе районов. Из 52 образцов клещей *I. persulcatus* в 9 была обнаружена ДНК *E. muris*. ДНК *A. phagocytophilum* в клещах, собранных в этом районе не обнаружена.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения микробиологического мониторинга в шести районах Красноярского края получены новые данные, свидетельствующие о существовании на его территории природных очагов МЭЧ и ГАЧ. Наличие очагов эрлихиоза и анаплазмоза выявлено в центральной, западной и южной частях края.

В клещах *I. persulcatus* обнаружены ДНК возбудителя ГАЧ – *A. phagocytophilum* и предполагаемого возбудителя МЭЧ – *E. muris*. Средняя зараженность клещей *A. phagocytophilum* составила 2,1 %, *E. muris* – 5,6 %, микстинфекция выявлена в одном клеще из 341, что составило 0,3 %. Эти результаты соответствуют литературным данным, полученным при исследовании очагов ГАЧ и МЭЧ в других регионах РФ [5, 10, 19].

В клещах *H. concinna* возбудителей ГАЧ и МЭЧ не выявлено, что может быть обусловлено малой выборкой исследуемого материала.

Только в одном из шести исследуемых районов (Минусинском) не удалось выявить в клещах ДНК *A. phagocytophilum* и *E. muris*. Не исключено, что при исследовании более репрезентативной выборки клещей из этого района они могут быть обнаружены. В связи с этим необходимо продолжение мониторинговых исследований природных очагов Красноярского края для адекватной оценки сложившейся эпидситуации в отношении ГАЧ и МЭЧ и составления прогноза дальнейшего ее развития.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Веб-сайт «Красноярский край. Города и районы» – Режим доступа: [http://ru.wikipedia.org/wiki/Красноярский\\_край](http://ru.wikipedia.org/wiki/Красноярский_край)
2. Генетическое разнообразие эрлихий и анаплазм на территории азиатской части России / В.А. Рар [и др.] // Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 309–320.

3. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. – 1999. – № 4. – С. 10–16.

4. Медянников О.Ю., Сидельников Ю.Н., Иванов Л.И., Здановская Н.И. К вопросу об этиологии гранулоцитарного эрлихиоза человека на Дальнем Востоке России // Тихоокеан. мед. журн. – 2001. – № 2 (7). – С. 126.

5. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане / С.Н. Шпынов [и др.] // Мед. паразитол. – 2004. – № 2. – С. 10–14.

6. Хазова Т.Г. Эколого-паразитологическая характеристика природных очагов клещевого энцефалита в Красноярском крае // Бюлл. СО РАМН. – 2007. – № 4 (126). – С. 94–99.

7. Шетакури С.А., Ольховский И.А., Марьина Н.М., Солохина Д.В. Выявление новых клинических форм клещевых инфекций в Красноярском крае // Неврол. журн. – 2005. – № 3. – С. 10–13.

8. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Fournier P.-E., Raoult D. Выявление эрлихий и анаплазм в клещах *I. persulcatus* на Урале и в Азиатской части России // Актуальные проблемы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: Материалы 3-й Региональной науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации. – Омск, 2002. – С. 266–269.

9. Шутова Н.А., Волкова Е.М., Кузьмиченко М.И., Шестакова И.И. Изучение актуальности проблемы эрлихиозов в Томской области // Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке: Тезисы докладов Всероссийской науч.-практ. конф., 14–15 февраля 2006 г. – Томск, 2006. – С. 159–160.

10. Alekseev A.N., Dubinina H.V., Van De Pol I., Schouls L.M. Identification of *Ehrlichia* spp. and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ticks* in the Baltic regions of Russia // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39. – P. 2237–2342.

11. *Anaplasma phagocytophilum*-infected ticks, Japan / N. Ohashi [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 1780–1783.

12. Bakken J.S. Human granulocytic ehrlichiosis in the United States // J. Infect. Med. – 1996. – Vol. 13. – P. 877–912.

13. Detection of ehrlichial DNA in *Haemaphysalis* ticks recovered from dogs in Japan that closely related to a novel *Ehrlichia* sp. found in cattle ticks from Tibet, Thailand and Africa / H. Inokuma [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42. – P. 1353–1356.

14. First cases acute human granulocytic ehrlichiosis in Poland / S. Tylewska-Weirzbanowska [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 20. – N 3. – P. 196–198.

15. Identification of *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum* and *A. bovis* in *Haemaphysalis longicornis* and *Ixodes persulcatus* ticks from Korea / C.M. Kim [et al.] // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2003. – Vol. 3. – P. 17–26.

16. Identification of *Ehrlichia* in human tissue / J.S. Dumler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 1109–1110.

17. Infection with *Anaplasma phagocytophila* in cervids from Slovenia: evidence of two genotypic lineages /

M. Petrovec [et al.] // Wien. Klin. Wochenschr. – 2002. – Vol. 31. – P. 641–647.

18. Monocytic *Ehrlichia* in *Ixodes persulcatus* ticks from Perm, Russia / M.D. Ravyn [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – № 9154. – P. 722–723.

19. Prevalence of *Anaplasma phagocytophila* and *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes* ticks from northeastern China / Cao W.C. [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2003. – Vol. 68. – P. 547–550.

**Сведения об авторах**

**Дорошенко Елена Константиновна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, т. (3952) 33-39-51, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru)

**Лисак Оксана Васильевна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, т. (3952) 33-39-51, e-mail: Lisak.lisa@rambler.ru)

**Хазова Татьяна Григорьевна** – кандидат биологических наук, заведующая зооэнтомологическим отделом ФГУЗ Центра гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае (660100, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Сопочная, 38).

**Рар Вера Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, т. (383) 363-51-37, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru)

**Козлова Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, т. (3952) 33-39-51, e-mail: diverhoz@rambler.ru)

Е.И. Иванова, С.М. Попкова, Ю.П. Джоев, Е.Б. Ракова

## ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ПАТОГЕННОСТИ, КОДИРУЮЩИХ СПОСОБНОСТЬ К ТОКСИНООБРАЗОВАНИЮ, У ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КИШЕЧНОГО БИОТОПА ДЕТЕЙ

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

*Шига токсины (stxs) – факторы патогенности энтерогеморрагических *E.coli*. Шига-токсин продуцирующие кишечные палочки признаны в качестве главного пищевого патогена, который вызывает тяжелые заболевания, такие как гемолитико-уреомический синдром (ГУС). В статье представлены сведения о видовом составе основных условно-патогенных микроорганизмов, населяющих кишечный биотоп. С помощью ПЦР исследовали 96 штаммов разных типов *E. coli*, выделенных у обследованных детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, на наличие генов, кодирующих способность к токсенообразованию. Оба гена патогенности чаще присутствовали в геноме *E. coli* с нормальной ферментативной активностью (stx1 – 24,2 %, stx2 – 9,1 %). Присутствие генов stx1 и stx2 в разных биохимических вариантах *E. coli* позволяет констатировать факт наличия резервуара потенциальной патогенности в непатогенных формах *E. coli*. Кишечная микрофлора – неотъемлемая часть каждого индивидуума. Необходимо дальнейшее изучение ее функций, состояний, приводящих к нарушению качественного и количественного состава микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт человека, а также исследование их патогенного потенциала.*

**Ключевые слова:** микробиоценоз, шига-подобный токсин, *Escherichia coli*, гены патогенности

## DETECTION OF PATHOGENICITY GENES ENCODING ABILITY TO TOXIGENESIS IN *ESCHERICHIA COLI* ISOLATED FROM THE CHILDREN INTESTINAL BIOTOP

**E.I. Ivanova, S.M. Popkova, Yu.P. Dzhioyev, E.B. Rakova**

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

*Shiga toxins (stxs) are the virulence factor of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC). Shiga toxin-producing *Escherichia coli* has been recognized as an important food-borne pathogen that causes severe diseases such as a hemolytic uremic syndrome (HUS). Provides information about the species composition of the major opportunistic organisms that inhabit this biotope. Using polymerase chain reaction (PCR) 96 strains of *E. coli* were examined for the presence of genes stx1 and stx2 coding the ability to toxigenesis. They were isolated from the children with functional disorders of the gastro-intestinal tract. Both pathogenicity genes present in the genome of *E. coli* with normal enzyme activity more often (stx1 in 24,2 % of genomes, stx2 in 9,1 %). The presence of stx1 and stx2 genes in different biochemical variants of *E. coli* allows to ascertain the fact of presence of a potentially pathogenic reservoir in non-pathogenic forms of *E. coli*. Intestinal microflora is integral part of each individual. Further studying of its functions, the states interfering qualitative and quantitative composition of microorganisms, colonizing human gastrointestinal tract, as well as the pathogenic potential.*

**Key words:** microbiocenosis, shiga-like toxin, *Escherichia coli*, pathogenicity genes

Популяции микроорганизмов, вступая в сложные взаимоотношения, конкурентные или кооперативные, при заселении различных частей органов, тканей макроорганизма формируют его специфический «микросимбиоценоз» [2, 10]. Изменения важных характеристик вирулентности участников микросимбиоценоза, наряду с их количественной оценкой, может существенно сказаться на течении заболеваний, осложненных дисбиозом кишечника [3, 9].

*Escherichia coli*, являясь постоянным обитателем кишечника человека, входит в состав его микробиоценоза. В норме кишечная палочка выполняет ряд полезных для хозяина функций: синтезирует витамины и аминокислоты, поддерживает колонизационную резистентность кишечника, обеспечивает антигенную стимуляцию местного иммунитета [1, 5]. Между тем, при нарушениях микроэкологического характера *E. coli* способна резко наращивать не только свое количественное присутствие, но и проявлять патогенные свойства, что играет важную роль в патогенезе развития дисбиоза кишечника. Постоянный антигенный дрейф, наличие или приобретение раз-

личных факторов патогенности (токсины, гемолизины, некротизирующий и гемолитический факторы, сидерофоры) затрудняют проведение эффективной специфической профилактики эшерихиоза, что побуждает не только постоянно осуществлять мониторинг данной инфекции, но изучать и контролировать биологические свойства возбудителя (прежде всего его антибиотикорезистентность и наличие различных маркеров патогенности) [6, 11].

Для эшерихий патогенность не является видовым признаком и не связана с конкретной серогруппой. Они способны реализовать свой патогенный потенциал и вызывать нарушения в организме человека, ограниченные только теми генетическими детерминантами патогенности, которыми обладает конкретный штамм *E. coli* [7]. Так, известно, что ключевым поражающим фактором энтерогеморрагических эшерихий являются шигатоксины – stx1 и stx2 [13].

В связи с этим, **цель исследования** – выявление генов, кодирующих способность к шигатоксинообразованию у *E. coli* с нормальной ферментативной активностью и атипичных ее форм, как резервуара

потенциальной патогенности в составе индигенной микробиоты кишечника.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На дисбиоз кишечника было обследовано 72 ребенка (от рождения до 13 лет) с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (абдоминальный синдром, расстройства дефекации, расстройства билиарного тракта в течение более двух недель). При микробиологическом анализе копрологических проб использовали общепринятый метод [8]. Для исследования были выделены разные типы *E. coli*: с нормальной ферментативной активностью (66 аутоштаммов), со слабой ферментативной активностью (18 аутоштаммов) и с гемолитической активностью (12 аутоштаммов). По культурально-ферментативным свойствам и антигенным характеристикам исследуемые штаммы *E. coli* являлись типичными представителями индигенной микрофлоры рода *Escherichia*. Всего исследовано 96 культур *E. coli*.

Бактериальную ДНК выделяли из суточной культуры, выращенной при 37 °C на среде Мюллера – Хинтона (НИИ центр фармакотерапии, ЗАО, г. Санкт-Петербург). Материал, полученный в результате нескольких касаний газона петлей, помещали в 200 мкл Tris-EDTA (TE) буфера в пробирки типа «Eppendorf» и ресуспендировали с помощью вортекса. Выделение ДНК из суспензии осуществляли с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» (Россия, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). В пробирки «Eppendorf» вносили сорбент универсальный и лизирующий раствор в необходимых количествах согласно инструкции. После чего вносили 100 мкл образца, перемешивали на вортексе и инкубировали 5 мин в термостате при 65 °C. После окончания инкубации содержимое повторно перемешивали на вортексе и оставляли при комнатной температуре на 2 мин. Далее осаждали сорбент в пробирках центрифугированием при 10 тыс. об./мин в течение 30 сек. Надосадочную жидкость удаляли в колбу-ловушку с помощью вакуумного отсасывателя. После чего в пробы добавляли 1 мл отмывочного раствора, перемешивали на вортексе, вновь центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость. Затем помещали пробирки с открытыми крышками в термостат на 5–10 мин для подсушки сорбента, добавляли 100 мкл TE-буфера для элюции ДНК, перемешивали на вортексе до полного ресуспендирования сорбента и помещали в термостат на 5 мин. Последний этап – центрифугирование при 12 тыс. об./мин в течение 1 мин на микроцентрифуге. Надосадочная жидкость содержала очищенную ДНК.

Амплификацию проводили с использованием коммерческого набора AmpliSens-200-1 (Россия, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Реакционную смесь доводили до объема 15 мкл, которая включала: 3 мкл 5 × ПЦР буфера, 1,5 мкл MgSO<sub>4</sub>, 0,3 мкл dNTPmix, 7,2 мкл H<sub>2</sub>O, по 1 мкл F-R-праймеров, 0,05 мкл Тафф-полимеразы и 2 мкл хромосомной ДНК исследуемого микроорганизма. ПЦР проводили с двумя парами специфических праймеров, определяющими наличие генов, ассоциированных с «островами» патогенности:

stx1 и stx2 (отвечающих за продукцию шига-подобных токсинов), иначе называемых веро-токсинами (Vero-toxin I и II, VT1 и VT2). Характеристика и структура праймеров взята из литературных источников (табл. 1) [15].

**Таблица 1**  
**Характеристика праймеров, используемых в работе [15]**

Ген		Олигонуклеотидные последовательности (5'-3')	Размер ампликона (п.н.)	Температура отжига (°C)
stx1	F	CGCTGAATGTCATTGCGCTCTGC	302	55
	R	CGTGGTATAGCTACTGTCAACC		
stx2	F	CTTCGGTATCCTATTCCCGG	516	55
	R	CTGCTGTGACAGTGACAAAACGC		

Термическая программа цикла амплификации проводилась на амплификаторе (Applied Biosystems 2720 Thermal Cycles) и осуществлялась методом определения оптимальных программ после отработки условий, при которых результат был наиболее четким. Ниже приведен обобщенный протокол амплификации: 1) первоначальная денатурация 94 °C 2 мин; 2) 35 циклов: 94 °C 1 мин, 55 °C 1 мин, 72 °C 1 мин; 3) финальная элонгация 72 °C 3 мин; 4) охлаждение до 4 °C.

Продукты амплификации анализировали путем электрофоретического разделения в 1%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. В качестве буферной системы использовали трис-ацетатный буфер. Электрофорез проводили при следующем режиме: 100 В, 50 mA, 40–50 мин. В качестве маркера использовали O'RangeRuler 100 bp DNA Ladder («Fermentas», Литва), в качестве отрицательного контроля использовали реакционную смесь, не содержащую ДНК. Результаты визуализировали в ультрафиолетовом свете и документировали с помощью программы inVCR на трансиллюминаторе UVT 1 biokom. Для выявления долевого участия разных видов в структуре биоценоза использовали показатель постоянства (с), определяемый по формуле  $c = (p/P) \times 100\%$ , где: с – показатель постоянства; p – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; P – общее число наблюдений. При  $c > 50\%$  вид относится к разряду постоянных; при  $c = 25–50\%$  – к добавочным;  $c < 25\%$  – к случайным [4].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр кишечной микробиоты обследованных детей был представлен различными видами микроорганизмов с показателем постоянства (с): для *Enterococcus spp.* – 62,5 %, *Klebsiella spp.* – 47,2 %, *Staphylococcus spp.* – 27,8 %, *E. coli* со слабой ферментативной активностью – 26,4 %, *Candida spp.* – 19,4 %, *E. coli* с гемолитической активностью – 16,7 %, *Clostridium spp.* – 15,3 %, *Enterobacter spp.* – 7,0 %, *Proteus spp.* – 4,2 %, *Citrobacter spp.* – 2,8 % и *Pseudomonas spp.* – 1,4 %. Таким образом, для детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта

отмечается наиболее значимая роль энтерококков в составе микробиоценоза ( $c = 62,5\%$ ) по сравнению с другими условно-патогенными микроорганизмами, которые в большинстве случаев попадают в категорию случайных видов ( $c = 19,4\text{--}1,4\%$ ), за исключением *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.* и *E. coli* со слабой ферментативной активностью, попадающих в группу добавочных видов. В группе обследованных детей оказалась довольно значимой доля лиц (48,6 %) с дефицитом бифидобактерий (титр  $< 10^{7\text{--}6}$  КОЕ/мл). Каждый десятый ребенок (9,7 %) имел дефицит *E. coli* с нормальной ферментативной активностью, а дефицит лактобактерий был отмечен только в 2,8 % случаев.

Из 96 образцов культур *E. coli*, исследованных в ПЦР, только 19 (19,8 %) проб оказались положительными на наличие гена *stx1* и 8 (8,3 %) – на наличие гена *stx2*.

Оба гена патогенности чаще присутствовали в геноме *E. coli* с нормальной ферментативной активностью (*stx1* – 24,2 %, *stx2* – 9,1 %) по сравнению с атипичными ее формами (для вариантов со слабой ферментативной активностью *stx1* определялся в 11,1 %, *stx2* в 5,5 %; для форм с гемолитической активностью *stx1* – 8,3 %, *stx2* – 8,3 %) (рис. 1).

Одновременное присутствие данных генов патогенности у одного типа микроорганизма не наблюдалось. Но у одного ребенка в кишечнике определялись одновременно веротоксин 1 у *E. coli* с нормальной ферментативной активностью и у *E. coli* со слабой ферментативной активностью; у другого – веротоксин 1 у *E. coli* с нормальной ферментативной активностью и у *E. coli* с гемолитической активностью.

Чаще всего (84,2 % случаев) веротоксин 1 в образцах *E. coli* выявлялся на фоне повышенной плотности представителей условно-патогенной микрофлоры в биотопе, в 10,5 % – при микрэкологической норме и в 5,3 % – при отсутствии условно-патогенной микрофлоры, но на фоне дефицита индигенной флоры. Веротоксин 2 чаще встречался в кишечнике при отсутствии условно-патогенной микрофлоры (62,5 %), чем при ее индикации (25,0 %) и еще реже при эубиозе (12,5 %).

Наличие гена веротоксина 1 у *E. coli*, выделенной от детей первого года жизни, регистрировалось в 31 % случаев, что почти в 2 раза чаще, чем у детей старшей возрастной группы. При этом частота встречаемости веротоксина 2 у *E. coli*, изолированных от детей старше года была выше в 4 раза (14 %) по сравнению с детьми до года (табл. 2).

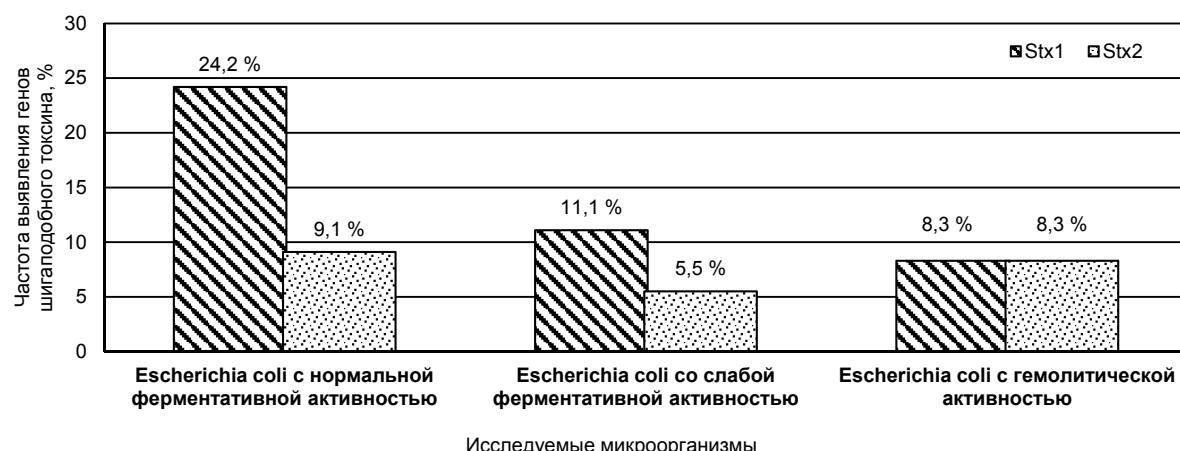
**Таблица 2**  
**Частота встречаемости веротоксина в зависимости от возраста детей**

Выборка детей	Гены патогенности	
	<i>stx1</i>	<i>stx2</i>
Дети до года (29 чел.)	31 %	3,5 %
Дети после года (43 чел.)	19 %	14 %

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые кишечные инфекции, обусловленные вегетацией шигатоксин-продуцирующих кишечных палочек различных серогрупп, включая *E. coli* O157:H7, регистрируются практически повсеместно [14]. Однако кроме *E. coli* O157:H7 группа шигатоксин-продуцирующих штаммов *E. coli* включает большое количество шигатоксин-продуцирующих кишечных палочек других серотипов, частота встречаемости и генетическая характеристика которых на территории РФ практически не изучена [12]. Данные, полученные в ходе нашей работы по изучению вышеперечисленных факторов вирулентности в исследованной нами региональной выборке аутотипов, свидетельствуют о циркуляции шигатоксин-продуцирующих штаммов *E. coli*, при этом не относящихся к серогруппе O157, а являющихся представителями индигенной микрофлоры, но при этом обладающих набором изученных генов патогенности.

Наличие одного гена (веротоксин 1) в разных типах *E. coli*, выделенных из одного биотопа, свидетельствует о возможной горизонтальной передаче хромосомного генетического материала в кишечном микробиотопе.



**Рис. 1.** Выявление генов шигаподобного токсина в разных типах *Escherichia coli*, выделенных из кишечного биотопа детей.

Штаммы с наличием исследуемых генов, выявленные при эубиозе кишечной биоты, по всей видимости, способны к персистенции в кишечнике человека без развития патологического процесса, но могут быть потенциальными возбудителями, например, урологических заболеваний.

Таким образом, присутствие генов stx1 и stx2 в разных биохимических вариантах *E. coli*, как по отдельности, так и в сочетаниях, позволяет констатировать факт наличия резервуара патогенности у непатогенных эшерихий, о чем свидетельствует обнаружение у них, данных генетических маркеров.

Выявляемость исследуемых генов у детей в зависимости от возраста требует дальнейшего изучения.

Накопленные данные свидетельствуют о необходимости расширения спектра исследований для максимально полного выявления патогенного потенциала микроорганизмов при исследовании на дисбиоз у лиц с любой патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциации видов и генов патогенности бактерий рода *Enterococcus*, выделенных из разных биотопов у жителей г. Иркутска / С.М. Попкова [и др.] // Известия ИГУ, Серия «Биология. Экология». – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 14–24.
2. Ассоциативный симбиоз / О.В. Бухарин [и др.]. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 260 с.
3. Аклан Набила Ш.М. Распространенность и биологические свойства клебсиелл в условиях техногенной нагрузки крупного промышленного города: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Волгоград, 2006. – 23 с.
4. Захарова Е.А., Азизов И.С. Микроэкологическая характеристика кишечного микробиоценоза часто болеющих детей // Журн. микробиол. – 2012. – № 2. – С. 63–68.
5. Караев Я.М. Протективные и иммуногенные свойства эшерихиозного анатоксина: автореф. дис. ... канд. ветерин. наук. – Краснодар, 2008. – 25 с.
6. Мамбетова Э.Ф. Сравнительная характеристика некоторых биологических свойств монокультур и сокультивируемых вариаций бактерий рода *Serratia* и *Staphylococcus aureus*: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Челябинск, 2007. – 21 с.
7. Молекулярно-генетическая характеристика факторов патогенности *E. coli*, выделенных из операционных ран различных классов / Е.Ф. Лайман [и др.] // Междунар. журн.эксперимент. образования. – 2012. – № 5. – С. 84–85.
8. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утв. 09.06.03.
9. Постникова Е.А. Изучение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника у клинически здоровых детей в раннем возрасте // Журн. микробиол. – 2004. – № 1. – С. 62–67.
10. Проворов Н.А. Генетико-эволюционные основы учения о симбиозе // Журн. общ. биол., 2001. – Т. 62, № 6. – С. 472–495.
11. Характеристика генов патогенности популяций *Escherichia coli*, выделенных от детей г. Иркутска / Е.И. Иванова [и др.] // Матер. III междунар. научно-практич. конф. «Экология, здоровье, спорт» – Чита: ЗабГУ, 2011. – С. 110–111.
12. Шабанова Н.А., Бондаренко В.М. Различия по набору генов патогенности у штаммов *Escherichia coli*, продуцирующих шига-подобные токсины // Журн. микробиол. – 2009. – № 5. – С. 4–8.
13. A Case of a shiga toxin producing *Escherichia coli* / Seung-Hak Cho [et al.] // Yonsei Med. J., 2011. – Vol. 52 (6). – P. 1039–1043.
14. Gyles C.L. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview // J. Anim. Sci. – 2007. – Vol. 85. – P. 45–62.
15. Serotypes, virulence genes, and intimin types of shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from healthy sheep in Spain / M. Blanco [et al.] // J. of clinical microbiology. – 2003. – Vol. 41, N 4. – P. 1351–1356.

#### Сведения об авторах

**Иванова Елена Иннокентьевна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; e-mail: ivanova.iem@gmail.com)

**Попкова София Марковна** – д.б.н., зав. лабораторией микроэкологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3)

**Джиоев Юрий Павлович** – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3)

**Ракова Елена Борисовна** – к.б.н., научный сотрудник лаборатории микроэкологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3)

**А.В. Ляпунов, Г.А. Данчинова, М.А. Хаснатинов, Т.В. Туник, Е.В. Арбатская, И.В. Петрова,  
М.В. Савелькаева, Е.Л. Горбунова, Е.П. Гладкова**

## ВСТРЕЧАЕМОСТЬ АНТИГЕНА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО ОТ УКУСОВ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ

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

В работе проанализирована информация о более чем 17 тысячах случаях обращений населения в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск) по факту укусов иксодовыми клещами, произошедшими на территории Иркутской области в течение шести последних лет (2007–2012 гг.). Укусам иксодовых клещей подвергаются все возрастные группы. Более половины граждан, обратившихся за помощью, имеют полис добровольного медицинского страхования типа «Антиклещ». Доля людей, вакцинированных против КЭ, составляет чуть более 8 % от числа пострадавших от укусов клещей, что является свидетельством недостаточного уровня санитарно-просветительской работы и халатного отношения к здоровью среди населения региона. Ежегодно выявляются случаи укусов людей клещами и находки антигена вируса КЭ в сыворотках крови людей, подвергшихся укусам в северных районах Иркутской области. В среднем ежегодно 90 образцов сывороток крови, содержащих антиген вируса клещевого энцефалита, то есть у 3 % людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей, наблюдается доклиническая инфекция КЭ. Пациенты с положительным результатом на антиген вируса КЭ (543 человека) получили необходимую консультацию и профилактическое лечение специфическим противоклещевым иммуноглобулином в соответствии с инструкцией по применению. Заболеваний КЭ среди лиц, своевременно получивших профилактику, не отмечено.

**Ключевые слова:** клещевые инфекции, природный очаг, клещевой энцефалит

## THE PREVALENCE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS ANTIGEN IN SERUM SAMPLES FROM PEOPLE SUFFERED FROM TICK BITES

**A.V. Liapunov, G.A. Danchinova, M.A. Khasnatinov, T.V. Tunik, E.V. Arbatskaya,  
I.V. Petrova, M.V. Savelkaeva, E.L. Gorbunova, E.P. Gladkova**

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

The information about more than 17 thousand cases of public inquiries to the Center of Diagnostics and prevention of tick-borne infections of Scientific Center of Problems Family and Human Reproduction Problems because of bites of ticks at the territory of Irkutsk Region during the last six years (2007–2012) is analyzed in the article. All age groups undergo to the bites of ticks. Over the half of the people asking for help have the policy of voluntary health insurance of "Anti tick" kind. The percentage of people vaccinated against the tick borne encephalitis is a little bit over than 8 % what proves the low level of the sanitary education and neglect to the human health in the region. Every year the cases of tick's bites and findings of tick-borne encephalitis virus antigen in blood serum of bitten people in the northern areas of Irkutsk region are revealed. Every year in average 90 examples of blood serum had tick-borne encephalitis virus antigen that means 3 % of bitten people have pre-clinical infection of tick-borne encephalitis. Patients with positive result of tick-borne encephalitis virus antigen (543 patients) had the necessary consultation and preventive treatment with specific immunoglobulin according to the instruction of application. Diseases of tick-borne encephalitis among the patients had the preventive treatment in time were not marked.

**Key words:** tick-borne infections, tick-borne encephalitis, natural foci

С иксодовыми клещами связано существование и передача человеку возбудителей ряда заболеваний вирусной, риккетсиозной, бактериальной и протозойной этиологии. Наиболее опасным заболеванием является клещевой энцефалит (КЭ), известный уже более 75 лет. Изучение вопросов эпидемиологии клещевого энцефалита, особенно в сибирских и дальневосточных регионах, не теряет актуальности в связи с высоким уровнем заболеваемости, наличием активных природных и антропургических очагов, сочетанных природных очагов, что, по мнению А.Н. Алексеева [1–3], «скорее правило, нежели исключение из правила». В Восточной Сибири осложнению эпидемиологической ситуации также служит антропогенная трансформация естественных ландшафтов в Прибайкалье, которая в сочетании с изменениями климата, ведет к увеличению территорий, пригодных для существования иксодовых клещей, повышению

частоты контактов населения и возрастанию риска инфицирования населения [4–5, 7–8].

В Иркутской области показатели заболеваемости КЭ за последние четверть века колеблются от 3,07 в 2008 г. до 19,7 на 100 тыс. населения в 1999 г. К самым неблагополучным по КЭ районам относятся Иркутский и Ольхонский, расположенные на юго-востоке области, с показателями 72,8 на 100 тыс. населения (1999 г.) и 40,2 (2010 г.); на западе: Саянск – 57,8 (1995 г.); на востоке: Слюдянский район – 65,2 (2003 г.); на севере и северо-востоке: Качугский – 91,3 (2002 г.); Жигаловский – 44,2 (1998 г.); Баяндаевский – 39,4 (2009); Боканский – 37,4 (1989).

**Целью работы** явилось определение наличия антигена вируса КЭ у людей, подвергшихся укусу клеща/ей на доклинической стадии, для проведения профилактических мероприятий и предупреждения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2007–2012 гг. в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН обратилось более 41 тыс. человек, пострадавших от укусов иксодовых клещей на территории Иркутской области. В 41,4 % случаев из-за невозможности лабораторного анализа клеща, вследствие утери клеща, его сильной поврежденности либо плохой сохранности и непригодности для исследования, множественных укусов и других причин для раннего определения инфицированности вирусом КЭ были исследованы сыворотки крови пострадавших людей.

В данном сообщении использована информация, собранная нами и зарегистрированная в электронной базе данных: «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, результаты лабораторных исследований их клещей и сывороток крови, и меры профилактики (ИСС «Клещи») за 2007–2012 гг. [6]. Всего собрано, исследовано и проанализировано 17087 образцов крови от людей, пострадавших от укусов клещей.

Исследование сывороток крови проводили в соответствии с СП 3.1.3.2352-08 [11] с помощью тест-системы иммуноферментной для выявления антигена вируса КЭ «ИФА ТС ФГ ВКЭ» ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России (Москва) согласно инструкции.

Работа не ущемляет права, не подвергает опасности благополучие обследованных граждан и проведена в соответствии с информированными соглашениями пациентов и с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации [12] и Приказом Минздрава РФ № 266 [10].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

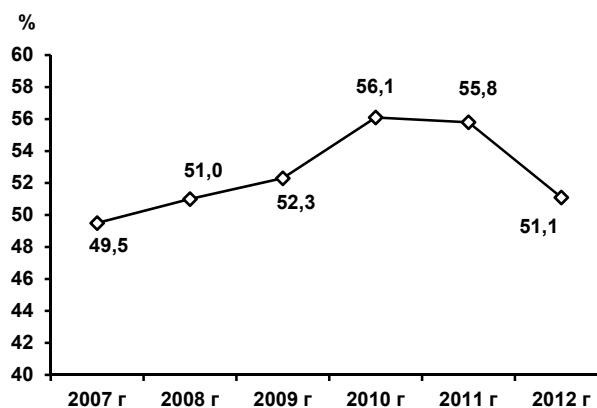
В течение шестилетнего периода исследований ежегодно выявляется  $90,5 \pm 12,0$  образцов сывороток крови, содержащих антиген вируса КЭ. Это позволяет предположить, что у 3 % людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей, наблюдается доклиническая инфекция КЭ. Все пациенты с положительным результатом на антиген вируса КЭ в течение первых четырех суток после укуса клеща получили необходимую консультацию и профилактическое лечение специфическим противоклещевым иммуноглобулином в соответствии с инструкцией по применению (1 мл на 10 кг веса). Заболеваний КЭ среди лиц, своевременно получивших профилактику, не отмечено.

Укусам иксодовых клещей подвергаются все возрастные группы. В нашем исследовании максимальный возраст человека, зарегистрированного с укусом клеща, равен 94 годам. Максимальное число обращений отмечено среди детей от 0 до 9 лет (18 %) и взрослых людей активного возраста: 20–39 лет – 25,5 % и 45–64 лет – 30 %. Средняя многолетняя обращаемость детей и подростков от 10 до 19 лет достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем людей других возрастов, и составляет 8 % от общего числа обращений. Этот факт, на наш взгляд, объ-

ясняется следующим: во-первых, возможно, дети этой возрастной категории пренебрегают укусами клещей и скрывают факт укуса от родителей, чем подвергают себя повышенному риску заболевания «клещевыми» инфекциями и КЭ в том числе. Во-вторых, не исключено, что в современный образ жизни этой возрастной категории людей не вписываются интенсивные контакты с природными очагами, а, следовательно, и с клещами, в силу их занятости обучением в школе и профессиональных учебных заведениях и проведением свободного времени в урбанизированной социальной среде. В этом случае риск их инфицирования «клещевыми» патогенами гораздо ниже, чем в любом другом возрасте.

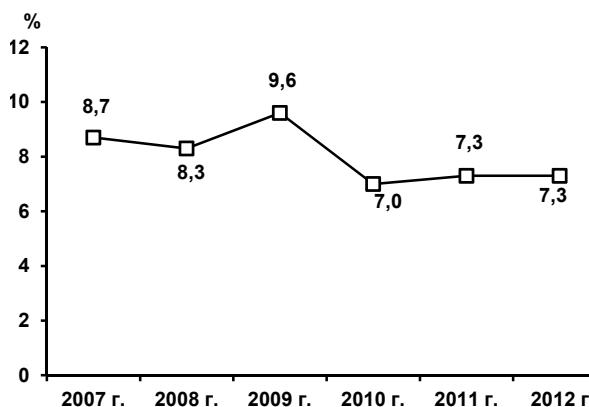
Кроме этого, нами отмечено еще два интересных момента.

С одной стороны, косвенным доказательством заботы населения о здоровье и примером экономного отношения к финансовой составляющей может стать то обстоятельство, что более половины граждан (52,8 %), обратившихся с укусом клеща, имеют полис добровольного медицинского страхования типа «Антиклещ» (рис. 1). При наличии подобных полисов все необходимые манипуляции и лабораторные исследования, а также, в случае положительного результата, консультации, проведение иммуноглобулино- и/или антибиотикопрофилактики, последующее наблюдение и контрольные анализы проводятся за счет страховых компаний.



**Рис. 1.** Доля застрахованных среди лиц, пострадавших от укусов клещей на территории Иркутской области и обратившихся в Центр профилактики и диагностики клещевых инфекций (%).

С другой стороны, свидетельством недостаточного уровня санитарно-просветительской работы и халатного отношения к здоровью является низкий уровень вакцинации против КЭ. Доля людей, вакцинированных против КЭ, составляет чуть более 8 % от числа пострадавших от укусов клещей (рис. 2). При этом в последние три года (2010–2012 гг.) наблюдается тенденция к снижению доли привитых лиц. Согласно санитарным правилам СП 3.1.3.2352-08, привитость населения, проживающего на эндемичных по КЭ территориях, должна быть не менее 95 % [11].



**Рис. 2.** Доля вакцинированных среди лиц, пострадавших от укусов клещей на территории Иркутской области и обратившихся в Центр профилактики и диагностики клещевых инфекций (%).

География обращаемости по поводу укусов клещей и выявления антигена вируса КЭ у этих людей охватывает большую часть территории Иркутской области, включая пригородные зоны и территории крупных городов. Ежегодно выявляются случаи укусов людей клещами и находки антигена вируса КЭ в сыворотках крови людей, подвергшихся укусам в северных районах Иркутской области [9]. Эти факты должны настороживать органы практического здравоохранения, поскольку свидетельствуют о расширении ареалов распространения переносчиков и циркуляции вируса КЭ и повышении риска заражения на территориях, традиционно считавшихся безопасными и малоопасными в отношении инфекций, передающихся при укусах иксодовых клещей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2007 по 2012 гг. на зараженность ВКЭ ежегодно анализируется 2846 ± 171 сывороток крови, в результате чего выявляется в среднем 90 проб, содержащих антиген ВКЭ. То есть примерно у 3 % людей, пострадавших от укуса клеща, устанавливается доклиническая инфекция КЭ. Из 543 человек, прошедших своевременную иммуноглобулинопрофилактику, случаев заболевания КЭ не зарегистрировано. Ежегодно выявляются случаи укусов людей клещами и находки антигена вируса КЭ в сыворотках крови людей, подвергшихся укусам в северных районах Иркутской области. Более половины людей, обратившихся в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций за специализированной помощью, участвуют в системе страхования на случай укуса клеща, что свидетельствует о информированности населения об опасности укусов клещей. Количество пациентов, привитых против КЭ, за 6 лет составило в среднем 8 %, а с 2010 г. снизилось до 7,3 в 2012 г.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность за помощь в проведении медицинских процедур и сбор первичной информации о пациентах медицинскому персоналу Центра диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, а также Е.А. Чапоргиной, А.С. Каверзиной и Т.В. Глу-

шенковой за участие в проведении лабораторных исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев А.Н. Система клещ – возбудитель и ее эмерджентные свойства. – СПб, 1993. – 204 с.
2. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В., Семенов А.В. Смешанные инфекции в клещах-переносчиках рода *Ixodes* (Acarina: Ixodidae) – правило, а не исключение // Мат-лы «круглого» стола в рамках Всерос. конф. «Клинические перспективы в инфектологии». – СПб., 2001. – С. 9–16.
3. Алексеев А.Н., Дубинина Е.В. Техногенное загрязнение, урбанизация и рост риска заболеваний трансмиссивными инфекциями // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2009. – Т. 2. – С. 184–191.
4. Данчинова Г.А. Очаги клещевого энцефалита в Предбайкалье в условиях антропогенной трансформации ландшафтов: автореферат дис. ... канд. биол. наук. – М., 1988. – 24 с.
5. Данчинова Г.А. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей трансмиссивных инфекций в Прибайкалье и на сопредельных территориях: автореферат дис. ... докт. биол. наук. – Иркутск, 2006. – 46 с.
6. Данчинова Г.А., Ляпунов А.В. Петрова И.В. и др. Информационно-справочная система «Пациенты, подвергшиеся укусу клеща, результаты лабораторных исследований их клещей и сывороток крови, и меры профилактики» (ИСС «Клещи») // Электронный бюллетень – Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем. – М., 2009. – № 1. – С. 431–432.
7. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Шулунов С.С. и др. Fauna и экология популяций иксодовых клещей – переносчиков клещевых инфекций в Прибайкалье // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2007. – № 35. – С. 86–89.
8. Злобин В.И., Данчинова Г.А., Сунцова О.В., Бадуева Л.Б. Климат как один из факторов, влияющих на уровень заболеваемости клещевым энцефалитом // Изменение климата и здоровье населения России в XXI веке. Сборник материалов международного семинара, 5–6 апреля 2004 г., Москва. – М., 2004. – С. 121–124.
9. Ляпунов А.В., Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А. и др. Риск заражения «клещевыми» инфекциями на территориях северных районов Предбайкалья // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011. – № 5 (81). – С. 145–148.
10. Приказ № 266 Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 «Правила клинической практики в Российской Федерации».
11. СП 3.1.3.2352-08 Профилактика инфекционных болезней. Кровяные инфекции. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. – М., 2008. – 20 с.
12. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА в Эдинбурге, Шотландия, октябрь 2000 г.).

**Сведения об авторах:**

**Ляпунов Александр Валерьевич** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К.Маркса, 3. тел. (3952)333-971)

**Даничнова Галина Анатольевна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К.Маркса, 3. тел. (3952)333-971, e-mail: dan-chin@yandex.ru)

**Хаснатинов Максим Анатольевич** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К.Маркса, 3. тел. (3952)333-971)

**Туник Татьяна Владимировна** – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-971)

**Арбатская Елена Валентиновна** – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-971)

**Петрова Ирина Викторовна** – руководитель аллергоцентра Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-445)

**Савелькаева Марина Владимировна** – заведующая отделением гастроэнтерологии Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-445)

**Горбунова Елена Леонидовна** – врач-гастроэнтеролог Клиник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, врач высшей категории (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-445)

**Гладкова Екатерина Павловна** – лаборант-исследователь лаборатории трансмиссивных инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3. тел. (3952)333-971)

Л.Б. Маснавиева, И.В. Тихонова, И.В. Кудаева

## СОДЕРЖАНИЕ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРОМЫШЛЕННОМ ЦЕНТРЕ

ФБГУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

Условия окружающей среды могут стать предпосылками для развития тех или иных патологических процессов у лиц, проживающих в экологически неблагополучных районах. Дыхательная система является первой мишенью для действия поллютантов. Поэтому болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости населения.

Целью данной работы явилось изучение содержания естественных аутоантител в сыворотке крови подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха выбросами нефттехнической промышленности.

Обследованы старшеклассники промышленного центра, проживающие вблизи нефте-химического предприятия и в «спальных» микrorайонах. Для оценки состояния верхних дыхательных путей (ВДП) проводилось обследование оториноларингологом. В каждом из районов были выделены лица с хронической патологией ВДП и без таковой. Изучено содержание ауто-АТ класса IgG в сыворотке крови к антигенам, характеризующим общее состояние иммунной системы (нативная ДНК,  $\beta 2$ -гликопротеину I, Fc-фрагменту IgG), методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов осуществляли непараметрическими методами при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

В структуре заболеваемости по обращаемости на первом месте находились болезни органов дыхания, которые составили 42,9 % среди всех зарегистрированных заболеваний. По данным анамнеза чаще болели хроническим тонзиллитом ( $18,9 \pm 2,6\%$ ), хроническим фарингитом ( $6,8 \pm 1,7\%$ ) и острыми респираторными инфекциями ( $42,3 \pm 3,32\%$ ). Сравнение частоты встречаемости хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков выявило, что случаи хронического тонзиллита наблюдались у  $45,0 \pm 4,9\%$  школьников, проживающих вблизи промышленного предприятия и у  $33,3 \pm 4,3\%$  подростков из спальных районов; случаи хронического фарингита – в  $12,7 \pm 3,3\%$  и  $5 \pm 1,9\%$  соответственно.

У школьников, проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, хроническая патология ВДП в стадии ремиссии сопровождалась разнонаправленными изменениями содержания ауто-АТ к  $\beta 2$ -гликопротеину I.

У подростков из «спального района» с хронической патологией ВДП уровень ауто-АТ к  $\beta 2$ -гликопротеину I был ниже по сравнению со здоровыми сверстниками из этого же района за счет большего числа случаев пониженных значений. В группе подростков из экологически неблагополучного района с патологией ВДП статистически значимо чаще встречались лица с повышенным содержанием данных ауто-АТ по сравнению с группой здоровых, проживающих в том же районе.

Полученные данные свидетельствуют об активации иммунной системы у практически здоровых школьников, проживающих в «спальных» районах промышленного города. Поскольку у обследованных школьников выявлены лишь единичные случаи гипо- или гипериммунореактивности специфических аутоантител, можно предположить, что выявленные изменения содержания ауто-АТ могут свидетельствовать об особенностях течения адаптивных процессов в условиях техногенной нагрузки.

**Ключевые слова:** ауто-антитела, подростки, иммунитет, загрязнение атмосферного воздуха

## AUTOANTIBODIES CONTENTS OF TEENAGERS WITH CHRONIC DISEASES OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT LIVING IN THE INDUSTRIAL CENTRE

L.B. Masnaviyeva, I.V. Tikhonova, I.V. Kudayeva

Scientific Center of Human Ecology of Eastern Siberia SB RAMS, Irkutsk

*Environmental conditions may be a prerequisite for the development of various pathological processes in individuals living in environmentally disadvantaged areas. The respiratory system is the first target of the pollutants. Therefore, respiratory diseases occupy the first place in the overall morbidity.*

*The aim of this work was to study the content of autoantibodies in blood serum of teenagers with chronic disease of the upper respiratory tract, living in air pollution emissions of the petrochemical industry.*

*Teenagers from industrial center living near petrochemical company and "sleeping areas" were examined. Otolaryngologist conducted a survey to assess the state of the upper respiratory tract (URT). In each of the areas individuals with and without chronic diseases of the URT were isolated. The content of IgG antibodies in the serum to antigens that characterizes the general state of the immune system (the native DNA,  $\beta 2$ -glycoprotein I, Fc-fragment of IgG) was studied by enzyme immunoassay. Statistical processing of the results was performed using nonparametric methods software package «Statistica 6.0».*

*Diseases of the respiratory system take the first place (42.9 %) in the structure of morbidity level. According to anamnestic data more often were the following disorders: chronic tonsillitis ( $18,9 \pm 2,6\%$ ), chronic pharyngitis ( $6,8 \pm 1,7\%$ ), acute respiratory infections ( $42,3 \pm 3,32\%$ ). Comparison of the incidence of chronic diseases of the upper respiratory tract infections in teenagers found that cases of chronic tonsillitis were observed in  $45,0 \pm 4,9\%$  of schoolchildren living near the industrial plant and  $33,3 \pm 4,3\%$  of teenagers from residential areas, cases of chronic pharyngitis – in  $12,7 \pm 3,3\%$  and  $5 \pm 1,9\%$ , respectively.*

*In teenagers from the «sleeping areas» with chronic diseases of the URT the level of auto-antibodies to  $\beta 2$ -glycoprotein I was lower than one in healthy children from the same area due to the greater number of cases of lower values. In the group of teenagers with chronic diseases of the URT from environmentally disadvantaged areas children with high content of antibodies to  $\beta 2$ -glycoprotein I were more common than in the groups of healthy teenagers living in the same area.*

*The findings suggest that there is activation of the immune system in healthy schoolchildren living in a «sleeping areas» of the industrial city. It can be assumed that the detected changes in the content of autoantibodies may indicate features for the adaptive processes under development pressure because of the surveyed students identified isolated cases of hypo- or hyperimmunoreactivity of specific autoantibodies.*

**Key words:** auto-antibodies, teenagers, immunity, air pollution

Известно, что в кровотоке всех здоровых людей присутствуют ауто-антитела (ауто-АТ), направленные к эпигопам различных антигенов собственного организма. Содержание ауто-АТ одной специфичности в сыворотке здоровых лиц относительно постоянно, индивидуальная вариабельность уровней ауто-АТ не значительна. В то же время стойкие количественные изменения молекулярного состава органов и структур тела, лежащие в основе развития заболеваний, отражаются в изменениях продукции определенных ауто-АТ задолго до его клинической манифестации [7].

Известно, что условия окружающей среды могут стать предпосылками для развития тех или иных патологических процессов у лиц, проживающих в экологически неблагополучных районах. Выбросы предприятий химического и нефтеперерабатывающего комплексов Иркутской области представляют реальную опасность для здоровья населения, проживающего в зоне их воздействия [3, 8]. Город Ангарск входит в список населенных пунктов с самым загрязненным воздухом. Загрязнение атмосферного воздуха г. Ангарска создает высокие риски развития патологии органов дыхания и нарушения иммунитета у его населения [3, 10].

Дыхательная система является первой мишенью для их действия и как следствие, болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости населения. Дети, проживающие в экологически неблагополучных районах, имеют склонность к частому рецидивированию заболеваний, вследствие повышенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям из-за вторичного иммуносупрессивного состояния [2, 9].

На основании вышеизложенного **целью** данной работы явилось изучение содержания естественных ауто-АТ в сыворотке крови подростков с хронической патологией верхних дыхательных путей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха выбросами нефтехимической промышленности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Город Ангарск является крупным промышленным центром Иркутской области, в котором располагаются предприятия теплоэнергетики и химической промышленности. Для проведения исследований на территории г. Ангарска были выделены 2 района: I – это часть города, наиболее близко расположенная к промышленной площадке ОАО «Ангарская нефтехимическая компания»; II – территория «спальных» микrorайонов города, удаленная от источников выбросов и, как следствие, более чистая. Обследованы школьники (14–17 лет), постоянно проживающие и посещающие общеобразовательные учреждения в I и II районах.

Для оценки состояния ВДП проводилось обследование оториноларингологом. Обследование

включало в себя выявление жалоб, предъявляемых подростками в ходе осмотра, сбор и анализ анамнестических сведений и объективный осмотр ЛОР-органов. При осмотре ЛОР-органов проводились передняя риноскопия, эндоскопия рогоглотки (мезо- или оро-фарингоскопия), эндоскопия гортани и отоскопия.

В каждом из районов были выделены лица с хронической патологией верхних дыхательных путей (ВДП) и без таковой. В группу I вошли школьники (31 человек), проживающие вблизи промышленной зоны и имеющие признаки хронической патологии ВДП, в группу II – 45 подростков из этого же района без указанной патологии. Группу III составили 34 старшеклассника из «спального» района, имеющие признаки хронических заболеваний ВДП, группу IV – 59 сверстников, проживающих в данном районе, без патологий ВДП.

Особенности сывороточной иммунореактивности (ИР) оценивали по содержанию ауто-АТ класса IgG в сыворотке крови, направленных на антигены, характеризующие общее состояние иммунной системы (нативная ДНК, Fc-фрагмент иммуноглобулинов IgG и β2-гликопротеин I), которое изучали полуколичественным методом ИФА при помощи набора «ЭЛИ-Висцеро-Тест-16» (детская панель) (МИЦ «Иммункулус», Москва). Сывороточная ИР анализируемых проб была рассчитана по формуле:  $[O\bar{P}_{(ar)} \times 100 / O\bar{P}_{(k)}] - 100$ , где  $O\bar{P}_{(ar)}$  – оптическая плотность реакции образца сыворотки крови с соответствующим антигеном;  $O\bar{P}_{(k)}$  – оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с тем же антигеном. Были проанализированы отклонения иммунореактивности ауто-АТ, выраженные в % от средней индивидуальной иммунореактивности (СИР) [6].

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». После анализа соответствия изучаемых показателей закону о нормальном распределении (тест Шапиро – Уилка) для попарного сравнение количественных показателей использовали U-критерий Манна – Уитни. Результаты исследований представлены в виде Med (LQ–UQ). Сравнение частот отклонений исследуемых показателей от референтных уровней, рассчитанных на 100 обследованных, осуществляли методом оценки распространенности признака в выборке, результаты представлены в виде относительных частот. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В атмосферном воздухе г. Ангарска по данным метеорологической службы присутствуют: диоксиды серы и азота, оксид углерода, формальдегид, хром, цинк, железо, медь, никель, свинец, марганец, сероводород, бенз(а)пирен, взвешенные частицы. Данные вещества оказывают как общетоксическое,

раздражающее, так и специфическое действие на органы-мишени. На состояние иммунной системы оказывают влияние бенз(а)пирен, формальдегид, ртуть, никель, хром, цинк, а на дыхательную – формальдегид, аммиак, диоксид серы, сероводород, диоксид азота, взвешенные вещества.

В структуре заболеваемости по обращаемости на первом месте находились болезни органов дыхания, которые составили 42,9 % среди всех зарегистрированных заболеваний. При медицинском осмотре выявлено, что по данным анамнеза чаще болели хроническим тонзиллитом ( $18,9 \pm 2,6 \%$ ) случаев на 100 человек, хроническим фарингитом ( $6,8 \pm 1,7 \%$ ) и острыми респираторными инфекциями ( $42,3 \pm 3,32 \%$ ).

Проведено сравнение частоты встречаемости хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в районах с различным уровнем химической нагрузки. Выявлено, что случаи хронического тонзиллита наблюдались в  $45 \pm 4,9$  на 100 обследованных в I группе и  $33,3 \pm 4,3 \%$  – во II группе, хронического фарингита – в  $12,7 \pm 3,3 \%$  и  $5 \pm 1,9 \%$  случаев для I и II групп соответственно.

Известно, что продукция антител в небольших количествах является естественным процессом, способствующим удалению из организма продуктов клеточного метаболизма, поэтому незначительное содержание аутоантител обнаруживается в составе циркулирующих иммунных комплексов у здоровых лиц. Развитие практически любого процесса с изменением интенсивности процессов апоптоза/регенерации специализированных клеток, модулирует поступление и презентацию соответствующих аутоантигенов, что сопровождается реакцией иммунной системы в виде изменений продукции ауто-АТ нужной специфичности [1].

При оценке содержания аутоантител к антигенам, характеризующим состояние иммунной системы, у подростков с хронической патологией ВДП из более чистого района выявлена тенденция ( $p = 0,08$ ) к снижению уровня ауто-АТ к  $\beta 2$ -гликопротеину I по сравнению со здоровыми сверстниками из этого же района (табл. 1).

Она обусловлена тем, что в группе III статистически значимо чаще встречались лица с содержанием ауто-АТ данной специфичности ниже референтных

уровней (от -20 до +10 %) (табл. 2). Данное снижение содержания ауто-АТ может быть транзиторным и свидетельствовать об их повышенном связывании избыtkом антидиотипических антител, как результат угасшего к моменту исследования воспалительного процесса.

Несмотря на отсутствие различий иммунореактивности ауто-АТ к  $\beta 2$ -гликопротеину I между группами подростков с хронической патологией ВДП и без таковой, проживающих в районе с высоким уровнем загрязнения, в группе I статистически значимо чаще встречались лица с повышенным содержанием данных ауто-АТ и реже – в пределах референтных уровней (табл. 2). Известно, что повышение значений данного показателя может свидетельствовать о протекании инфекционных процессов в организме [7]. Поскольку в обследуемые группы были включены школьники без обострения каких-либо заболеваний на момент обследования, можно предположить, что у данных лиц имеется скрытая инфекция. Подтверждением данного предположения могут служить данные о том, что повышенное содержание аутоантител к  $\beta 2$ -гликопротеину I у подростков сопровождалось увеличением концентрации интерлейкина-8 [5].

В целом, полученные данные свидетельствуют, что у школьников, проживающих в районах с различным уровнем загрязнения атмосферного воздуха, хроническая патология ВДП в стадии ремиссии сопровождается разнонаправленными изменениями содержания ауто-АТ к  $\beta 2$ -гликопротеину I.

Можно предположить, что одной из причин полученных различий является влияние техногенной нагрузки на состояние иммунной системы подростков. Для проверки данного предположения было проведено сравнение исследуемых показателей у групп здоровых подростков, проживающих в условиях различного уровня загрязнения воздуха.

Содержание ауто-АТ к нДНК и Fc-фрагменту IgG у практически здоровых подростков из изучаемых районов статистически значимо не различалось (табл. 1). Но в группе II реже встречались случаи повышенных концентраций АТ к нДНК ( $p = 0,035$ ). Уровень ауто-АТ к бета2-гликопротеину I был незначительно ниже у школьников из I района ( $p = 0,06$ ). Это обусловлено тем, что в группе II число случаев гипериммунореактивности АТ данной специфичности меньше по сравнению с группой IV. У четырех школьников из

**Таблица 1**  
**Содержание ауто-АТ у подростков с хронической патологией ВДП, проживающих в промышленном центре, Med (Q25–Q75)**

Показатель	Группа I n = 31	Группа II n = 45	Группа III n = 34	Группа IV n = 59
Ауто-АТ к нДНК, %	-3,32 (-13,65 – 3,08)	-7,79 (-13,20 – 1,66)	-6,02 (-16,72 – 3,75)	-2,83 (-12,23 – 5,22)
Ауто-АТ к $\beta 2$ -гликопротеину I, %	-2,97 (-15,26 – 11,94)	-2,90 <sup>#</sup> (-10,94 – 5,72)	-2,21 <sup>#</sup> (-20,53 – 10,41)	3,78 (-4,53 – 13,77)
Ауто-АТ к Fc-фрагменту IgG, %	-6,76 (-15,04 – 7,44)	-10,39 (-18,51 – 0,27)	-6,76 (-17,76 – 1,50)	-4,73 (-13,68 – 2,66)
Средняя индивидуальная иммунореактивность	-19,05 (-29,1 – -12,4)	-21,6* (-32,7 – -16,1)	-26,80 (-36,10 – -14,90)	4,47 (4,35 – 4,66)

**Примечания:** \* – различия статистически значимы по сравнению с группой IV,  $p < 0,05$ ; # – различия по сравнению с группой IV,  $0,1 < p < 0,05$ .

Таблица 2

Доля лиц с отклонением от референтных значений содержания специфических аутоантител, %

Показатель	Отклонение от нормы	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV	$p_{I-II}$	$p_{III-IV}$	$p_{II-IV}$	$p_{I-IV}$
Ауто-АТ к нДНК	Выше	12,9	2,3	14,7	13,6	0,072	0,883	<b>0,035</b>	<b>0,035</b>
	Норма	71,0	84,4	73,5	74,6	0,178	0,899	0,228	0,228
	Ниже	16,1	13,3	11,8	11,8	0,734	1,000	0,819	0,819
Ауто-АТ к β2-ГП-I	Выше	32,3	11,1	38,2	37,3	<b>0,025</b>	0,931	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
	Норма	45,2	73,3	35,3	52,5	<b>0,015</b>	0,113	<b>0,032</b>	<b>0,032</b>
	Ниже	22,5	15,6	26,5	10,2	0,418	<b>0,039</b>	0,363	0,363
Ауто-АТ к Fc-фрагменту	Выше	12,9	17,8	8,8	15,3	0,560	0,390	0,682	0,682
	Норма	64,5	62,2	70,6	74,6	0,879	0,675	0,157	0,157
	Ниже	22,6	20,0	20,6	10,1	0,785	0,163	0,152	0,152
СИР	Выше	22,6	11,1	14,7	15,3	0,168	0,938	0,553	0,553
	Норма	77,4	80,0	76,5	62,7	0,754	0,174	0,063	0,063
	Ниже	0,0	8,9	8,8	22,0	0,090	0,086	0,079	0,079

Примечания:  $p$  – уровень статистической значимости различий между группами I–IV, различия значимы при  $p < 0,05$ .

группы IV уровень АТ выходил за пределы пограничных значений (от +10 до +20 %). При этом значения ауто-АТ к бета2-гликопротеину I, находящиеся в пределах референтных величин, у практически здоровых подростков из «спального» района встречались реже ( $p = 0,032$ ). СИР организма подростков, проживающих вблизи промышленной зоны, была ниже ( $p < 0,001$ ), чем у их сверстников из II района.

У подростков с хронической патологией ВДП, которые проживают в различных районах промышленного центра, содержание ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной системы, и средняя индивидуальная иммунореактивность статистически значимо не различались.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об активации иммунной системы у практически здоровых школьников, проживающих в «спальных» районах промышленного города. Ее причиной могут быть не только скрытые инфекционные процессы, но и негативное воздействие поллютантов. Ранее было показано, что у школьников, проживающих на территории экологического неблагополучия, отмечается напряжение адаптационно-приспособительных механизмов, характеризующееся изменением показателей фагоцитарной защиты и специфического иммунного лимфоцитарного потенциала [4]. Кроме того, неблагоприятные воздействия могут модулировать выработку цитокинов Т-лимфоцитами, которые, в свою очередь, влияют на пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и продукцию аутоантител, контролирующих выраженность и продолжительность иммунного ответа [7]. Поскольку у обследованных школьников выявлены лишь единичные случаи гипо- или гипериммунореактивности специфических аутоантител, можно предположить, что описанные выше изменения относительного содержания ауто-АТ, могут свидетельствовать об осо-

бенностях течения адаптивных процессов в условиях техногенной нагрузки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Добродеева Л.К., Суслонова Г.А. Аутоантитела у практически здоровых людей // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 52–55.
- Журавлева Т.А., Казанцева М.Е. Выявление факторов риска болезней органов дыхания у подростков крупного промышленного города // Гигиена и санитария. – 2006. – № 3. – С. 67–69.
- Ефимова Н.В., Тихонова И.В., Жигалова О.В. и др. Ингаляционный риск здоровью населения на территориях размещения химических предприятий (на примере Иркутской области) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 5. – С. 111–114.
- Маснавиева Л.Б., Кудаева И.В., Бударина Л.А., Ефимова Н.В. Некоторые аспекты адаптации иммунной системы подростков, проживающих в условиях химического загрязнения атмосферного воздуха // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3. – Ч. 2. – С. 29–33.
- Маснавиева Л.Б., И.В. Кудаева. Оценка содержания аутоантител и цитокинов у подростков промышленных центров при скрининговом обследовании // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3, Ч. 2. – С. 113–116.
- Полетаев А.Б., Вабищев Н.К., Гнеденко Б.Б. и др. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии // Вест. Рос. Ассоц. акуш. гинекол. – 1998. – Т. 18, № 3. – С. 31–36.
- Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины) – Москва: Миклош, 2011. – 218 с.
- Савилов Е.Д., Ильина С.В. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения

окружающей среды: клинико-эпидемиологические исследования. – Новосибирск: Наука, 2010. – 248 с.

9. Стамова Л.Г., Чеснокова Е.А. Загрязнение атмосферного воздуха и его влияние на заболеваемость органов дыхания у детей // Гигиена и санитария. – 2005. – № 5. – С. 28–30.

10. Тихонова И.В., Масnavieva Л.Б., Бударина Л.А. Оценка реализованного риска хронической патологии верхних дыхательных путей у подростков, проживающих в условиях техногенной нагрузки // Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: материалы Всеросс. научно-практической конф. – Ангарск, 2012. – С. 87–90.

**Сведения об авторах**

**Масnavieva Людмила Борисовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (665827, г. Ангарск, а/я 1170, masnavieva\_luda@mail.ru, т. (3955)55-40-86)

**Кудаева Ирина Валерьевна** – кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека (kudaeva\_irina@mail.ru, т.(3955)55-96-63)

**Тихонова Инна Владимировна** – врач-отоларинголог клиники Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ СО РАМН» – Научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека

А.И. Парамонов<sup>1</sup>, И.В. Козлова<sup>1</sup>, М.М. Верхозина<sup>2</sup>, Ю.П. Джииев<sup>1</sup>, Т.В. Демина<sup>3</sup>,  
Е.К. Дорошенко<sup>1</sup>, О.В. Лисак<sup>1</sup>, О.О. Федуллина<sup>1</sup>

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРИГИНАЛЬНОГО ВАРИАНТА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА («ГРУППА 886»), ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В БАЙКАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем здоровья и семьи и репродукции человека» СО РАМН, (Иркутск)

<sup>2</sup> ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (Иркутск)

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

Получены новые данные об оригинальном варианте вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), циркулирующем на территории Восточной Сибири. С помощью молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и секвенирования геномов выявлена группа из 13 штаммов, имеющих генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84, который был описан нами ранее как единственный вероятный представитель генотипа 5. Формирование отдельного кластера на филогенетическом древе, дифференцирующий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12 %, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звенями трансмиссионной цепи, участие в патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе подтверждают правомерность аттестации «группы 886» в качестве самостоятельного генотипа 5 ВКЭ. Показано, что для мест изоляции штаммов «группы 886» характерно совмещение нескольких ландшафтных формаций, значительное разнообразие флоры и фауны.

**Ключевые слова:** вирус клещевого энцефалита, штаммы вируса клещевого энцефалита «группы 886»

## GENETIC AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS AN ORIGINAL VARIANT BORNE ENCEPHALITIS VIRUS (THE «GROUP 886»), CIRCULATING IN THE BAIKAL REGION

А.И. Парамонов<sup>1</sup>, И.В. Козлова<sup>1</sup>, М.М. Верхозина<sup>2</sup>, Ю.П. Джииев<sup>1</sup>, Т.В. Демина<sup>3</sup>,  
Е.К. Дорошенко<sup>1</sup>, О.В. Лисак<sup>1</sup>, О.О. Федуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Center of Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk region, Irkutsk

<sup>3</sup> State Medical University, Irkutsk

New data was obtained about the original version of tickborne encephalitis virus (TBE), circulating in the territory of Eastern Siberia. With the help of molecular hybridization of nucleic acids (MGNA) and genome sequencing we revealed a group of 13 strains having a genetic structure analogous to strain 886-84, which was described earlier as the sole representative of the probable genotype 5. The formation of a separate cluster on the phylogenetic tree, differentiation level of genetic differences from other genotypes more than 12 %, own habitat, ecological relationship with all the links of a vector-borne chain, participation in human pathology, the stability and duration of circulation in nature confirms the validity of certification of «group 886» as a separate TBEV genotype 5.

**Key words:** tick-borne encephalitis virus, «group 886» strains of tick-borne encephalitis virus

### ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века клещевой энцефалит (КЭ) остается наиболее распространенной и смертельно опасной для человека природно-очаговой нейроинфекцией. Возбудителем заболевания является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), относящийся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*.

Генотипирование ВКЭ, проведенное на основе фрагментов гена Е из различных регионов Евразии, выявило три основных генотипа (субтипа): дальневосточный, европейский (западный) и сибирский [9]. Эта генотиповая структура в последние годы была подтверждена исследованиями на основе полногеномных последовательностей ВКЭ [12, 14]. Данные по структуре полного генома штаммов ВКЭ и уровень гомологии с другими вирусами комплекса КЭ подтвердили правомерность такого разделения ВКЭ, и это нашло отражение в официальной таксономии ВКЭ [10]. На основе анализа полногеномных последовательностей вирусов испанского и турецкого энцефалитов овец исследователи пришли к выводу,

что ВКЭ следует разделить на четыре генетических типа: западный КЭ, восточный КЭ, турецкий КЭ овец и шотландский энцефаломиелит овец. Однако, многие исследователи считают данную классификацию ВКЭ недостаточно обоснованной [2, 12]. Кроме того, в течение последних пяти лет база данных GenBank значительно пополнилась новыми полноразмерными последовательностями ВКЭ, что сделало картину генетического разнообразия ВКЭ еще более интересной и сложной. Так, анализ последовательностей двух иркутских изолятов (штаммы 886-84 и 178-79) свидетельствует, что их генетическая структура оригинальна, она представляет собой различные варианты «переплетений», характерных для генотипов 1, 2 и 3 [7].

Существование оригинальных вариантов ВКЭ с «мозаичным» геномом не укладывается ни в одну из существующих классификационных схем. На сегодняшний день не ясен механизм формирования таких штаммов, однако высказана гипотеза, согласно которой «мозаичность» геномов является резуль-

татом множественных рекомбинаций вирусов, относящихся к разным генотипам. Возможно, наличие рекомбинации является одной из причин, мешающих разобраться в родственных взаимоотношениях разных субтипов ВКЭ. Противоречивость существующих гипотез эволюции и филогеографии ВКЭ, наличие штаммов с «мозаичным» геномом, не укладывающихся в имеющиеся на настоящий момент гипотезы филогении, свидетельствует об актуальности продолжения исследований в этом направлении.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей генетической структуры и получение эколого-географической характеристики мест и источников изоляции штаммов «группы 886».

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 13 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН. Информация об исследованных штаммах приведена в таблице 1.

Амплификацию осуществляли с праймерами, соответствующими фрагментам 5'-некодирующй области и генам C-prM-E-NS1, либо фрагменту гена E, либо фрагментам генов E и NS1, синтезированными в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Одно- и двухраундовую ПЦР проводили с использованием данных олигонуклеотидов в качестве праймеров в соответствии с рекомендациями производителя («Биосан», г. Новосибирск).

Определение нуклеотидных последовательностей продуктов ПЦР выполнялось с помощью наборов BigDye Terminators Cycle Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems, США) с применением автоматического анализатора ДНК модели ABI 310 (Applied Biosystems, США) в Центре секвенирования ДНК СО РАН, г. Новосибирск. Анализ полученных последовательностей

осуществляли с помощью программы MEGA 5.0 [15]. Для сравнения использовали последовательности фрагментов генома штаммов ВКЭ, относящихся к различным генетическим типам, из базы данных GenBank. Поиск гомологии полученных нуклеотидных последовательностей с уже известными последовательностями фрагментов геномов ВКЭ проводили с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Определение нуклеотидных последовательностей генома штамма 886-84 и фрагментов генома штаммов 606-90 и 608-90 проведено Л.С. Карань и соавт. на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

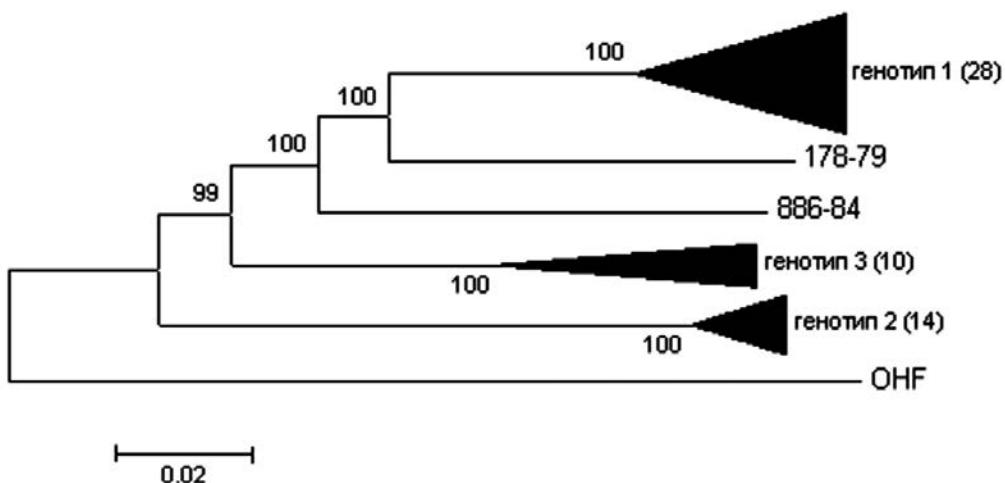
Впервые уникальное положение штамма 886-84 было обнаружено в ходе изучения его серологических свойств. А.Г. Трухина предположила, что этот штамм занимает промежуточное положение между двумя серотипами – Дальневосточным и Восточно-Сибирским и проявляет свойства обоих серотипов [8].

Затем, штамм 886-84 был описан как представитель независимого генотипа в соответствии с критериями, разработанными после сравнения уровня различий 29 штаммов, выделенных на разных территориях ареала ВКЭ [7]. В этом исследовании фрагмент гена белка Е (позиции 567-727 н.) был использован в качестве модели. Было установлено, что в аминокислотной последовательности этого фрагмента штамм 886-84 имеет Leu в положении 206 как генотип 3 и Asp в положении 234, как генотипы 1 и 2 [4].

Сравнение полной последовательности генома штамма 886-84 (EF469662) с последовательностями ВКЭ, доступными в GenBank показало, что он образует самостоятельную ветвь и не кластеризуется со штаммами трех основных генотипов (рис. 1). Следует отметить, что уровень нуклеотидных и аминокислотных замен был близок к границе межвидовых различий [7]. Например, уровень нуклеотидных замен

**Таблица 1**  
**Информация о штаммах ВКЭ «группы 886», изолированных на территории Восточной Сибири**

№ штамма	Год изоляции	Источник изоляции	Место сбора материала
886-84	1984	<i>Myodes (Clethrionomys) rutilus</i>	Иркутская область, Эхирит-Булагатский район
711-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Баргузинский район
740-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
712-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
780-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
617-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
636-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
608-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
606-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
691-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
418-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
733-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
742-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район



**Рис 1.** Филогенетическое дерево, демонстрирующее уровень филогенетического сходства между 54 последовательностями кодирующего полипротеин региона (10242 н.о.) ВКЭ. Кластер генотипа 1 – Софын [13], AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450-EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205; кластер генотипа 2 – TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379-GU183381, GU183383; кластер генотипа 3 – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206-JN003209, GU183382, GU183384. OHF – вирус Омской геморрагической лихорадки.

между штаммом 886-84 и штаммами генотипов 1, 2 и 3 составил 12,5 %, 15,6 % и 13,7 % соответственно. В то время как уровень замен между генотипами 1 и 2 достигал 16,4 %, генотипами 2 и 3 – 15,3 %. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе аминокислотных замен.

Анализ полной аминокислотной последовательности полипротеина штамма 886-84 подтвердил, что это уникальная «смесь» последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3. Например, в подборке из 22 позиций, которые четко дифференцировали все известные штаммы ВКЭ на три генотипа, в аминокислотной последовательности полипротеина штамма 886-84 были найдены уникальные аминокислоты: аланин (A) в положении C-108, серин (S) – NS2A-127 и глицин (G) – NS3-258) или чередование с аминокислотами, типичных для основных генотипов ВКЭ [3] (рис. 2).

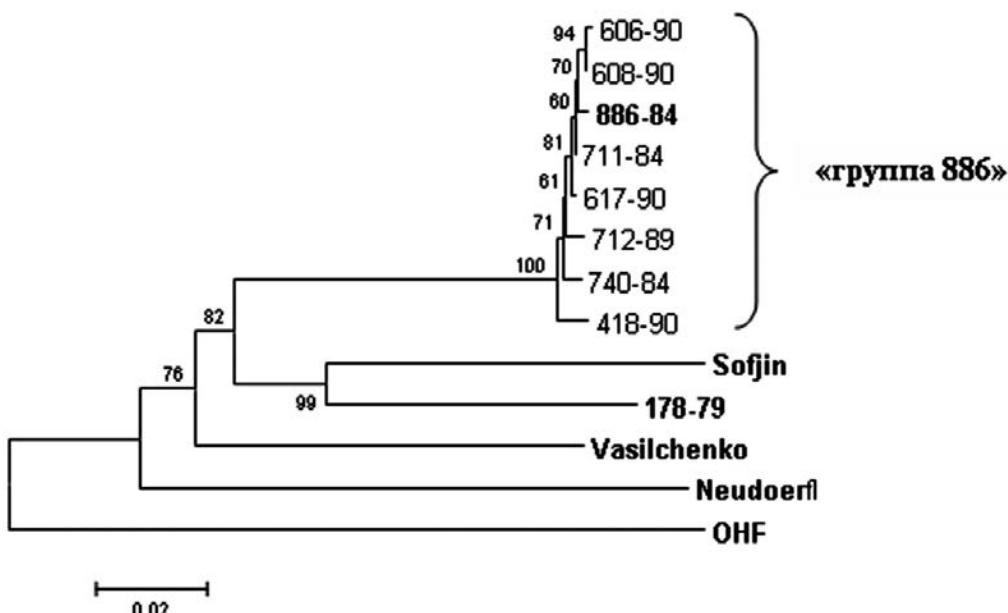
В полипротеине штамма 886-84 были обнаружены тридцать уникальных замен, которые, вероятно,

могут быть генотип-специфическими для членов «группы 886». Однако, поскольку изученный фрагмент полипротеина штаммов «группы 886» имел длину 1066 а.о., генотип-специфичность была подтверждена только для 6 замен из 30.

В настоящее время, используя МНГК и метод секвенирования, мы обнаружили группу из 13 изолятов ВКЭ с высоко гомологичными штамму 886-84 генетическими структурами. Для восьми штаммов были определены последовательности фрагмента генома (1650 н.), кодирующего белки С, М, и фрагмент белка Е (номера доступа GenBank EF469662, EU878281-EU878283, JN936341, JN936347, JN936349-JN936350, JN936353-JN936355) (рис. 3). 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 Софын до 16,6 % со штаммом Найдорф.

Белок	C		E		NS1				NS2A						NS3				NS4B				NS5			
	N <sup>o</sup> а.о. по белку	3	108	206	317	54	141	285	100	127	174	175	225	126	258	376	21	28	96	18	297	671	832	V/G	A/V/T	
Генотип 1	G	V/L/I	S	I/T	T	S/G	R	N	A	M/V	L	I/V	I	V	I/T	H	E	A/R	G	R	V/G	A/V/T				
Генотип 2	K	I	V	A	S	Q	T	S	D/E	V	C	A	L/I	A	A	R/Q	S	T	N	E/A	L	M				
Генотип 3	R	T	L	T	N	G	K	G/S	G	I/v	I/F	T	M/T	M/V/A	V	Q	G	S	S	G/R	I	T/A				
178-79	R	V	S	T	T	S	K	N	G	M	L	T	I	V	V	Q	G	A	S	G	V	A				
886-84	R	A	L	I	N	S	K	S	S	M	L	A	I	G	V	Q	G	A	S	G	V	A				

**Рис. 2.** Отличия между штаммами вируса клещевого энцефалита разных генотипов в 22 позициях, выявленные путем сопоставления 54 полипротеиновых структур. Различия в 22 позициях, полученные путем сравнения 54 последовательностей полипротеина штаммов ВКЭ. Клетки, выделенные серым цветом, указывают аминокислотные остатки, соответствующие одному из 4 генотипов ВКЭ. Уникальные аминокислотные остатки штамма 886-84 выделены синим цветом.



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

Одной из задач нашего исследования было получение эколого-географической характеристики мест изоляции штаммов «группы 886». Нами показано, что ВКЭ «группы 886» имеет собственный ареал (рис. 4).

Штаммы данного варианта ВКЭ были выделены из образцов, собранных в Иркутской области, Республике Бурятия и Забайкалье в 1984–1990 годах. Также недавно сообщалось о двух штаммах «группы 886», выделенных на территории национального парка «Алханай» в Дулдургинском районе Забайкальского края, из клеща *I. persulcatus* (1999) и одном штамме из *Myodes rutilus* (2010) [1]. Кроме того, случай менингоэнцефалита с летальным исходом, вызванный изолятом ВКЭ, с фрагментом последовательности генома, аналогичной последовательности штамма 886-84, был описан в Булганском аймаке в Монголии [11].

Общей особенностью вышеперечисленных территорий является то, что на каждой из них отмечается совмещение нескольких ландшафтных формаций, что обеспечивает большое разнообразие флоры и фауны. Так, для территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области характерно сочетание таежных ландшафтов с участками перехода от лесостепных к степным ландшафтам. На территории района встречаются клещи четырех видов (*I. persulcatus*, *D. silvarum*, *D. nuttalli* и *H. concinna*), фауна природных очагов КЭ характеризуется оригинальным набором биоценотических группировок, свойственных таежным, подтаежным, лесостепным и степным ландшафтам.

Бичурский район Республики Бурятия представлен экосистемами горной тайги, а также подгорной и горно-котловинной, включающими подгорные степные ландшафты с участками сосновых лесов и оステненных лугов. Баргузинский район расположен в устье р. Баргузин, в пределах Баргузинской долины, которая лежит в горно-таежной зоне, а ее средняя

часть представляет собой остров степных и лесостепных ландшафтов в замкнутой межгорной котловине среди горно-таежных пространств. Красночикойский район Забайкальского края является восточным форпостом Южно-Сибирской горной ландшафтной области. Основные компоненты очаговой территории данной области сходны с имеющимися на юге Иркутской области и Республики Бурятия, где отмечается сочетание горнотаежного, лесостепного и степного ландшафтов. Для «Алханая» также характерно большое ландшафтное разнообразие. Здесь сочетаются степи, луга, леса, скалистые горы. Расположение национального парка на границе пояса boreальных лесов Евразии и степей Даурии имеет особое биосферное значение и обуславливает, в результате взаимопроникновения фаун и флор, значительное видовое разнообразие. Не является исключением и Булганский аймак Монголии, расположенный в бассейне реки Селенги, ландшафт которого характеризуется наличием лесостепных, степных и сухостепных зон и речных долин.

Значительный интерес представляет анализ источников изоляции данного оригинального варианта ВКЭ. Нами получены данные об экологической связи штаммов «группы 886» со всеми звенями трансмиссивной цепи. Так, штаммы 712-89, 418-90, 606-90, 608-90, 617-90, 636-90, 691-90, 733-90 и 742-90 изолированы от клещей *I. persulcatus*, штаммы 711-84 и 740-84 – из мозга красно-серой полевки, штамм 886-84 – из мозга красной полевки.

Описанный в литературе летальный случай менингоэнцефалита в Монголии, вызванный штаммом, гомологичным штамму 886-84, свидетельствует в пользу возможного участия данного варианта ВКЭ в инфекционной патологии человека, а изоляция штаммов «группы 886» на протяжении длительного



Рис. 4. Ареал ВКЭ «группы 886».

периода времени (с 1983 по 2010 г.), подтверждает стабильность его циркуляции на территории Восточной Сибири. Таким образом, штаммы «группы 886» обладают всеми необходимыми характеристиками для их выделения в самостоятельный генотип ВКЭ.

Ранее мы предположили, что два штамма – 178-79 и 886-84, не вошедшие в состав трех основных генотипов ВКЭ и образовавшие собственные ветви на филогенетическом древе, могут быть представителями генотипов 4 и 5 [5, 6]. Предложенные данные являются подтверждением и развитием этой гипотезы и позволяют выделить в качестве нового генотипа 5 штаммы, обладающие комплексом свойств, присущих описанным в настоящей работе штаммам «группы 886» ВКЭ.

### ВЫВОДЫ

Получены новые данные об оригинальном варианте ВКЭ, циркулирующем на территории Восточной Сибири. Продемонстрирована уникальность генетической структуры штаммов ВКЭ «группы 886», которая представляет собой «переплетение» из аминокислотных последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3.

Показано, что данный вариант ВКЭ может рассматриваться как самостоятельный генотип 5 ВКЭ (высокий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12 %, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звенями трансмиссивной цепи, участие в инфекционной патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе).

Для мест изоляции штаммов «группы 886» характерно совмещение нескольких ландшафтных формаций, значительное разнообразие флоры и фауны.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андаев Е.И., Сидорова Е.А., Борисова Т.И. и др. Клещевой энцефалит в Забайкальском крае и молекулярно-биологическая характеристика возбудителя // Национальные приоритеты России (Специальный выпуск). – 2011. – № 2 (5). – С. 148–150.
2. Демина Т.В., Джииев Ю.П., Верхозина М.М. и др. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксиолигонуклеотидных зондов // Вопр. вирусол. – 2009. – № 3. – С. 33–42.
3. Демина Т.В., Джииев Ю.П., Козлова И.В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // Вопр. вирусол. – 2012. – № 4. – С. 12–19.
4. Злобин В.И., Беликов С.И., Джииев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита / Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – 272 с.
5. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента гена белка оболочки // Вопр. вирусол. – 2001. – № 1. – С. 16–21.
6. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки E // Вопр. вирусол. – 2001. – № 1. – С. 2–16.
7. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 34–40.
8. Трухина А.Г. Особенности циркуляции возбудителя КЭ в зоне распространения двух серотипов

- вируса на территории Прибайкалья: дис. ... к.м.н. – Иркутск, 1989. – 176 с.
9. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Gen. Virol. – 1999. – Jan; 80 (Pt 1).
10. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H. et al. Family Flaviviridae / Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: 7 report of the International committee of taxonomy of viruses. – San Diego, 2000. – P. 1217–1225.
11. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Unursaikhan U. et al. Characterization of tick borne encephalitis virus that caused the lethal meningoencephalitis human in Mongolia / Inter. Conference Zoonotic Infections Disease and Tourism. – Ulaanbaatar, 2009. – P. 88–93.
12. Loktev VB, Ternovoi VA, Netesov SV. Molecular genetic characteristics of tick-borne encephalitis virus // Vopr Virusol. – 2007. – Sep-Oct; 52 (5).
13. Pletnev A.G., Yamshikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. – 1990. – V. 174. – P. 250–263.
14. Subbotina EL, Loktev VB. Molecular evolution of the tick-borne encephalitis and Powassan viruses. // Mol Biol. – 2012. – Jan-Feb, 46 (1). – P. 82–92.
15. Tamura K, Peterson D, Peterson N. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // Molecular Biology and Evolution. – 2011. – Vol. 28 (10). – P. 2731–2739.

#### Сведения об авторах

- Парамонов Алексей Игоревич** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952)33-39-51), e-mail: paramonov\_a.i@mail.ru)
- Козлова Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-39-51).
- Верхозина Марина Михайловна** – кандидат биологических наук, биолог микробиологической лаборатории вирусологического отделения ПЦР-лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (тел. (3952) 23-41-97).
- Джиеев Юрий Павлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-39-51).
- Демина Татьяна Васильевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЦЛД («Мечников») ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (e-mail: demina2006@mail.ru)
- Дорощенко Елена Константиновна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952) 33-39-51).
- Лисак Оксана Васильевна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952)33-39-51).
- Федулина Ольга Олеговна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952)33-39-51).

О.О. Федулина<sup>1</sup>, В.А. Рар<sup>2</sup>, О.В. Сунцова<sup>1</sup>, И.В. Козлова<sup>1</sup>

## РЕЗУЛЬТАТЫ РЕКОГНОСЦИРОВОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОБНАРУЖЕНИЮ ОЧАГОВ БАБЕЗИОЗА НА ТЕРРИТОРИИ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

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

<sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

В статье приведены результаты рекогносцировочных исследований по поиску очагов бабезиоза в Иркутской области. ДНК бабезий обнаружена в клещах двух видов (*I. persulcatus*, *H. concinna*) на территории трех районов Иркутской области: Эхирит-Булагатского, Иркутского, Шелеховского. Проведен анализ нуклеотидных последовательностей гена 18S рРНК длиной 1220 н.о. пяти образцов бабезий. Показано, что выявленные последовательности бабезий отличаются от ранее известных и относятся к двум генетическим группам. В первую группу вошли бабезии, генетически наиболее схожие с патогеном овец *Babesia crassa*, ко второй отнесен образец, нуклеотидные последовательности которого существенно отличаются от всех известных (менее 95 % гомологии).

**Ключевые слова:** бабезиоз, генетическая вариабельность, природный очаг

## RESULTS OF RECONNAISSANCE STUDIES ON DETECTION OF BABESIOSIS FOCI IN THE IRKUTSK REGION

О.О. Fedulina<sup>1</sup>, В.А. Rar<sup>2</sup>, О.В. Suntsova<sup>1</sup>, И.В. Kozlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

This article contains results of reconnaissance studies intended to find foci of babesia in the Irkutsk region. Babesia DNA were founded in two types of ticks (*I. persulcatus*, *H. concinna*) in the three districts of the Irkutsk region (Ekhirit-Buлагатский, Irkutsky, Shellekhovsky). The analysis of 1220 nr length nucleotide sequences of 18S rRNA gene of five Babesia samples was conducted. It was shown that the identified Babesia sequenced differ from previously known, and refer to the two genetic groups. The first group included babesia, genetically most similar to the sheep pathogen *Babesia crassa*, second contains sample, nucleotide sequence of which is significantly different from all known (less than 95 % homology).

**Key words:** babesiosis, genetic variability, natural focus

### ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещи могут быть переносчиками не только возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, но и простейших гемопаразитов рода *Babesia*. Бабезиозы вызывают тяжелые заболевания у различных видов диких и домашних животных: крупного рогатого скота, лошадей, овец, собак. В эндемичных зонах зараженность скота бабезиями достигает 70–100 % и приносит существенный ущерб животноводству. Тяжелые заболевания, нередко с летальным исходом, вызывают эти возбудители у собак [2]. Бабезиозы человека впервые начали диагностировать с конца 50-х годов прошлого века в Европе (возбудитель *Babesia divergens*), а в конце 60-х годов в США (возбудитель *B. microti*), позже были обнаружены в других странах Америки, в Азии и Африке [1, 5, 6]. В последние десятилетия бабезиозы приобретают все большее значение в качестве новых болезней человека. Основная часть случаев бабезиоза у людей связана с *B. microti*. В США летальность, вызванная данным возбудителем, составляет около 5 % [8]. Данный патоген обнаружен в Европе, Китае и Японии [4, 9, 10]. В России *B. microti* обнаружены в образцах крови рыжих полевок на территории Среднего Предуралья, в таежных клещах Северо-Западного региона, в грызунах и иксодовых клещах в Западной Сибири и на Дальнем Востоке [3]. В Европе

летальность от бабезиоза достигает 40 %. Практически все случаи бабезиоза у людей в Европе вызваны *B. divergens*, более редко встречаются *B. venatorum* [1, 4, 9]. Известны единичные случаи заражения человека возбудителем бабезиоза скота (*B. bovis*), собак (*B. canis*), оленя (*B. odocoilei*) [1, 7]. Учитывая тот факт, что фактором риска для бабезиоза является пониженный клеточной иммунитет, то в эпоху эпидемии ВИЧ-инфекции это может привести к более широкому распространению бабезиоза. Кроме того, бабезиоз может передаваться при гемотрансфузиях. Это делает проблему изучения бабезиозов чрезвычайно актуальной и требует проведения рекогносцировочных исследований в отношении бабезиоза на территории Восточной Сибири.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2010 г. на наличие ДНК бабезий были исследованы образцы от 257 экз. клещей *Ixodes persulcatus* и 45 экз. *Haemaphysalis concinna*, собранных на территории Иркутской области.

Суммарные нуклеиновые кислоты экстрагировали из клещей с помощью набора «Рибо-преп». ДНК бабезий выявляли методом двухраундовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в присутствии родоспецифических праймеров из области гена 18S рРНК, как описано в [11].

Таблица 1

**Результаты исследования клещей, собранных на территории Иркутской области в 2010 г., на наличие ДНК бабезий**

Район сбора клещей	Вид клеща	Количество исследованных проб	Количество (%) проб, содержащих ДНК бабезий
Эхирит-Булагатский район	<i>I. persulcatus</i>	38	3 (7,9 %)
	<i>H. concinna</i>	45	5 (11,1 %)
Иркутский район Байкальский тракт	<i>I. persulcatus.</i>	24	1 (4,2 %)
Иркутский район Голоустненский тракт	<i>I. persulcatus.</i>	87	2 (2,3 %)
Шелеховский район Култуцкий тракт	<i>I. persulcatus</i>	10	1 (10,0 %)
Усть-Илимский район	<i>I. persulcatus</i>	36	—
Бодайбинский район	<i>I. persulcatus</i>	36	—
Нижнеилимский район	<i>I. persulcatus</i>	26	—
<b>ИТОГО:</b>	<i>I. persulcatus</i> <i>H. concinna</i>	<b>257</b> <b>45</b>	<b>7 (2,7 %)</b> <b>5 (11,1 %)</b>

Для последующего определения нуклеотидных последовательностей были синтезированы продукты ПЦР длиной 1218–1268 н.п. с использованием в первом раунде ПЦР прямого праймера BS1 (5'-gacggtaggtattggcct-3') и обратного праймера BS2 (5'-at-tcaccggatcaactcgatc-3'), а во втором раунде прямого праймера BS3 (5'-cgaggcagcaacggtaacg-3') или BS5 (5'-cgaggcagcaacggtaacg-3') и обратного праймера BS4 (5'-agggacgtatgcggcacgag-3'). Праймер BS3 применялся при амплификации фрагмента гена 18S rРНК *B. microti*, а праймер BS5 – при амплификации фрагмента ДНК *B. divergens* и близкородственных бабезий. Праймеры для исследования были любезно предоставлены сотрудником Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск).

Нуклеотидные последовательности продуктов ПЦР были определены в Центре секвенирования ДНК СО РАН, г. Новосибирск. Сравнение нуклеотидных последовательностей с ранее опубликованными проведено с использованием программы BLASTN (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>), анализ полученных последовательностей выполнен методом ClustalW (<http://www.ebi.ac.uk/clustal/index.html>).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования на наличие очагов бабезиоза проводили в шести районах Иркутской области – Эхирит-Булагатском, Шелеховском, Иркутском, Усть-Илимском, Бодайбинском, Нижнеилимском. ДНК бабезий обнаружена в клещах из трех районов области – Эхирит-Булагатского, Иркутского, Шелеховского. В более северных районах области – Усть-Кутском, Бодайбинском, Нижнеилимском, клещи, инфицированные бабезиями не выявлены. В среднем инфицированность клещей *I. persulcatus* бабезиями составила 2,7 %, *H. concinna* – 11,1 %. Результаты рекогносцировочных исследований приведены в таблице 1.

На сегодняшний день проведен анализ нуклеотидных последовательностей гена 18S rРНК длиной 1220 н.о. шести образцов бабезий. Он показал, что все бабезии, выявленные в иксодовых клещах на территории Иркутской области, отличаются от ранее известных и относятся к двум генетическим группам. К первой

отнесены бабезии, генетически наиболее схожие с патогеном овец *Babesia crassa* (Irk-Ip525, Irk-Ip257, Irk-Ip279, Irk-Hc215, Irk-Ip256) (рис. 1). Уровень сходства между нуклеотидными последовательностями бабезий внутри группы составил 97–99,9 %. Бабезии этой группы обнаружены как в клещах *I. persulcatus*, так и *H. concinna*. Переносчики, инфицированные данными бабезиями, выявлены на территории Эхирит-Булагатского и Иркутского районов Иркутской области.

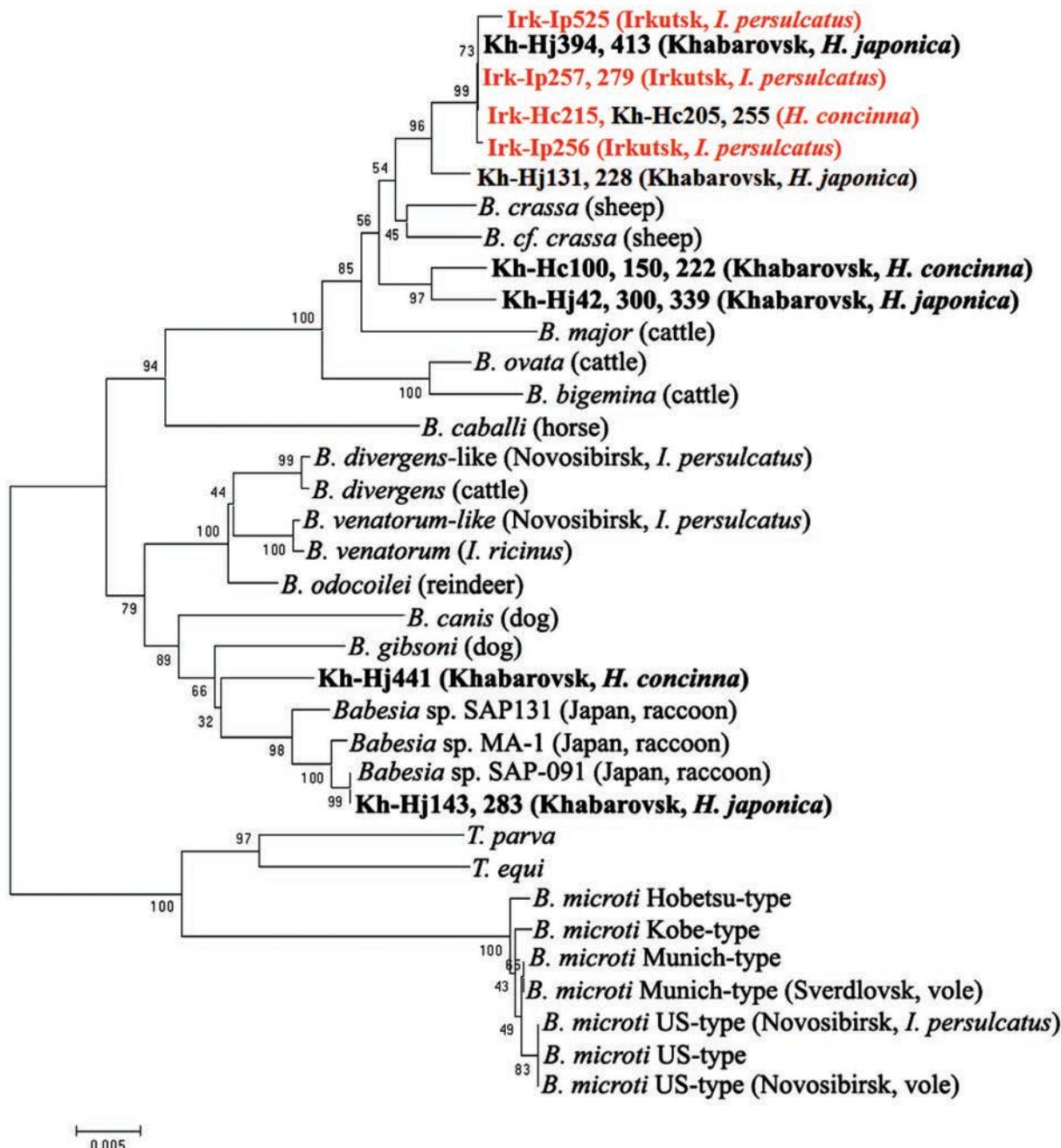
Во вторую группу вошел образец Irk-Ip655, нуклеотидные последовательности которого существенно отличаются от всех известных (менее 95 % гомологии) (на дендрограмме не показан). Этот вариант бабезий выявлен в клещах *I. persulcatus* на территории Шелеховского района Иркутской области.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами получены первые данные, свидетельствующие о существовании на территории Иркутской области природных очагов бабезиоза. Впервые на территории региона обнаружены бабезии, которые, по всей видимости, могут иметь ветеринарное значение. На данный момент патогенных для человека бабезий в иксодовых клещах не выявлено, однако рекогносцировочные исследования по поиску бабезий, принимающих участие в патологии людей, необходимо продолжить.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.С. Новые болезни, передаваемые клещами рода *Ixodes* (*Ixodidae*). Бабезиозы человека // Пест-Менеджмент = Pest-Management. – 2006. – № 1. – С. 11–13.
2. Pap B.A., Епишина Т.И., Боляхина С.А. Распространенность и генетическое разнообразие бабезий на территории Северного Урала, Западной Сибири и Дальнего Востока // В кн: Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. – Вып. 30, Гл. 9. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. – С. 296–308.
3. Bonnet S., Jouglin M., L'Hostis M., Chauvin A. Babesia sp. EU1 from roe deer and transmission within *Ixodes ricinus* // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – № 13. – Р. 1208–1210.



**Рис. 1.** Филогенетическое дерево, построенное на основании сравнения нуклеотидных последовательностей фрагмента гена 18S рrНК длиной 1220 н.о. Шкала представляет 1% дивергенции. Красным шрифтом выделены образцы из Иркутской области.

4. Entomologic and serologic evidence of zoonotic transmission of *Babesia microti*, eastern Switzerland / I.M. Foppa [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 8. – P. 722–726.
5. Gorenflo A., Moubri K., Precigout E. et al. Human babesiosis // Ann. Trop. Med. Parasitol. 1998. – Vol. 92. – P. 489–501.
6. Herwaldt B.L., Caccio S., Gherlinzoni F. et al. Molecular characterization of a non-Babesia divergens organism causing zoonotic babesiosis in Europe // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9. – P. 942–948.
7. Hunfeld K.P., Brade V. Zoonotic Babesia: possibly emerging pathogens to be considered for tick-infested

humans in Central Europe // Int. J. Med. Microbiol. – 2004. – Vol. 293. – Suppl. 37. – P. 93–103.

8. Hunfeld K.P., Hildebrandt A., Gray J.S. Babesiosis: recent insights into an ancient disease // Int. J. Parasitol. – 2008. – Vol. 38. – P. 1219–1237.

9. Hildebrandt A., Hunfeld K.P., Baier M. et al. First confirmed autochthonous case of human *Babesia microti* infection in Europe // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 26. – P. 595–601.

10. Nakajima R., Tsuji M., Oda K. et al. Babesia microti-group parasites compared phylogenetically by complete sequencing of the CCTeta gene in 36 isolates // J. Vet. Med. Sci. – 2009. – N 71 (1). – P. 55–68.

11. Rar V.A., Fomenko N.V., Dobrotvorsky A.K. et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11, N 11. – P. 1708–1715.  
Tick-borne pathogen detection, Western Siberia, Russia

**Сведения об авторах**

**Федулина Ольга Олеговна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (64003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

**Rar Вера Александровна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАМН (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, т. (383) 363-51-37, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru)

**Сунцова Ольга Владимировна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

**Козлова Ирина Валерьевна** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16)

Н.С. Шин <sup>1</sup>, М.Ф. Савченков <sup>1</sup>, О.М. Журба <sup>2</sup>, Е.Л. Горева <sup>3</sup>

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОВМЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕФИЦИТА ЙОДА И ФТОРИСТОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

<sup>2</sup> ФГБУ «Восточно-Сибирский научный центр экологии человека» СО РАМН (Иркутск)

<sup>3</sup> Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» в г. Братске и Братском районе (Братск)

Изучено содержание фтора в атмосферном воздухе, почве и системе централизованного хозяйственного питьевого водоснабжения г. Братска, использованы данные филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» в г. Братске и Братском районе и Братского филиала ГУ «Иркутский ЦГМС – Р». Данна оценка распространенности йододефицитных состояний у детей в двух экологически различных районах города Братска. В результате полученных данных были предложены практические рекомендации по профилактике йододефицитных состояний в условиях промышленного воздействия фтора. В выбранных районах проводили обследование детей дошкольного возраста. Число обследуемых составило 98 человек, из них: 49 девочек и 49 мальчиков. У детей определяли экскрецию йода и фтора с мочой, а также содержание фтора в зубах. Йод в моче определяли методом спектрофотоколориметрии. Содержание фтора в моче определяли потенциометрическим методом с использованием фторселективного электрода в комплекте с pH метром в соответствии с МУК 4.1.773 – 99. Утвержденных, аттестованных методов определения фтора в зубах в РФ нет. Определение фтора в зубах основано на реакции с ализаринкомплексоном и нитратом церия с образованием окрашенного соединения. Это пока единственная реакция, используемая для прямого фотометрического определения фтора. Нами установлено, что содержание фтора в таких биосубстратах, как моча и зубы, у детей Центрального района хотя и не превышает допустимый уровень, но значимо выше, чем у детей, проживающих в пос. Энергетик. Это объясняется тем, что атмосферный воздух в Центральном районе наиболее загрязнен фтористыми соединениями. Как известно, йод и фтор являются галогенами, причем второй обладает более выраженной биологической активностью и может конкурентно замещать первый. Таким образом, в этом исследовании мы попробовали экспериментально доказать, что показатели йодурии непосредственно зависят от промышленного воздействия фтора.

**Ключевые слова:** йод, йоддефицит, йододефицитные состояния, фтор

## HYGIENIC ASSESSMENT OF JOINT ACTION OF DEFICIENCY OF IODINE AND FLUORIC POLLUTION ON THE CONDITION OF THE THYROID GLAND IN CHILDREN

Н.С. Shin <sup>1</sup>, М.Ф. Savchenkov <sup>1</sup>, О.М. Zhurba <sup>2</sup>, Е.Л. Goreva <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

<sup>2</sup> Scientific Center of Human Ecology of Eastern Siberia SB RAMS, Irkutsk

<sup>3</sup> Bratsk Branch of «Hygiene and Epidemiology Center in the Irkutsk Region», Bratsk

The content of fluorine in atmospheric air, in soil, and in system of centralized household-drinking water supply of city of Bratsk are studied, data of branch of Federal Budgetary Healthcare Institution «The Center of Hygiene and Epidemiology of Irkutsk Region» in Bratsk and region of Bratsk, data of Bratsk branch of state institution «Irkutsk CGMS – Р» are used. The assessment of prevalence of iodine deficiency of children in two ecologically various districts of city of Bratsk is given. Results of obtained data are turned into practical recommendations on prevention of iodine deficiency in conditions of industrial influence of fluorine.

In chosen areas examination of children of preschool age is provided. The number of surveyed made 98 persons including 49 girls and 49 boys. Iodine and fluorine excretion with urine, and also content of fluorine in teeth were defined. Iodine in urine was determined with a spectrophotocolorimetry method. The content of fluorine in urine was determined by an electrometric method with the use of fluoride selective electrode complete with pH in meter according to TORMENTS 4.1.773 – 99. Approved, certified methods of definition of fluorine in teeth do not exist in Russian Federation. Fluorine definition in teeth is based on reaction with alizarin complexon and cerium nitrate with formation of the painted connection. Now it is the only reaction used for direct photometric definition of fluorine.

We came to conclusion that contents of fluorine in such biosubstrates as urine and teeth in children of the Central district, though doesn't exceed admissible level, is significantly above the one of children living in settlement Energetic. This results from the fact that atmospheric air in the Central district is more polluted by fluoric connections. It is known that iodine and fluorine are halogens, and the second one possesses more expressed biological activity and can replace the first in the competitive way. Thus, in this research we tried to prove experimentally that urinary iodine indicators directly depend on industrial influence of fluorine.

**Key words:** iodine, iodine deficiency, iodine deficiency conditions, fluorine

Загрязнение фтором атмосферного воздуха и почвы является серьезной проблемой, особенно в районах с развитой алюминиевой промышленностью, что приводит к накоплению токсиканта в биосубстратах и представляет собой существенную угрозу для здоровья населения [2, 6].

В медицинской литературе проблеме влияния фтора на эндокринную систему не уделялось достаточно внимания. Попытки рассмотреть вопросы, связанные с функционированием щитовидной железы при хронической интоксикации фтора уже предпринимались учеными. Однако до настоящего

времени имеется ограниченное число исследований по данной проблеме, исследователи расходятся во мнениях по целому ряду важнейших вопросов.

Применительно к экспериментальным исследованиям специфическая токсичность фтора на щитовидную железу не вызывает сомнений, так как фтор является биологическим конкурентом йода и вытесняет последний из тиреоидного гормона щитовидной железы – Т<sub>4</sub>, что приводит к компенсаторному разрастанию ткани щитовидной железы и образованию зоба [1].

На наш взгляд, особому негативному влиянию подвергается щитовидная железа в условиях промышленного воздействия фтора. При производстве 1 тонны алюминия в атмосферу выбрасывается 20–40 кг фтора, что говорит о высоком фтористом загрязнении [4]. Фтор – микроэлемент, способный накапливаться в минерализующихся тканях, костях и зубах [5].

С учетом значительной функции щитовидной железы в защитно-приспособительных реакциях организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды, а также принимая во внимание ее сложные связи с различными органами и системами, широкую сферу влияния тиреоидных гормонов на обменные процессы и исходя из того, что на сегодняшний день этот раздел является малоизученным, патогенезу флюороза щитовидной железы и профилактике йоддефицитных состояний должно быть отведено особое значение [7, 9].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать оценку распространенности йоддефицитных состояний у детей в условиях природного дефицита йода и антропогенной нагрузки на организм соединений фтора.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки уровня загрязнения фтором приземного слоя атмосферы, почвы и системы централизованного хозяйствственно-питьевого водоснабжения г. Братска использовали данные филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» в г. Братске и Братском районе и Братского филиала ГУ «Иркутский ЦГМС – Р».

В выбранных районах проводили обследование детей дошкольного возраста. Число обследуемых составило 98 человек, из них 49 девочек и 49 мальчиков. У детей определяли экскрецию йода и фтора с мочой.

Йод в моче определяли методом спектрофотоколориметрии. Метод основан на экстракции йодидов из исследуемых проб мочи хлороформом с последующим переведением их в йодат-ионы посредством окисления хлорной водой. Добавлением раствора йодида калия в кислой среде ионы йодата переводили в молекулярный йод, окрашивающий раствор в желтый цвет. Спектрофотометрирование осуществляли на фотоэлектроколориметре «КФК-3» при длине волн 400 нм. Нижний предел измерения йода в анализируемом объеме пробы 0,001 мг/дм<sup>3</sup>. Определению не мешают другие галогены [3].

Для оценки распространенности и тяжести йоддефицитных заболеваний проведены эпидеми-

ологические исследования содержания йода в моче детей г. Братска. Анализ полученных результатов осуществляли в соответствии с «Методическими рекомендациями ВОЗ по ликвидации йоддефицитных состояний» (Indikators, 1993), для чего определяли медиану экскреции йода, процентное распределение значений йодурии. Это позволило дать гигиеническую характеристику распространенности и выраженности йоддефицитных состояний в изучаемой популяции.

Степень выраженности йодного дефицита оценивали по критериям ВОЗ: уровень йода в моче ниже 20 мкг/л составляет выраженный (тяжелый) йоддефицит, от 20 до 49 мкг/л – умеренный (среднетяжелый); от 50 до 99 мкг/л – легкий; равный и более 100 мкг/л – йодный дефицит отсутствует.

Изучена экскреция фтора с мочой у 98 детей дошкольного возраста, посещающих детские учреждения в 2012 г. проживающих в различных районах г. Братска. Содержание фтора в моче определяли потенциометрическим методом с использованием фторселективного электрода в соответствии с МУК 4.1.773 – 99.

Утвержденных, аттестованных методов определения фтора в зубах в РФ нет. Определение фтора в зубах основано на реакции с ализаринкомплексоном и нитратом церия с образованием окрашенного соединения. Это пока единственная реакция, используемая для прямого фотометрического определения фтора.

Статистический анализ в исследуемых выборках включал определение среднеарифметической средней величины, его ошибки и среднеквадратичного отклонения. При оценке йодурии, учитывая размах данного показателя в вариационном ряду, определяли медиану и моду. Сравнение результатов исследования в изучаемых выборках осуществляли при помощи параметрического двухвыборочного критерия Стьюдента-Фишера.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенная оценка уровней загрязнения атмосферного воздуха выбранных районов наблюдения показала, что их можно характеризовать как «очень сильное». В то же время интенсивность загрязнения атмосферы Центрального района достоверно выше как по обобщенным показателям, так и по среднемесячным и среднегодовым концентрациям вредных веществ.

Принципиальное значение для настоящего исследования имеет уровень загрязнения атмосферного воздуха различных районов наблюдения фтористым водородом. Среднегодовая концентрация фтористого водорода в атмосферном воздухе Центрального района значительно выше, чем в пос. Энергетик за период 2000–2011 гг. (рис. 1). Отмечена незначительная тенденция к снижению валовых выбросов загрязняющих веществ специфичных для алюминиевого производства, таких, как, например, снижение фтористого водорода на 4,8 %, от объема определенного в 2007 г. (рис. 2).

За счет выбросов в атмосферу предприятиями происходит накопление фтора в агроэкосистемах. Для

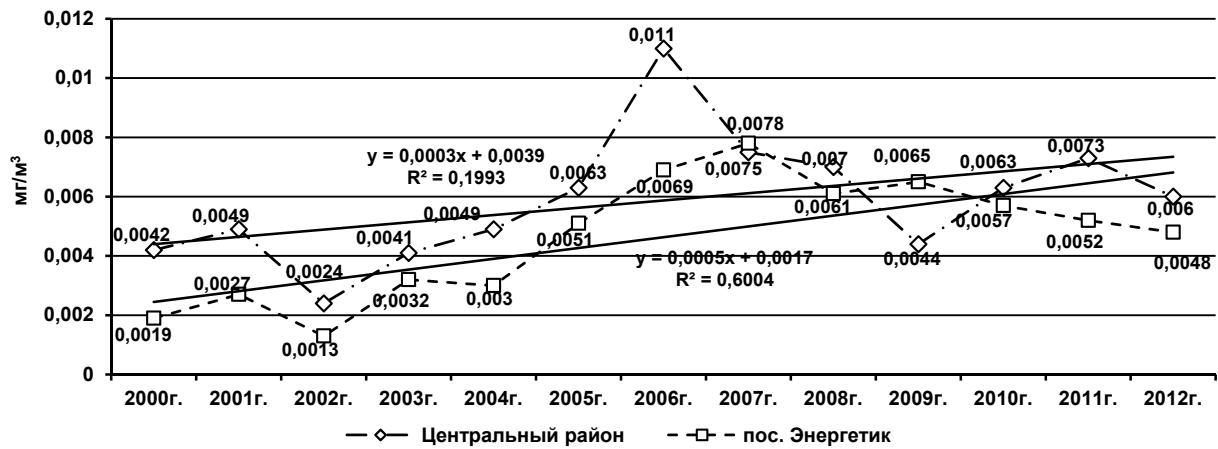


Рис. 1. Динамика содержания фтористого водорода в атмосферном воздухе г. Братска за период с 2000–2012 гг.

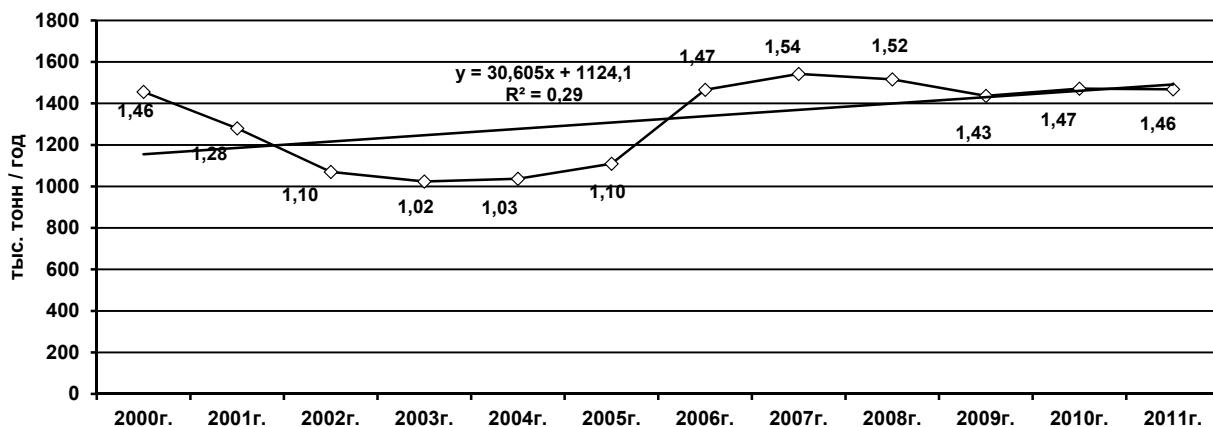


Рис. 2. Динамика валовых выбросов фтористого водорода, тыс. тонн/год (2000–2011 гг.)

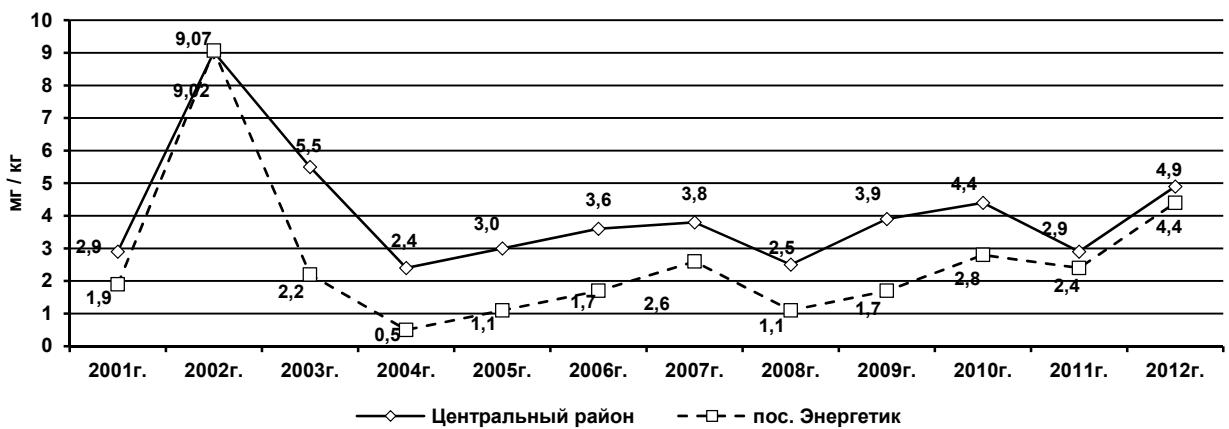


Рис. 3. Содержание средних концентраций фтора в почве за период с 2001–2012 гг. \* – нет данных за 2005 г.

оценки фтористого загрязнения селитебной территории г. Братска проведен анализ содержания фтора в почве за 2000–2012 годы, который показал, что в Центральном районе значительно выше содержание концентрации поллютанта, чем в пос. Энергетик (рис. 3).

Уровень экскреции фтора с мочой зависит от концентрации его в атмосферном воздухе, то есть от количества поступления фтора в организм при дыхании. Установлено, что содержание фтора в моче

у детей Центрального района, хотя и не превышает допустимого уровня, но статистически выше, чем у детей, проживающих в пос. Энергетик, где среднее содержание фтора в моче детей дошкольного возраста составило 0,8 мг/дм<sup>3</sup> и 0,5 мг/дм<sup>3</sup> соответственно. Это объясняется тем, что атмосферный воздух в Центральном районе наиболее загрязнен фтористыми соединениями.

Надежным индикатором превышения нормы поступления фтора являются зубы. Накопление фтора

в организме характеризовали по его содержанию в молочных зубах детей, проживающих в различных районах наблюдения г. Братска (табл. 1).

Результаты определения содержания фтора в пробах молочных зубов детей подтверждают сведения о его депонировании в костной ткани [5]. Наибольший уровень содержания фтора в биологическом материале обнаружен у детей, проживающих в Центральном районе – 0,372 мг/кг сухого вещества. Содержание фтора в зубах детей, проживающих в пос. Энергетик, оказалось значительно ниже.

При анализе показателей йодурии по районам наблюдали следующую ситуацию. Значение медианы и моды в пос. Энергетик составило 56,6 мкг/л, среднее значение 54,5 мкг/л, что свидетельствует о легкой степени дефицита йода. В пробах мочи у детей Центрального района среднее значение составило 56,1 мкг/л (легкий йоддефицит), значение медиа-

ны 48,7 мкг/л, моды 39,6 мкг/л, что характеризует умеренный йоддефицит (табл. 2). В центральном районе умеренную степень тяжести дефицита йода имеют 44 % обследованных, в пос. Энергетик – 50 %, легкая степень характерна для 56 % и 50 % детей соответственно (табл. 3). Обнаруженное увеличение щитовидной железы, полученное при пальпации, подтверждает тяжесть йодного дефицита популяции детей в возрасте от 4–6 лет.

Высокая частота йоддефицита среди детей г. Братска определяет необходимость в групповой профилактике. Высокий уровень выявляемости йоддефицитных состояний среди обследованной группы населения свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной профилактики на территории г. Братска. Необходимо широкое внедрение в рацион питания населения йодированных продуктов, что является непосредственной целью

**Таблица 1**  
**Содержание фтора в биосубстратах у детей дошкольного возраста г. Братска**

2012 г.					
Район наблюдения	Количество обследованных детей	Содержание фтора в моче, мг/дм <sup>3</sup>			
		Среднее значение ± ошибка	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		
<i>пос. Энергетик</i>					
Всего	50	0,51 ± 0,04	0,42 (0,31; 0,67)		
Мальчики	22	0,42 ± 0,05	0,36 (0,25; 0,50)		
Девочки	28	0,58 ± 0,06	0,55 (0,33; 0,91)		
<i>Центральный район</i>					
Всего	48	0,80 ± 0,05	0,76 (0,55; 0,79)		
Мальчики	27	0,98 ± 0,08	0,78 (0,76; 1,27)		
Девочки	21	0,59 ± 0,03	0,63 (0,43; 0,75)		
	Число наблюдений	Содержание фтора в зубах, мг/кг			
		Среднее значение ± ошибка	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	T	p
пос. Энергетик	30	0,173 ± 0,015	0,167 (0,118; 0,218)	1,4	0,05
Центральный район	30	0,387 ± 0,022	0,372 (0,283; 0,492)		

**Таблица 2**  
**Содержание йода в моче у детей дошкольного возраста г. Братска**

2012 г.			
Район наблюдения	Количество обследованных детей	Содержание йода в моче, мкг/л	
		Среднее значение ± ошибка	Медиана (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )
<i>пос. Энергетик</i>			
Всего	50	54,5 ± 2,2	56,6 (38,4; 67,4)
Мальчики	22	48,3 ± 2,7	47,5 (35,8; 58,3)
Девочки	28	59,3 ± 3,2	65,0 (42,0; 71,7)
<i>Центральный район</i>			
Всего	48	56,1 ± 2,9	48,7 (39,9; 70,5)
Мальчики	27	61,4 ± 3,6	55,3 (42,2; 74,6)
Девочки	21	49,4 ± 4,6	39,6 (38,0; 63,6)

**Примечание:** \* – по критериям ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) уровень йода в моче ниже 20 мкг/л составляет выраженный (тяжелый) йоддефицит, от 20 до 49 мкг/л – умеренный (среднетяжелый); от 50 до 99 мкг/л – легкий; равный и более 100 мкг/л – йодный дефицит отсутствует.

Таблица 3

Распространенность и тяжесть йодного дефицита у детей дошкольного возраста г. Братска, %

Район проживания	2012 г.			
	Тяжелая степень	Умеренная степень	Легкая степень	Нормальный уровень йодурии
Центральный	–	44,0	56,0	–
пос. Энергетик	–	50,0	50,0	–

массовой профилактики. Так, многие страны, выполняющие программу йодирования соли, резко сократили распространенность дефицита йода во всем мире [8, 10].

Таким образом, сочетанное влияние фтористого загрязнения и дефицита йода является главным фактором проблемы йоддефицитных заболеваний. В связи с этим в условиях избыточного поступления фтора общепринятая методика профилактики йоддефицита требует дополнительного анализа и коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойчук Е.Б., Казакова Л.М., Ровда Ю.И., Трофимов А.Ф. Распространение увеличения щитовидной железы и уровень экскреции йода с мочой у детей г. Кемерово // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 51.
2. Ефимова Н.В., Дорогова В.Б., Журба О.М., Никифорова В.А. Оценка воздействия фтора на детское население Иркутской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – №1. – С. 23–26.
3. Способ фотометрического определения йода в моче: пат. № 2265847 Рос. Федерация: МПК G01N33/52, G01N33/84 / Дорогова В.Б., Кучерявых Е.И., Маторова Н.М., заявитель Дорогова В.Б., Кучерявых Е.И., Маторова Н.М.; патентообладатель Дорогова В.Б., Кучерявых Е.И., Маторова Н.М.
- №2003112518/15, заявл. 28.04.2003; опубл. 10.12.2005, Бюл. 34 – 1 с.
4. Танделов Ю.П. Фтор в системе почва – растение. – 2-е изд., перераб. и доп. под ред. акад. РАСХН В.Г. Минеева. – Красноярск, 2012. – 146 с.
5. Фтор и фториды. Гигиенические критерии состояния окружающей среды 36. – Женева: ВОЗ, 1989. – 114 с.
6. Шалина Т.И., Васильева Л.С., Савченков М.Ф. Морфогенез костей кисти у детей промышленных городов: монография. – Иркутск, 2009. – С. 128.
7. Aquaron R, Delange F, Marchal P. et al. Bioavailability of seaweed iodine in human beings // Noisy-le-grand. – 2002. – № 48 (5). – Р. 563–569.
8. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. – Washington, DC: National Academy Press, 2001. – Р. 7.
9. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations // Altern Med Rev. – 2008. – № 13(2). – Р. 116–127.
10. United Nations Children's Fund & International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization. – 3rd ed. – Geneva, Switzerland: WHO, 2007. – 107 p.

#### Сведения об авторах

**Шин Нина Сергеевна** – аспирант кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ (3952) 24-07-78, e-mail: shin\_ns@mail.ru)

**Савченков Михаил Федосович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заведующий кафедрой общей гигиены ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ (3952) 24-07-78)

**Журба Ольга Михайловна** – кандидат биологических наук, исполняющая обязанности заведующей лаборатории физико-химических методов исследования Ангарского филиала ФГБУ «ВСНЦ ЭЧ» СО РАМН; (665827 Иркутская обл., г. Ангарск, а/я 1170; контактный телефон (3955) 55-40-88; e-mail: labchem99@gmail.com)

**Горева Елена Леонидовна** – главный врач филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» в г. Братске и Братском районе (тел. (3953) 42-94-00, e-mail: sesbra@irmail.ru)

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616. 932 (471)

С.Н. Козлов, В.Б. Николаев, Е.Ю. Марков, Л.Я. Урбанович

### ЗИМОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОТЕАЗ VIBRIO CHOLERAE O1 И O139 СЕРОГРУПП

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)

**Цель.** Зимографический анализ водорастворимых протеаз *V. cholerae* eltor O1 и *V. cholerae* O139 серогрупп. **Материалы и методы.** Бактерии культивировали на казеин-дрожжевом агаре (pH 7,6) при 37 °C в течение одних суток и смывали физиологическим раствором. Бактериальную массу (концентрацией 109 кл./мл) обрабатывали стерильным раствором мочевины в конечной концентрации 4,5 М. После суточной экспозиции и определения стерильности полученного лизата нерастворимый в мочевине материал (клеточные оболочки) удаляли высокоскоростным центрифугированием. Надосадочную жидкость подвергали дialизу, освобождали от нерастворимого в воде осадка центрифугированием и лиофильно высушивали. Протеазную активность определяли в диффузионном тесте в 1% агарозном геле, содержащем 0,5% желатина или 0,5% казеина. Спектр протеаз анализировали субстратным электрофорезом в блоках 8% полиакриламидного геля, импрегнированного в процессе полимеризации желатином или казеином (в конечной концентрации 0,1%). В присутствии додецилсульфата натрия. **Результаты.** После дифференциального центрифугирования мочевинного лизата клеток и диализа в исследуемых экстрактах остаются преимущественно внутриклеточные водорастворимые протеазы. Диффузионные тесты показали, что все препараты исследуемых штаммов холерного вибриона обладают протеазной активностью разной интенсивности. Смена субстрата в диффузионном тесте с желатином на казеин привела к общему уменьшению регистрируемых зон гидролиза, указывая, что казеин расщепляется менее активно в сравнении с желатином. Субстратный электрофорез показал, что белки, составляющие спектр водорастворимых протеаз холерного вибриона, извлекаемых мочевиной, обладают молекулярной массой, варьирующей в пределах от менее 30 кДа до более 120 кДа. Отмечаются штаммовые различия в количественной и качественной характеристике спектров растворимых протеаз. Выявленна зависимость характеристики профиля водорастворимых протеаз от используемого субстрата. При оценке спектров протеаз получено четкое подтверждение, что на гелях, импрегнированных желатином, электрофоретическая подвижность протеаз выше, чем в гелях, содержащих казеин. **Заключение.** Субстратный электрофорез препаратов бесклеточных лизатов холерного вибриона показал наличие нескольких водорастворимых протеаз, количественные и качественные межштаммовые различия, зависимость спектра активных протеаз от используемого субстрата.

**Ключевые слова:** субстратный электрофорез, мочевинные экстракти, протеазы *V. cholerae*, зимография

### ZYMOGRAPHIC ANALYSIS OF WATER-SOLUBLE PROTEASES OF VIBRIO CHOLERAE O1 AND O139 SEROGROUPS

С.Н. Козлов, В.Б. Николаев, Е.Ю. Марков, Л.Я. Урбанович

Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

**Aim.** Zymographic analysis of water-soluble proteases of *Vibrio cholerae* O1 и O139 serogroups. Materials and methods. Bacteria cultivated on a casein-yeast agar (pH 7,6) at 37 °C with during one twenty-four hours and washed off physiologcal solution. Bacterial mass (by the concentration of 109 cell./ml) was treatment by sterile solution of urea in an eventual concentration 4,5 M. After day's display and determination of sterility of got lysate insoluble in urea material (cell walls) was deleted by high-speed centrifugation. Supernatant liquid was exposed to the dialysis, released from insoluble in water sediment centrifugation and freeze dried out. Protease activity was determined in diffusion test in 1% agarose gel, containing 0,5 % gelatin or 0,5 % casein. The spectrum of proteases was analysed by a substrate electrophoresis in the blocks of 8% polyacrylamide gel, impregnated in the process of polymerization gelatin or casein (in an eventual concentration 0,1 %), in presence the dodecylsulphate of sodium. Results. After differential centrifugation of ureal lysate of cells and dialysis there are mainly intracellular water-soluble proteases in the investigated extracts. Diffusion tests showed that all preparations of the investigated strains of *Vibrio cholerae* possessed protease activity of different intensity. Changing of substrate in diffusion test from gelatin to the casein resulted in the general diminishing of the registered areas of hydrolysis, specifying that a casein fissions less actively by comparison to gelatin. Substrate electrophoresis showed that proteins, making the spectrum of water-soluble proteases of *Vibrio cholerae* are extracted by urea, possessed molecular mass, varying within from less than 30 kDa to more than 120 kDa. Strains distinctions are marked in quantitative and high-quality description of spectrums of soluble proteases. Dependence of description of type of water-soluble proteases is educed on used substrate. At the estimation of spectrums of proteases clear confirmation is got, that on gels are impregnated by gelatin electroforetic mobility of proteases is higher, than in gels, containing a casein. Conclusion. Substrate electrophoresis of preparations of cell-free lysates of *Vibrio cholerae* showed the presence of a few water-soluble proteases, quantitative and high-quality interstrain distinctions, dependence of spectrum of active proteases from of used substrate.

**Key words:** substrate electrophoresis, ureal extracts, proteases, *Vibrio cholerae*, zymography

## ВВЕДЕНИЕ

Протеазы, протеиназы или пептидазы, обнаруживаемые у всех живых организмов, гидролизуют пептидные связи в молекулах пептидов и белков, вызывая их полный или частичный гидролиз. У бактерий протеолитические ферменты могут локализоваться в цитоплазме (внутриклеточные), в поверхностных структурах (периплазме, наружной мембране грамотрицательных бактерий, S-слое) или секрецироваться через клеточную оболочку во внешнюю среду (экстракеллюлярные).

В течение долгого времени функции протеаз связывали исключительно с катаболизмом или перевариванием белков с образованием аминокислот, используемых в качестве питательных веществ. Однако в настоящее время установлено, что протеазам, катализирующим специфичный ограниченный протеолиз, присущ более широкий диапазон биологических функций. Согласно современным представлениям протеазы осуществляют посттрансляционную модификацию многих белков, модулируют белок-белковые взаимодействия, участвуют в образовании новых биоактивных молекул, генерировании, преобразовании и усилении молекулярных сигналов [9]. Протеазы многих болезнетворных микроорганизмов инактивируют antimикробные пептиды [13], участвуют в активации системы врожденного иммунитета организма хозяина, проявляют протективную и иммуномодулирующую активность [11, 12, 17]. Кроме того, некоторые из них выступают в качестве факторов вирулентности [7], что используется для разработки специальной, нацеленной на ингибирование этих гидролитических ферментов, терапии инфекционных болезней [18].

О важности протеаз свидетельствует тот факт, что около 1–5 % генома (в зависимости от вида организма) кодирует пептидазы или их гомологи [9, 15]. В частности, у хорошо изученного лабораторного штамма *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 предполагается наличие в протеоме 155 различных протеаз, занесенных в базу данных MEROPS [15], функцию большинства из которых предстоит еще выяснить.

У *Vibrio cholerae* к настоящему времени охарактеризовано всего несколько протеаз. Среди последних гемагглютинин/протеаза, участвующая в активации холерного токсина, адгезии *V. cholerae* к эпителиоцитам тонкого кишечника и распространении инфекции через желудочно-кишечный тракт [16]; локализованная в поверхностных структурах PrtV-протеаза, ответственная за цитотоксический эффект [5]; YaeL-протеаза, связанная с деградацией регулятора вирулентности TcpP [10]. Показано наличие протеаз в наружной мембране [1–4] и культуральных фильтратах *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп [14, 17, 19]. Вместе с тем, остаются недостаточно изученными состав и свойства внутриклеточных протеаз холерного вибриона. Безусловно, дальнейшее изучение свойств и состава протеаз будет способствовать углубленному пониманию механизмов вирулентности и, возможно, обнаружению новых путей взаимодействия холерного вибриона с организмом хозяина. Одним из высокочувствительных

и наглядных способов детекции протеаз является метод диск-электрофореза в полиакриламидном геле, содержащем различные белковые субстраты (чаще всего желатин или казеин), получивший название «зимография» [8]. Зимография считается относительно простым, чувствительным и поддающимся количественному определению методом анализа протеаз в биологических образцах разного происхождения.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Зимографический анализ извлекаемых мочевиной водорастворимых протеаз *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовано 18 штаммов *V. cholerae* eltor O1 серогруппы и 3 штамма *V. cholerae* O139 серогруппы разной эпидемической значимости, полученные из музея живых культур ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора. Первая группа представлена токсигенными (содержащими комплекс генетических детерминант патогенности – ctxAB, tcpA и toxR) штаммами *V. cholerae* eltor O1 (И-563; М-878; И-1263; И-1298; И-1330; И-1332; И-1337; И-1342) и *V. cholerae* O139 (И-11), изолированными от больных холерой и объектов окружающей среды во время вспышек холеры. Во вторую группу вошли нетоксигенные (у которых гены ctxAB, и tcpA не обнаружены) штаммы *V. cholerae* eltor (И-638; И-1299; И-1327; И-1369; И-1407; 2131; 2-01; 129-05-В) и штаммы *V. cholerae* O139 (И-5; И-16), выделенные из поверхностных водоемов в отсутствии эпидситуации по холере. Кроме того, в работу взяты клинические изоляты *V. cholerae* eltor (штаммы 1291 и 1292), выделенные во время вспышки холеры в девяностые годы прошлого столетия в Бразилии, характеризующиеся наличием гена toxR и отсутствием генов ctxAB и tcpA. Бактерии культивировали на казеин-дрожжевом агаре (рН 7,6) при 37 °C в течение одних суток и смывали физиологическим раствором. Бактериальную массу (в концентрации 10<sup>9</sup> кл./мл) обрабатывали стерильным 9 М раствором мочевины в соотношении 1:1. После суточной экспозиции и определения стерильности полученного лизата нерастворимый в мочевине материал (клеточные оболочки) удаляли высокоскоростным центрифугированием. Надсадочную жидкость подвергали диализу против проточной и дистиллированной воды, освобождали от образовавшегося осадка центрифугированием и лиофильно высушивали [3].

Протеазную активность определяли в диффузационном тесте в 1% агарозном геле, содержащем 0,5 % желатина (Serva) или 0,5 % казеина (Sigma), после обработки 20 % раствором трихлоруксусной кислоты по наличию зон просветления вокруг лунок на фоне мутного денатурированного субстрата. Протеазную активность препаратов оценивали в миллиметрах по ширине (от края лунки) зон гидролиза.

Субстратный электрофорез в блоках 8% полиакриламидного геля, импрегнированного в процессе

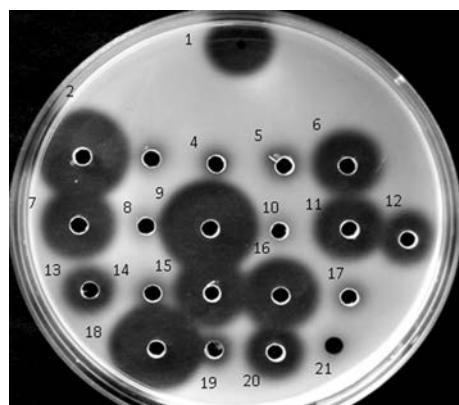
полимеризации желатином или казеином (в конечной концентрации 0,1 %), в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН) проводили по методу C. Heussen и E.B. Dowdle [6]. В качестве маркерных белков использовали смесь № 4 (Serva) и трипсин (Serva). О наличии протеаз в анализируемых образцах судили по появлению на электрофореграммах неокрашенных зон гидролиза на фоне окрашенного амидовым черным 10 В субстратного геля.

Статистическую обработку проводили общепринятыми методами, рассчитывая среднеарифметические величины и их ошибки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве первого этапа идентификации состава и молекулярной массы водорастворимых протеаз холерного вибриона, извлекаемых из бактерий 4,5 М раствором мочевины, использован метод субстратного гель-электрофореза (зимография). Ранее нами было показано, что такая обработка живых микробных клеток холерного вибриона мочевиной позволяет получать ферментативно активные стерильные препараты лизатов холерного вибриона [3]. Диффузионные тесты в агарозе, содержащей желатин, показали, что в высоких концентрациях (> 2 М) мочевина полностью ингибитирует активность извлекаемых протеаз, однако удаление мочевины в процессе диализа приводит к восстановлению их ферментативной активности. После отделения клеточных оболочек ультрацентрифугированием и диализом супернатанта против дистиллированной воды или забуференного физиологического раствора в исследуемых мочевинных экстрактах (МЭ) остаются преимущественно внутриклеточные водорастворимые протеазы.

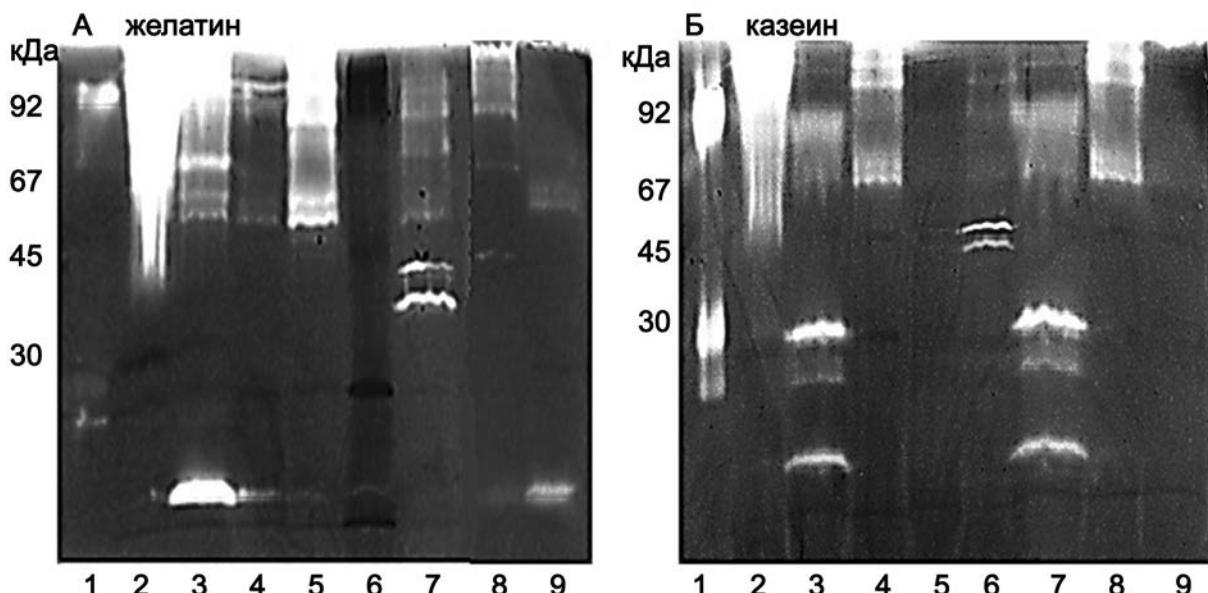
Результат диффузионного теста в содержащих белковый субстрат агарозных гелях показал, что все препараты МЭ исследуемых штаммов холерного вибриона обладают в той или иной степени желатиназной активностью (рис. 1). У токсигенных штаммов максимальным ее уровнем отличались МЭ из штаммов *V. cholerae eltor* O1 серовара Инаба M-878 и *V. cholerae eltor* O1 И-1263, образовывающие зону гидролиза шириной  $8,00 \pm 0,03$  мм, наименьшей активностью среди токсигенных штаммов обладали МЭ из *V. cholerae eltor* O1 И-1337 с зоной гидролиза  $-3,00 \pm 0,04$  мм и *V. cholerae eltor* O1 И-1330 с зоной гидролиза  $-1,00 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,05$ ). Среди МЭ нетоксигенных штаммов более активными оказались препараты из штаммов *V. cholerae eltor* O1 2131 (зона гидролиза  $-6,00 \pm 0,04$  мм), *V. cholerae eltor* O1 129-05-B (зона гидролиза  $-6,00 \pm 0,03$  мм) и *V. cholerae eltor* O1 И-1369 (зона гидролиза  $-5,00 \pm 0,02$  мм), наименьшую протеолитическую активность среди МЭ нетоксигенных штаммов проявил препарат *V. cholerae eltor* O1 2-01 с шириной зоны гидролиза  $2,00 \pm 0,04$  мм ( $p < 0,05$ ). Использование в качестве субстрата вместо желатина казеина привело к общему уменьшению ширины регистрируемых в диффузионном тесте зон гидролиза, указывая тем самым, что протеазы холерного вибриона хуже расщепляют казеин, чем желатин.



**Рис. 1.** Диффузионный тест мочевинных экстрактов (МЭ) холерного вибриона в 1% агарозном геле с использованием в качестве субстрата 0,5% желатина. 1 – трипсин, 2 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 M-878, 3 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1330, 4 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1337, 6 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 2131, 7 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1369, 8 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1332, 9 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1263, 10 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1407, 11 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 129-05-B, 12 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 129-05-B, 13 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 2131, 14 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1337, 15 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 1369, 16 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 129-05-B; 17 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O139 И-16; 18 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 M-878, 19 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1337, 20 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 129-05-B, 21 – контроль растворителя.

Субстратный электрофорез водорастворимых протеаз мочевинных экстрактов холерного вибриона показал, что молекулярная масса полипептидов с протеолитической активностью у разных штаммов варьирует в широких пределах от 30 до 120 кДа. В ряде случаев были обнаружены полипептиды с молекулярными массами менее и более указанных величин (рис. 2), точное определение размеров которых в указанных условиях проведения ДСН-электрофореза оказалось затруднительным. Препараты МЭ разных штаммов холерного вибриона отличаются по количеству и интенсивности зон гидролиза субстрата на электрофореграммах. При использовании в качестве субстрата желатина (рис. 2A) у препаратов МЭ из токсигенного штамма *V. cholerae eltor* M-878, клинического нетоксигенного штамма *V. cholerae eltor* 1291 и нетоксигенного штамма *V. cholerae eltor* И-1369 на зимограмме обнаружено 6 водорастворимых протеаз, у препарата МЭ из нетоксигенных штаммов *V. cholerae eltor* 129-05-B и *V. cholerae* O139 И-16 – 7, у препарата МЭ из нетоксигенных штаммов *V. cholerae eltor* 2131 и *V. cholerae eltor* 2-01 – 8 и 4, соответственно.

Спектр водорастворимых протеаз, выявляемых на зимограммах, в большинстве случаев зависел от применяемого субстрата. При использовании в качестве субстрата желатина зоны гидролиза были более выраженным в сравнении с казеиновым субстратом. При замене субстрата на казеин в полиакриламидном геле в некоторых случаях изменялось количество протеаз, либо их электрофоретическая подвижность (рис. 2A и Б, трек 3). Кроме того, установлено, что в



**Рис. 2.** Субстратный диск-электрофорез мочевинных экстрактов (МЭ) с использованием в качестве субстрата: **А** – желатин, **Б** – казеин. **А:** 1 – трипсин, 2 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 M-878, 3 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 1291, 4 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 129-05-B, 5 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1369, 6 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1369, обработанный β-меркаптоэтанолом, 7 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 2131, 8 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O139 И-16, 9 – МЭ *V. cholerae eltor* O1 2-01. **Б:** 1 – трипсин, 2 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 M-878, 3 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 1291, 4 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1369, 5 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O139 И-16, 6 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 2131, 7 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 1291, 8 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O1 И-1369, 9 – препарат МЭ *V. cholerae eltor* O139 И-16.

гелях, импрегнированных желатином, электрофоретическая подвижность протеаз выше, чем в гелях, содержащих казеин.

При обработке препарата МЭ, приготовленного из штамма *V. cholerae eltor* O1 И-1369 (ctx-), редуцирующим агентом β-меркаптоэтанолом происходит изменение полипептидного спектра и уменьшение количества активных протеаз (рис. 2 А треки 5, 6).

Таким образом, использование зимографической техники позволяет разделять и визуализировать водорастворимые протеазы холерного вибриона на электрофорограммах в соответствии с их молекулярными массами и сродством к белковым субстратам. После электрофоретического разделения (в денатурирующих (в присутствии ДСН) и в невосстановливающих (без β-меркаптоэтанола) условиях) и удаления ДСН с помощью ТритонаХ-100, последующей инкубации в буфере, содержащем  $\text{CaCl}_2$ , протеазы частично ренатурируют, гидролизуют субстрат, что приводит к образованию неокрашенных зон на фоне окрашенного белковыми красителями полиакриламидного геля. Одним из положительных моментов данного способа является отделение протеаз от их ингибиторов в случае их присутствия в анализируемых образцах. Тем не менее, при образовании мультимерных комплексов в отсутствии восстановливающих агентов возможны затруднения, как в определении количества активных протеаз, так и их молекулярных масс.

Необходимо отметить, что зимография нашла широкое применение для анализа состава протеаз различных организмов. Однако эта техника довольно редко используется для изучения протеаз холерного вибриона. Тем не менее, с помощью желатиновой зимографии

у различных штаммов *V. cholerae* было обнаружено несколько протеаз в культуральных бесклеточных супернатантах [14, 19] и наружной мемbrane [4], но пока без их идентификации, хотя субстратный электрофорез позволяет проводить дальнейшую характеристику выявляемых протеаз посредством реэлектрофореза и пептидного картирования индивидуальных зон гидролиза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субстратный электрофорез препаратов бесклеточных мочевинных экстрактов холерного вибриона показал наличие нескольких водорастворимых протеаз, выявил количественные и качественные различия в составе протеаз у разных штаммов, а также зависимость спектра активных протеаз от используемого субстрата. Препараторы мочевинных экстрактов обладают большей протеолитической активностью в сравнении с ранее изученными препаратами наружных мембран холерного вибриона [4] и отличаются более сложным протеазным спектром, что, вероятно, связано с их большей метаболической активностью. Описанная методика обработки микробной массы мочевиной позволяет получать высокоактивные препараты водорастворимых ферментов, пригодные для дальнейшего фракционирования и изучения протеаз, в том числе их связи с вирулентностью холерного вибриона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Наружные мембранны холерного вибриона как потенциальный компонент химической вакцины / Е.Ю. Марков [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1995. – № 2. – С. 86–89.

2. Плазминоген-активирующая способность холерного вибриона и участие мембранных белка OmpT в этом процессе / Е.С. Шипко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 4. – С. 17–19.
3. Получение высокоиммуногенного препарата наружных мембран *Vibrio cholerae eltor* / Е.Ю. Марков [и др.] // Журн. инфекционной патологии. – 1998. – Т. 5, № 4. – С. 42–48.
4. Протеазный спектр наружных мембран *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп / В.Б. Николаев [и др.] // Журн. инфекционной патологии. – 2009. – Т. 16, № 3. – С. 41–44.
5. A *Vibrio cholerae* protease needed for killing of *Caenorhabditis elegans* has a role in protection from natural predator grazing / K. Vaitkevicius [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, N 24. – P. 9280–9285.
6. Heussen C., Dowdle E.B. Electrophoretic analysis of plasminogen activators in polyacrylamide gels containing sodium dodecyl sulfate and copolymerized substrates // Anal. Biochem. – 1980. – Vol. 102, N 1. – P. 196–202.
7. Ingmer H., Brøndsted L. Proteases in bacterial pathogenesis // Res. Microbiol. – 2009. – Vol. 160, N 9. – P. 704–710.
8. Lantz M. S., Ciborowski P. Zymographic techniques for detection and characterization of microbial proteases // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 235. – P. 563–594.
9. López-Otin C., Bond J.S. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, N 45. – P. 30433–30437.
10. Matson J., DiRita V.J. Degradation of the membrane-localized virulence activator TcpP by the YaeL protease in *Vibrio cholerae* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, N 45. – P. 16403–16408.
11. Nelson D.C., Garbe J., Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* – a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins // Biochem. – 2011. – Vol. 392, N 12. – P. 1077–1088.
12. Potempa J., Pike R. Corruption of innate immunity by bacterial proteases // J. Innate Immun. – 2009. – Vol. 1, N 2. – P. 70–87.
13. Proteinases of common pathogenic bacteria degrade and inactivate the antibacterial peptide LL-37 / A. Schmidchen, I. M. Frick, E. Andersson [et al.] // Mol. Microbiol. – 2002. – Vol. 46, N 1. – P. 157–168.
14. Quorum-sensing regulators control virulence gene expression in *Vibrio cholerae* / J. Zhu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, N 5. – P. 3129–3134.
15. Rawlings N.D., Barrett A.J., Bateman A. MEROPS: the peptidase database // Nucl. Acids Res. – 2010. – Vol. 38, Database issue. – P. D227–D233.
16. Shinoda S. Proteases produced by *Vibrio cholerae* and other pathogenic vibrios: pathogenic roles and expression // Epidemiological and Molecular Aspects on Cholera / Eds. T. Ramamurthy, S.K. Bhattacharya. – New York : Springer, 2011. – P. 245–258.
17. Stewart-Tull D.E., Bleakley C.R., Galloway T.S. Characteristics of *Vibrio cholerae* proteinases: potential, candidate vaccine antigens // Vaccine. – 2004. – Vol. 22, N 23–24. – P. 3026–3034.
18. Turk B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects // Nat. Rev. Drug. Discov. – 2006. – Vol. 5, N 9. – P. 785–789.
19. Vance R.E., Zhu J., Mekalanos J.J. A constitutively active variant of the quorum-sensing regulator LuxO affects protease production and biofilm formation in *Vibrio cholerae* // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, N 5. – P. 2571–2576.

#### Сведения об авторах

**Козлов Станислав Николаевич** – младший научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8(3952) 22-01-38; сот. тел.: 89834022839; e-mail: ejimei@mail.ru)

**Николаев Валерий Борисович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Марков Евгений Юрьевич** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, заведующий биохимическим отделом ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

**Урбанович Людмила Яковлевна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

А.А. Лат<sup>1</sup>, О.Б. Огарков<sup>1</sup>, С.Н. Жданова<sup>1</sup>, А.Н. Зарбуев<sup>2</sup>, Л.С. Унтанова<sup>2</sup>, М.В. Бадлеева<sup>3</sup>,  
Б.Д. Занаева<sup>1</sup>, О.Ц. Цыдырова<sup>1</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ОСНОВНЫХ ГЕНОТИПОВ *MYCOSAFTERIUM TUBERCULOSIS* ПО 24 ЛОКУСАМ MIRU-VNTR

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр проблем семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой (Иркутск)

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

С помощью MIRU-VNTR типирования по 24 локусам и делеционного анализа по RD105 и RD207 среди тридцати одного изолята выявлены основные генотипы *M. tuberculosis* в Бурятии. Штаммы семейства Beijing составили 67,4 % и имели разнообразные профили с превалированием в выборке (22,6 %) двух современных эпидемически значимых субтипов Beijing MIT17 и MIT16. Обнаружены штаммы Beijing MIT 642, которые отличались числом повторов в вариабельных локусах, что может отражать более давнюю циркуляцию этих субтипов без формирования у них свойств эпидемически распространяющихся штаммов в современной популяции или имевших эпидемическое значение в прошлом. Так же проявилась неоднородность в ряде локусов среди штаммов, отнесенных к группе LAM, T и X, требующая дополнительных исследований. Целью настоящей работы было выявление современных эпидемически значимых генотипов возбудителя туберкулеза, а так же генотипов, имевших эпидемическое значение в прошлом на примере региона с высокими уровнями распространенности туберкулеза – республики Бурятия.

**Ключевые слова:** молекулярная эпидемиология, туберкулез, пандемический генотип *M. tuberculosis*, реконструкция истории эпидемий, филогения

## INVESTIGATION PHYLOGENETIC RELATIONSHIPS MAJOR GENOTYPES *MYCOSAFTERIUM TUBERCULOSIS* BY MIRU-VNTR-24 GENOTYPING

А.А. Лат<sup>1</sup>, О.Б. Огарков<sup>1</sup>, С.Н. Жданова<sup>1</sup>, А.Н. Зарбуев<sup>2</sup>, Л.С. Унтанова<sup>2</sup>,  
М.В. Бадлеева<sup>3</sup>, Б.Д. Занаева<sup>1</sup>, О.Ц. Цыдырова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

<sup>2</sup> Republican Clinical TB Dispensary, Irkutsk

<sup>3</sup> Buryatian State University, Ulan-Ude

Thirty-one isolates of *M. tuberculosis* was identified in Buryatia by MIRU-VNTR-24 typing and deletion analysis by RD105 and RD207. Beijing family strains accounted for 67,4 % and had a variety of profiles with a prevalence (22,6 %) of two modern epidemic subtype Beijing MIT17 and MIT16. Strains Beijing MIT 642 differed in the number of repeats of the variable loci, it may reflect a longer circulation of these subtypes without shaping their properties of epidemic circulating strains in modern populations, or they had epidemic importance in the past. It is also apparent heterogeneity in the number of loci among strains according to group LAM, T and X, which requires additional research. The aim of this work was to determine the current epidemiologically important genotypes of *Mycobacterium tuberculosis*, as well as the genotypes had an epidemic importance in the past as an example of the region with a high prevalence of tuberculosis – the Republic of Buryatia.

**Key words:** molecular epidemiology of tuberculosis, pandemic genotype *M. tuberculosis*, reconstruction of the history epidemic, phylogeny

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 12-04-31475 «Исследование филогенетических взаимоотношений основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* по 24 локусам MIRU-VNTR для реконструкции истории эпидемии туберкулеза в прошлом и настоящем на территории Якутии, Бурятии и Иркутской области».

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большее признание и практическое применение находят результаты работ, посвященных изучению разнообразия, которое существует среди клинических изолятов МБТ. Новые и совершенствующиеся молекулярные методы позволяют осуществлять пространственно-временной мониторинг за циркулирующими клонами микобактерий туберкулеза. Продемонстрированы ассоциации определенных генетических вариантов микобактерий

туберкулеза в России с их патогенными свойствами. Наиболее подробно охарактеризовано семейство штаммов генотипа Пекин. На сегодняшний день популяция штаммов микобактерий туберкулеза, циркулирующих в России, была описана рядом методов. Однако использование различных методик в аналогичных исследованиях делает трудным сопоставимость их выводов. Тем не менее, поддается анализу информация, полученная на основании IS6110-RFLP, 12-ти и 24-MIRU-VNTR типирования и сполиготипирования во многих регионах России и в соседствующих с ней странах. Большинство исследований проведены на обширной территории северо-запада России: Санкт-Петербург [13], Карелия [11], Архангельск [15], Мурманск [5], Псков [12]. Также мониторинговые исследования проводились в Сибири – в Новосибирской [16], Свердловской [8], Иркутской областях [2] и республиках Саха (Якутия) и Бурятия [3].

Среди ПЦР-подходов, разработанных для определения микобактерий туберкулеза, MIRU-VNTR типирование является мировым стандартом, рекомендованным ВОЗ [18]. Этот метод с высокой пропускной способностью анализа клинических изолятов [14] в настоящее время широко используется, в том числе заложен в программу универсальных систем генотипирования в США [4]. Недавно оптимизированная 15 до 24-локусов MIRU-VNTR-схема была предложена для международной стандартизации [14]. С помощью 24-локусного MIRU-VNTR типирования может быть достигнута высокая степень дискриминации эпидемических штаммов, особенно для таких однородных групп как генетическое семейство Beijing [17].

На основании вышеизложенного, актуальным является изучение распространенности различных генотипов МБТ с целью расшифровки влияния полиморфизма штаммов на течение эпидемического процесса туберкулеза, установление истории инфекции и прогноза ее развития. В настоящее время такого рода исследования, безусловно, могут существенным образом улучшить диагностику туберкулеза и будут иметь прогностическое значение на исход заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включена выборка из 31 случайно отобранного штамма МБТ, которые выделены от больных с различными формами легочного туберкулеза, находившихся на лечении в специализированном стационаре Республики Бурятия в январе–декабре 2012 гг. ДНК собранных нами изолятов выделяли, генотипировали по 24 локусам MIRU-VNTR и регионам делеций RD 105 и RD207 и идентифицировали как описано ранее [1, 2]. Статистическую обработку данных проводили в редакторе электронных таблиц MS Excel 7.0 и пакете статистических программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Значимость различий между параметрами оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОСВЯЖДЕНИЕ

Мы использовали делеционный анализ на наличие делеции в RD105 вместо сполиготипирования и обнаружили, что 21 из 31 изолятов (67,4 %) принадлежали семейству Beijing, а 10 (32,6 %) отнесены к другим семействам. Следует также отметить, что RD105 маркер служит для идентификации Восточно-Азиатской линии штаммов, которая включает две сублинии, в том числе штаммы семейства сполиготипов Beijing [10]. В дополнение к делеции в RD105, классические штаммы W/Beijing также имеют уникальную делецию в RD207, приводящую к потере спайсеров 1–34, что характерно именно для этого семейства сполиготипов [9]. Все исследуемые нами штаммы с делецией RD105 имели также делецию и RD 207.

Использование открытой базы данных SITVIT для идентификации генетических семейств по 12 локусам MIRU-VNTR позволило присвоить международные идентификационные номера (MIT) двадцати одному штамму (15 из 21 штаммов семейства

Beijing и 6 из 10 других семейств). Частота наиболее распространенных подтипов Beijing MIT17 и MIT16, циркулирующих на территории России, составила для Beijing MIT17 – 12,9 % (4/31) и MIT16 – 9,7 % (3/31) от общей выборки штаммов. Эти два подтипа составили суммарно 22,6 % (7/31), что является нехарактерным для структуры популяции МБТ генотипа Beijing, циркулирующих на территории России [5, 11–13, 15, 16]. Это вызвано присутствием в выборке штаммов Beijing MIT642 в 12,9 % (4/31) случаев, Beijing MIT137 – в 6,5 % (2/31), Beijing MIT245 и MIT82 – по 3,2 % (1/31), которые в более крупных исследованиях Бурятии области имели меньшее представительство [2]. Также были описаны уникальные профили MIRU-VNTR клинических штаммов МБТ с делецией в RD105/207, не имевшихся в базе данных SITVIT (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo/outilsConsultation.jsp>), но ранее описанных на изучаемой территории [3]. Кроме представителей семейства Beijing были обнаружены два изолята, относящиеся к семейству LAM (MIT326), по одному штамму семейства Ural (MIT647), T1(MIT15) и T2 (MIT325).

С помощью MIRU-VNTR генотипирования на 24 локуса тридцати одного изолята были обнаружены 26 различных VNTR профилей. Число копий каждого локуса варьировало от 1 до 10. Профили были сгруппированы путем построения NJ-treee (Онлайн-инструменты MIRUVNTRplus базы данных (<http://www.miru-vntrplus.org/MIRU/index.faces>)) в четыре основных кластера на основе филогенетической кластеризации и генотипических характеристик. Кластер, принадлежащий семейству Beijing, имел изоляты с идентичными профилями только среди Beijing MIT17. Один штамм Beijing MIT17 отличался дополнительным повтором в Mtub21. Аналогичная вариация в одном локусе (Mtub21 или Mtub04) была выявлена и для Beijing MIT16. Выявленный факт наличия только одного мутационного события у вышеописанных штаммов может характеризовать их как эпидемический вариант МБТ, передающийся активно в популяции. Эти штаммы могут быть эпидемиологически связаны недавними заражениями из популяционного резервуара инфекции, несмотря на отсутствие контактов в отдельных очагах. Вместе с тем можно переоценить принадлежность этой группы штаммов к эпидемиологически связанной цепи случаев ТБ. Для разрешения этого вопроса на следующем этапе исследования мы в дальнейшем оценим антибиотикорезистентность изолятов с профилями Beijing MIT17 и Beijing MIT16, полученных от впервые выявленных больных ТБ.

Четыре (12,9 %) штамма Beijing MIT642 и два (6,5 %) штамма Beijing MIT137 проявили неоднородность в целом ряде локусов. Штаммы Beijing MIT642 отличались числом повторов в Qub26, Mtub04, ETR C, Mtub21 и Qub4156c локусах. Этот профиль впервые был получен согласно базе SITVIT из Японии [8] и описан среди штаммов из Тайваня [7].

Подобным образом ситуация сложилась с пятью изолятами, отнесенными к семейству LAM, составляющими другой кластер. Два изолята LAM (MIT326),

имеющие идентичные профили, находились в группе со штаммами LAM-подобными, для которых MIT определен как Orphan (в базе SITVIT представлен только один штамм с такими характеристиками) (нами обозначен как LAM-Orphan). Профиль одного штамма в базе SITVIT не был представлен, но согласно сходству и кластеризации со штаммами семейства LAM был обозначен как Orphan LAM-Like.

Особого внимания заслуживают два штамма, отнесенные к семействам T: изолят T2 (MIT325) по сходству профиля отнесен к кластеру LAM, изолят T1 (MIT15) – кластеру Cameroon. Но для уточнения принадлежности изолятов с выявленным профилем потребуется дополнительное исследование на наличие специфических для LAM маркеров [10] для исключения гомоплазии. Изолят X (MIT36), отнесенный к кластеру Beijing, не имел специфических делеций RD 105/207, поэтому его сходство профиля с представителями группы носит характер гомоплазии. Как видно из представленного описания, для ряда штаммов идентификация штаммов потребовала комплексного использования баз данных (SITVIT и MIRU-VNTRplus), результатов делекционного анализа и рассмотрения подробностей филогенетического дерева.

Таким образом, изучение генетического разнообразия популяции возбудителя туберкулеза по 24 локусам MIRU-VNTR позволило выявить эпидемически значимые генотипы данного микроорганизма. Широко распространенные в России штаммы семейства Beijing, на изучаемой территории характеризуются разнообразными профилями с превалированием двух субтипов, имеющими клonalное распространение. Это субтипы Beijing MIT17 и Beijing MIT16, с которыми связывают основные проявления современной пандемии туберкулеза в России [12]. Также обнаружены штаммы субтипа Beijing MIT642, которые отличались числом повторов в вариабельных локусах (Qub 26, Mtub04, ETR C, Mtub21 и Qub 4156c), что может отражать более давнюю циркуляцию этих субтипов Beijing без формирования у них свойств эпидемически распространяющихся штаммов. Обнаружение вариационного ряда субтипов Beijing, в том числе MIT642, послужит одним из направлений дальнейшего установления пути распространения эпидемически значимых генотипов *M. tuberculosis* (в первую очередь генотипа Beijing) из стран Восточной Азии в Россию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Молекулярное типирование штаммов микобактерий туберкулеза в Иркутской области (Восточная Сибирь) в 2000–2005 гг. / О.Б. Огарков [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – № 2. – С. 33–38.
2. Полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в пенитенциарной системе Бурятии: высокая распространенность генотипа пекин / О.Б. Огарков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – № 6. – С. 54–57.
3. Характеристика лекарственно устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с помощью молекулярно-генетических методов / С.Н. Жданова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – № 6. – С. 228–230.
4. Evaluation of a two-step approach for large-scale, prospective genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the United States / L. Cowan [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2005. – № 43. – P. 688–695.
5. Extremely high prevalence of multidrug resistant tuberculosis in Murmansk, Russia: a population-based study / J. Ma'kinen [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – № 30 – P. 1119–1126.
6. Genetic analysis of *mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Ural region, Russian Federation, by MIRU-VNTR genotyping / S.Y. Kovalev [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – № 9. – P. 746–752.
7. Genetic Diversity of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Family Based on SNP and VNTR Typing Profiles in Asian Countries / Y.-Y. Chen [et al.] // PLoS ONE 7(7):e39792. doi:10.1371/journal.pone.0039792.
8. Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-locivariable-number tandem repeat typing method on *Mycobacterium tuberculosis* strains predominated by the Beijing family / T. Iwamoto [et al.] // FEMS Microbiol Lett. – 2007. – № 270. – P. 67–74.
9. Large Sequence Polymorphisms Classify *Mycobacterium tuberculosis* Strains with Ancestral Spoligotyping Patterns / L. Flores [et al.] // J. Of Clin. Microbiol. – 2007. – № 45. – P. 3393–3395.
10. Major *Mycobacterium tuberculosis* Lineages Associate with Patient Country of Origin / M. Reed [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2009. – № 47. – P. 1119–1128.
11. Markelov Y., Narvskaya O. Circulation of multidrug-resistant tuberculosis pathogen strains in the Republic of Karelia // Tuberk. Bolezn. Legk. – 2010. – № 2. – P. 54–56.
12. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU-Latvian border region / I. Mokrousov [et al.] // PLoS One. 2012;7(7):e41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318.
13. Narvskaya O., Mokrousov I., Otten T., Vishnevsky B. Molecular markers: application for studies of *Mycobacterium tuberculosis* population in Russia / Read M.M., editor. Trends in DNA fingerprinting research // Nova Science Publishers. – 2005. – №7. – P. 111–125.
14. Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* / P. Supply [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2006. – № 44. – P. 498–510.
15. Spread of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing genotype in the Archangel Oblast, Russia / O.S. Toungoussova [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2002. – № 40. – P. 1930–1937.
16. The genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* and an assessment of risk factors of tuberculosis spread in Russia's Siberian region by molecular epidemiological methods / O.V. Norkina [et al.] // Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol. – 2003. – № 3. – P. 9–18.
17. Velji P., Nikolayevskyy V., Brown T., Drobniowski F. Discriminatory ability of hypervariable variable number

tandem repeat loci in population-based analysis of *Mycobacterium tuberculosis* strains, London, UK // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – № 15. – P. 1609–1616.

18. World Health Organization, Annual Meeting of the European Network for TB Surveillance in Europe, Dubrovnik, Croatia 25–26 May: Tech. rep.: WHO. – 2009.

**Сведения об авторах**

**Лац Анна Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ИЭМ ФГБУ «Научного центра проблем семьи СО РАМН» (664025, Иркутск, К. Маркса, 3, тел. (3952) 333425, e-mail: hh0413@yahoo.ru)

**Огарков Олег Борисович** – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией эпидемиологически и социально значимых инфекций ИЭМ ФГБУ «Научного центра проблем семьи СО РАМН»

**Жданова Светлана Николаевна** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ИЭМ ФГБУ «Научного центра проблем семьи СО РАМН»

**Зарбуев Антон Найданович** – кандидат медицинских наук, главный врач Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер им. Г.Д. Дугаровой

**Унтанова Лариса Семеновна** – кандидат медицинских наук, заведующий организационно-методическим отделом Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г.Д. Дугаровой

**Бадлеева Мария Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, Бурятский государственный университет

**Занаева Баярма Дугдановна** – лаборант, сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ИЭМ ФГБУ «Научного центра проблем семьи СО РАМН»

**Цыдылова Ольга Цыренжаповна** – лаборант, сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ИЭМ ФГБУ «Научного центра проблем семьи СО РАМН», (664025, Иркутск, Карла Маркса, 3)

М.Л. Лебедь<sup>1</sup>, М.Г. Кирпиченко<sup>1</sup>, С.Н. Бочаров<sup>1,2</sup>, В.В. Гуманенко<sup>2</sup>

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЛЕРАНТНОЙ (ПАССИВНОЙ) АДАПТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЫ

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Минздрава РФ (Иркутск)

В двух группах лабораторных животных воспроизвели модель множественной скелетной травмы. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. В эксперименте введение дексаметазона и адреналина в первые сутки после множественной скелетной травмы препятствовало снижению интенсивности обменных процессов, о чем свидетельствовали близкие к начальным значения потребления кислорода и выделения углекислого газа. Однако уже к третьим суткам наблюдалось у кроликов, получавших и не получавших адреналин и дексаметазон, активность метаболизма не отличалась. При этом получавшие адреналин и дексаметазон лабораторные животные оказались в более тяжелой клинической ситуации. Следствием сохранения «нормальной» интенсивности обменных процессов у кроликов в ближайший период после травмы стало резкое снижение выживаемости с 45,5 до 7,7 %.

**Ключевые слова:** множественная скелетная травма, толерантность, летальность, адреналин, дексаметазон

## THE EFFICIENCY OF TOLERANT (PASSIVE) ADAPTATION UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL POLYTRAUMA

М.Л. Lebed<sup>1</sup>, М.Г. Kirpichenko<sup>1</sup>, С.Н. Bocharov<sup>1,2</sup>, В.В. Gumanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk  
<sup>2</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The model of multiple skeletal injuries was reproduced in two groups. 22 animals of the 1st group had stabilization of the right forearm bones and left shin with spoke external fixation device of 2 subsystems with followed osteotomy of the bones of respective segment in the middle third under general anesthesia. During the experiment the injection of dexamethasone and adrenaline during the first twenty-four hours after multiple skeletal injuries prevented the reduce the intensity of the metabolic processes, that was proved by close to initial values of oxygen consumption and carbon dioxide emissions. But to the third day there was no any difference in the metabolic activity in rabbits having and not having adrenaline and dexamethasone. The animals had adrenaline and dexamethasone turned to be in more severe clinical situation. As a result of «normal» intensity of metabolic processes in rabbits during the near time period after trauma there was decrease of survival from 45,5 % to 7,7 %.

**Key words:** multiple skeletal injuries, tolerance, mortality, adrenaline, dexamethasone

### ВВЕДЕНИЕ

Опубликованные ранее результаты исследования [4] свидетельствуют о том, что у лабораторных животных, кроликов породы Шиншилла, в условиях множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения реализовывалась адаптационная стратегия толерантности (синонимы: гибернация, гипобиоз, гипометаболизм, пассивная адаптация), характеризующаяся снижением интенсивности обменных процессов.

Очевидно, что выбор стратегии адаптации у кроликов экспериментальной группы стал результатом сложного взаимодействия генетически детерминированной реакции на тяжелую травму и «благоприятного» внешнего воздействия в виде общей анестезии во время операции (момент получения травмы) и послеоперационного лечения. Тем не менее, каков бы ни был тонкий механизм формирования адаптации, изученная экспериментальная модель продемонстрировала возможность и позволила оценить эффективность адаптационной стратегии толерантности у незимнеспящих млекопитающих в условиях тяжелой травмы.

Решению вопроса о предпочтительности одной из двух стратегий адаптации у кроликов в условиях политравмы посвящено настоящее исследование.

Чтобы оценить эффективность толерантной адаптации лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы, была сформирована экспериментальная группа, в которой кроликам в условиях множественной скелетной травмы дополнительно назначали препараты, противодействующие адаптации по толерантному (пассивному) типу и способствующие формированию адаптации по резистентному (активному) типу – дексаметазон и адреналин в стандартной дозировке.

При анализе результатов исследования приоритет мы отдавали показателям результата перед показателями процесса. Причиной тому стал жизнеугрожающий характер течения травматической болезни у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы. Важнейшей целью адаптации у кроликов в этих условиях было сохранение жизни. Соответственно, важнейшим критерием при оценке эффективности адаптации животных двух групп стала выживаемость.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – лабораторные животные, кролики породы Шиншилла. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии НЦРВХ СО РАМН, были одобрены этическим комитетом НЦРВХ СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В двух группах лабораторных животных воспроизводили модель множественной скелетной травмы. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2-х подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгина в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузционную терапию раствором глюкозы 5 % в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. У 13 кроликов группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы № 2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. До операции, а также в первые, третьи и седьмые сутки после операции всем животным определяли три показателя, характеризующие активность метаболизма: потребление кислорода, выделение углекислого газа и ректальную температуру. Показатели газообмена определяли при температуре комфорта 18–20 °C, спустя 14–16 часов после последнего приема пищи, при исключении резких необычных раздражителей в герметичной камере с помощью газоанализаторов (Oldham OX-2000 и C-2000). Затем, уже вне камеры, определяли ректальную температуру тела электронным термометром. Выводы о реализации одной из двух стратегий адаптации делали на основе комплексного анализа показателей, характеризующих активность метabolизма [3].

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни) и сравнения кривых выживаемости (логранговый критерий). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентиелей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью дополнительной адаптационной терапии в составе адреналина и дексаметазона у кроликов группы № 2 была коррекция посттравматического гипобиоза. Усиливая влияние гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковой и симпатоадреналовой системы, мы стремились воспроизвести у лабораторных животных адаптационную стратегию резистентности либо, по крайней мере, уменьшить выраженность метаболических сдвигов, характерных для толерантной адаптации. В то же время, было важным избежать введения избыточных доз дексаметазона и адреналина, поскольку побочные эффекты препаратов хорошо известны и потенциально опасны для жизни [2]. Поэтому были использованы средние рекомендованные для лабораторных животных дозы медикаментов.

Результаты сопоставления показателей, характеризующих активность метаболизма у лабораторных животных в группах № 1 и № 2, представлены на рисунках 1, 2, а также в таблице 1. У кроликов группы № 2 в первые сутки после множественной скелетной травмы показатель потребления кислорода составил 0 (-4; 7) %, что свидетельствовало о сохранении активности метаболизма приблизительно на исходном уровне. Статистический анализ выявил значимое отличие от аналогичного показателя в группе № 1 ( $p = 0,004$ ). Однако уже на трети сутки после травмы потребление кислорода у кроликов группы № 2 несмотря на продолжение введения адреналина и дексаметазона снизилось до -13 (-19; -1) % и статистически достоверно ( $p = 0,98$ ) сравнялось с показателем группы № 1.

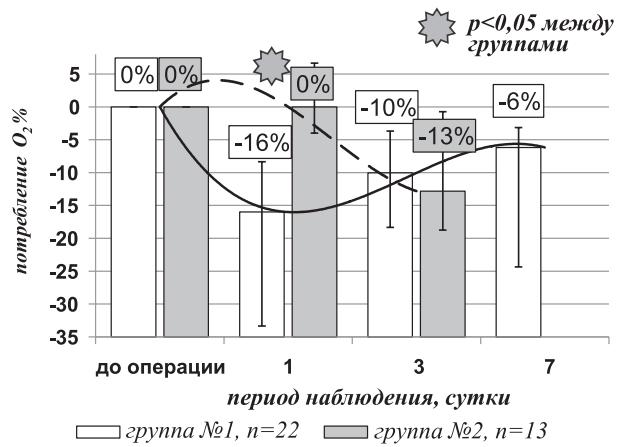


Рис. 1. Потребление кислорода в группах № 1 и № 2.

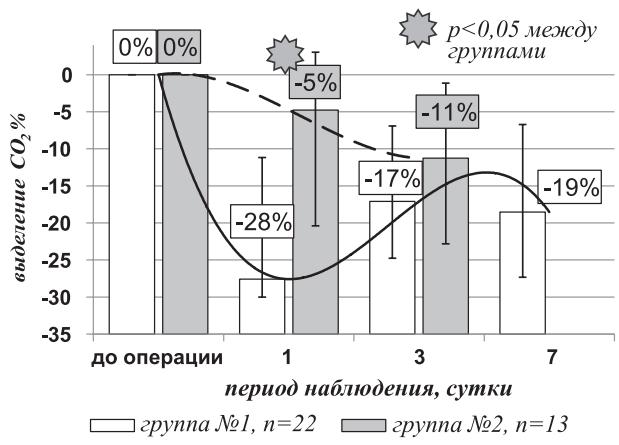


Рис. 2. Выделение углекислого газа в группах № 1 и № 2.

Таблица 1

Динамика ректальной температуры лабораторных животных группы № 1 и № 2, Me (P25; P75)

Группы	Ректальная температура, °C			
	до операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки
Группа № 1, n = 22	39,3 (39,1; 39,4)	38,0 (37,4; 38,6)	39,0 (37,9; 39,2)	39,2 (37,8; 39,5)
Группа № 2, n = 13	39,2 (38,7; 39,8)	38,4 (38,1; 38,7)	38,6 (38,4; 38,6)	38,9
p между группами	0,837	0,295	0,346	–

На динамику показателя выделения углекислого газа у кроликов группы № 2, в целом аналогичную изменениям показателя потребления кислорода, повлияла посттравматическая перестройка обменных процессов, характеризующаяся более активным использованием эндогенных белков и жиров для получения энергии [1], и, соответственно, снижением дыхательного коэффициента. В первые сутки после травмы показатель выделения углекислого газа у кроликов группы № 2 составил -5 (-20; 3) % и был достоверно выше такового показателя в группе № 2 ( $p = 0,038$ ). На третьи сутки послеоперационного наблюдения показатели выделения углекислого газа в экспериментальных группах сблизились, а межгрупповые отличия утратили статистическую значимость.

Мы не выявили статистически достоверных отличий при сравнении показателей ректальной температуры в группах № 1 и № 2 ни на одном из этапов исследования, хотя общая для показателей активности метаболизма тенденция все-таки прослеживалась. Причиной диссонанса показателей, характеризующих интенсивность обменных процессов, вероятно, является неодинаковая чувствительность трех использованных нами показателей к различным вариантам внешнего воздействия.

Таким образом, введение дексаметазона и адреналина позволило в первые сутки после множественной скелетной травмы сохранить интенсивность обменных процессов у кроликов группы № 2 на исходном уровне, о чем свидетельствовали близкие к начальным значения двух из трех показателей активности метаболизма. Однако уже к третьим суткам послеоперационного наблюдения у кроликов, получавших и не получавших адаптационную терапию, активность метаболизма не отличалась. При этом получавшие адреналин и дексаметазон лабораторные животные оказались в более тяжелой клинической ситуации. Следствием проведения адаптационной терапии, направленной на сохранение нормальной интенсивности обменных процессов у кроликов группы № 2 в ближайший период после травмы, стало резкое снижение выживаемости.

Сравнительная динамика послеоперационной выживаемости у кроликов в группах № 1 и № 2 представлена на рисунке 3.

В группе № 2 в течение недели после травмы умерло 12 лабораторных животных из 13. Выживаемость за период послеоперационного наблюдения составила 7,7 % при 95% доверительном интер-

вале 0–22,2 %. Отсутствие пересечения графиков выживаемости позволило сделать предположение о постоянном отношении смертности в рассмотренных группах и использовать для сравнения выживаемости логранговый критерий с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистический анализ выявил достоверное отличие показателей выживаемости в группах № 1 и № 2 ( $p = 0,001$ ).

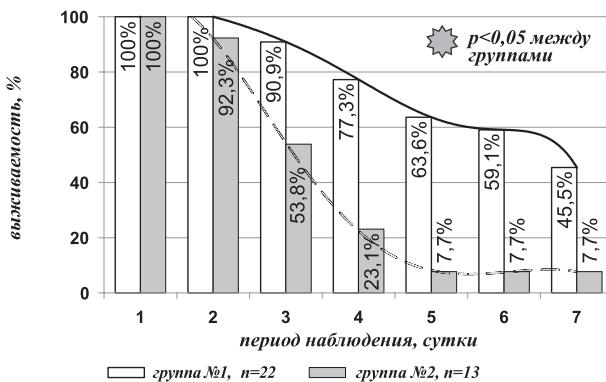


Рис. 3. Послеоперационная выживаемость кроликов в группах № 1 и № 2.

Продолжительность жизни кроликов группы № 2 после множественной скелетной травмы составила 4 (3; 4) суток по сравнению с аналогичным показателем 7 (5; 7) суток в группе № 1. Уменьшение выживаемости и продолжительности жизни после травмы у лабораторных животных группы № 2 свидетельствовало о более тяжелом течении травматической болезни по сравнению с группой № 1. Гибель животных в группе № 2 происходила со 2-х по 5-е сутки послеоперационного наблюдения, преимущественно в период ранних проявлений травматической болезни по классификации С.А. Селезнева и Г.С. Худайберенова (1984) [5].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительное назначение кроликам породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы дексаметазона и адреналина с целью коррекции гипобиоза приводило к ухудшению результатов лечения, отразившемуся в снижении выживаемости в течение недели после травмы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аnestезиология и реаниматология : руководство для врачей / под ред. Ю.С. Полушкина. – ЭЛБИ-СПб, 2004. – 720 с.

2. Бараш П.Дж., Куллен Б.Ф., Стэллинг Р.К. Клиническая анестезиология. – М.: Мед. лит., 2010. – 720 с.
3. Бочаров С.Н., Кулинский В.И. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 134 с.
4. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте / С.Н. Бочаров [и др.] // Сибирский медицинский журнал. (Иркутск). – 2011. – № 2. – С. 90–93.
5. Травматическая болезнь и ее осложнения / под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб. : Политехника, 2004. – 414 с.

**Сведения об авторах**

**Лебедь Максим Леонидович** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68)

**Бочаров Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68, e-mail bocharov@irk.ru)

**Кирличенко Михаил Геннадьевич** – врач анестезиолог-реаниматолог (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, тел. (3952) 29-03-68)

**Гуманенко Виталий Викторович** – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО ИГМУ

М.Э. Пусева<sup>1,2</sup>, И.Н. Михайлов<sup>1</sup>, В.Ю. Лебединский<sup>3</sup>, Т.К. Верхозина<sup>1,2</sup>, Т.Н. Бойко<sup>4</sup>

## ОСОБЕННОСТИ ДИСТРАКЦИОННОГО КОСТНОГО РЕГЕНЕРАТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

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

<sup>3</sup>НИ Иркутский государственный технический университет (Иркутск)

<sup>4</sup>Иркутская областная клиническая больница (Иркутск)

В эксперименте изучали формирование и ремоделирование дистракционного регенерата у кроликов породы шиншила при проведении чрескостных элементов через акупунктурные точки. Удлиняли одно из предлещий кролика по методу Илизарова на 10 мм. С помощью МСКТ измеряли минеральную плотность костного вещества дистракционного регенерата. К 10 суткам фиксации костных отломков аппаратом внешней фиксации формируется дистракционный регенерат с четкой зональной структурой. К 20 суткам фиксации в средней зоне имеются явные признаки формирования костномозгового канала, что свидетельствует о снижении минеральной плотности до отрицательных значений. Длительное раздражение акупунктурных точек введенными чрескостными элементами приводит к формированию структуры и свойств костного регенерата, которые по своим характеристикам наиболее близки к параметрам интактной кости.

**Ключевые слова:** акупунктурные точки, костный дистракционный регенерат, денситометрия, МСКТ

## THE PECULIARITIES OF DISTRACTION REGENERATE BONE IN EXPERIMENT WHILE CHRONIC STIMULATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE POINTS

М.Э. Пусева<sup>1,2</sup>, И.Н. Михайлов<sup>1</sup>, В.Ю. Лебединский<sup>3</sup>, Т.К. Верхозина<sup>1,2</sup>, Т.Н. Бойко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Scientific center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (Irkutsk)

<sup>2</sup>Irkutsk State Academy of Postgraduate Training (Irkutsk)

<sup>3</sup>Irkutsk State Technical University (Irkutsk)

<sup>4</sup>Irkutsk Regional Clinical Hospital (Irkutsk)

In experiment the forming and remodeling of distraction regenerate in rabbits Shinshila while conducting transosseous elements through the acupuncture points were studied. One of the rabbit's forearm was stretched by Ilizarov's method for 10 mm. Multidetector CT gave the results of mineral density of the bone distraction regenerate. To the 10th day of fixation of bone fragments by the external fixation device the distraction regenerate with a clear zonal structure formed. To the 20th day of fixation in the middle zone there were clear signs of the formation of the medullary canal, that proves the decrease of mineral density to negative values. The prolonged stimulation of acupuncture points by introduced transosseous elements leads to formation of the structure and properties of bone regenerate, which are close by the characteristics to the parameters of the intact bone.

**Key words:** acupuncture points, bone distraction regenerate, densitometry, multidetector CT

Исследования, проведенные в РНЦ НИИ «ВТО» им. Г.А. Илизарова, позволили изучить особенности формирования и органотипической перестройки костного регенерата. Известно, что на протяжении всего периода дистракции в центральной части регенерата сохраняется соединительнотканная прослойка, на основе которой идет рост костных клеток [3, 2, 6, 9, 11, 15, 17, 21, 23, 25, 26]. Активность остеогенеза определяется состоянием этой зоны и зависит от комплекса биологических и механических факторов, составляющих основу метода Илизарова [4, 7, 8, 16, 18].

В настоящее время система «каналов и точек», используемых в иглорефлексотерапии, рассматривается с позиции детерминированных нервно-рефлекторных корешково-сегментарных соматических и вегетативных связей. Зоны максимально выраженного перекрытия их на коже представлены точками акупунктуры. Данная система существует у человека и у животных [5, 15].

В эксперименте на животных китайские авторы подтвердили взаимосвязь внутренних органов с соответствующими им каналами. Отмечено усиление

секреции и перистальтики желудка при раздражении иглой точки канала Цзусань ли (Е 36), сокращение желчного пузыря при введении иглы в точку канала желчного пузыря Ян линь цюань (VB 34) и т.д. [11].

Известны способы стимуляции регенерации костной ткани в зоне дистракционного регенерата методом акупунктуры [1, 4, 6, 11, 12, 14, 15, 19]; методом электроакупунктуры с применением электроаппаратуры [11, 22]. Данные методы стимуляции предполагают использование регулярных ежедневных сеансов, проведения повторных сеансов, специальной электроаппаратуры. Однако описанные методы не предназначены для стимуляции перестройки дистракционного регенерата.

Л.Н. Соломин в 2007 г. предложил способ стимуляции именно перестройки дистракционного костного регенерата [19]. Но при неблагоприятном влиянии чрескостных элементов на биологические активные точки (БАТ) или меридианы возможно было ожидать возникновение острого или обострение хронических заболеваний дыхательных путей (меридиан Р), сердечно-сосудистой системы (меридианы Р, С, ТР).

В 2008 г. М.Э. Пусевой и соавторами предложен способ стимуляции регенерации костей предплечья [22]. Однако оценка состояния дистракционного костного регенерата проводилась только по его размеру и интенсивности тени с помощью таких методов исследования, как МСКТ и рентгенография, что не дает точных параметров и объективных параметров зрелости костной ткани. Основным недостатком метода так же является невозможность визуализации рентгеннеконтрастных тканей, в частности регенерата на ранних этапах дистракции и его неминерализованной части на последующих этапах удлинения. Результаты рентгенографии исключают возможность раннего прогнозирования активности остеогенеза и проведения своевременной коррекции режима удлинения костей. Нерешенной остается и проблема количественной оценки активности репаративного процесса. Традиционная рентгенография является методом получения только аналоговых изображений, что исключает возможность проведения количественной оценки визуализируемой ткани [7, 10, 13, 20, 24].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте оценить эффективность регенераторного процесса при хроническом раздражении БАТ с помощью денситометрии при МСКТ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При проведении экспериментальных исследований руководствовались санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР от 06.04.1973 № 1045-73); ГОСТом Р 51000.3-96 «Общие требования к испытательным лабораториям»; ГОСТом Р 51000.4-96 «Общие требования к аккредитации испытательных лабораторий»; «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977 г.).

Животные стандартизированы по полу (мужской), по возрасту (6–8 мес.), весу ( $3,0 \pm 0,3$  кг) и длине предплечья ( $7,0 \pm 0,5$  см) (табл. 1).

Прооперировано 14 животных, предплечье удлиняли по методу Г.А. Илизарова [7]: на 5 сутки от дня операции, когда выполнялась остеоклазия костей предплечья, начинали выполнять дистракцию с темпом 1 мм в сутки дискретно во времени (0.25 мм × 4 раза в сутки). Продолжительность дистракции 10 суток. Сроки фиксации костных отломков выбраны в соответствии с данными литературы [3].

### УСЛОВИЯ И МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Все животные прооперированы в условиях «чистой» операционной вивария ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. В предоперационном периоде проводили рентгенографическое исследование передней конечности кролика в специальном кабинете, отвечающем требованиям ГОСТа на аппарате ЕДР 750Б при напряжении 45 кВ и фокусном расстоянии до изучаемого объекта 100 см, экспозиции – 50 мAs в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (прямой и боковой проекциях) (рис. 1).

В работе использовался стандартный набор для чрескостного остеосинтеза по Илизарову [9]. Вес аппарата в собранном виде составил 180 г, т.е. 5 % от массы тела кролика. Аппарат состоит из трех секторов  $\frac{3}{4}$  кольца Ø 45 мм, 10 болтовых спицефиксаторов, шести стержней: длиной 50 мм – 3 шт., длиной 15 мм – 3 шт., гайки – 37 шт., болты – 3 шт., три шарнирных соединения, спицы Ø 1 мм – 5 шт., натяжение проводили тарированным спицематягивателем 40 Н. Размеры внешних опор подбирали с таким условием, чтобы расстояние от внутренней поверхности кольца до наружных покровов на уровне верхней трети предплечья животного составляло 1 см (рис. 2).

Перед проведением чрескостных элементов на предплечье кролика были выбраны 5 акупунктурных точек (рис. 3): 3 точки по ходу канала толстого кишечника (GI), расположенного на тыльно-лучевой линии предплечья по ЧжуЛянь и 2 акупунктурные точки по ходу канала тонкого кишечника (IG), расположенного на тыльно-локтевой линии предплечья по ЧжуЛянь. Указанные точки акупунктуры выбраны, потому что они находятся в местах, подходящих для монтажа аппарата внешней фиксации при переломах костей предплечья; топографически точки расположены между отдельными мышцами или сухожилиями мышц, в проекции данных точек отсутствуют крупные сосуды и нервы.

Точки канала толстого кишечника [4]:

1. GI 6 Пянъ-ли (Ло-пункт) расположена на передней поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) между сухожилиями разгибателей 2-3 пальца на 3 цуня проксимальнее складки лучезапястного сустава (соответствует позиции 10, VII уровень). Топографическая анатомия: ветви лучевой артерии, поверхностные ветви лучевого нерва, наружный кожный нерв предплечья.

2. GI 7 Вэнъ-лю (противоболевая точка) находится на передней поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) посередине расстояния от линии локтевого сгиба до линии лучезапястного сустава в углублении над лучевой костью.

**Сроки дистракции и фиксации костей предплечья в аппарате внешней фиксации у экспериментальных животных**

**Таблица 1**

Номер серии и количество животных	Начало дистракции (сутки со дня операции)	Темп и срок дистракции (мм в сутки/кол-во сут.)	Фиксация (дни/к-во)	
			10 сут.	20 сут.
I. АВФ на предплечье (n = 14)	5	1/1	N = 7	N = 7



Рис. 1. Рентгенограмма предплечья кролика до операции в 2 проекциях.



Рис. 2. Модель аппарата Илизарова и кости предплечья кролика.

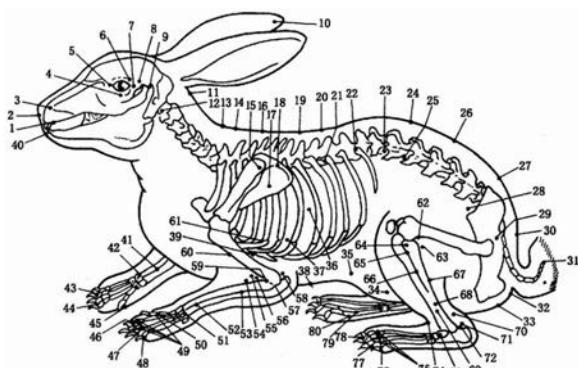


Рис. 3. Остеотопическое расположение биологически активных точек (实验针灸学). 李忠仁。中国中药出版社。北京。2004. Экспериментальная чжэнъ-цзю. Ли Чжуңжэнь. Китайское фармакологическое издательство. – Пекин, 2004).

Она определяется при максимальном сгибании в этом суставе (соответствует позиции 10, IV уровень). Топографическая анатомия: ветви лучевой артерии, поверхностные ветви лучевого нерва, наружный кожный нерв предплечья.

3. GI 10 Шоу-сань-ли расположена по наружной боковой поверхности предплечья кролика (на тыльно-лучевой линии по ЧжуЛянь) 2 цуня дистальнее локтевого сгиба между мышцами длинного лучевого разгибателя кисти и плечелучевой (соответствует позиции 10, уровень Ш лучевой кости). Топографическая анатомия: лучевая артерия, лучевой нерв, тыльный кожный нерв предплечья.

Точки канала тонкого кишечника:

1. IG 6 Ян-ляо (противоболевая) находится на один цунь проксимальнее точки IG5, расположенной между шиловидным отростком локтевой и трехгранный костью над головкой локтевой кости по задненаружной поверхности предплечья кролика (тыльно-локтевой линии по ЧжуЛянь). Соответствует позиции 4, уровень VII локтевой кости. Топографическая анатомия: тыльная артерия пальцев (ветвь локтевой артерии), тыльный нерв пальцев, отходящий от ладонного нерва.

2. IG 7 Чжи-чжэн расположена выше линии лучезапястного сустава на 5 цунь у локтевого края локтевого разгибателя кисти (соответствует позиции 4, IV уровень локтевой кости). Топографическая анатомия: внутренний кожный нерв предплечья.

Чрескостные элементы проводили следующим образом. Первую спицу проводили на II уровне, отступив дистально от вершины локтевого отростка на 18 мм, через локтевую кость изнутри кнаружи в косом направлении (4–10) вне акупунктурной точки. На III уровне, отступя от вершины локтевого отростка 24 мм, проводили вторую спицу через обе кости в ко-

сом направлении снаружи кнутри, начиная с лучевой кости в позиции 10 через точку GI 10 Шоу-саиъ-лии выходила спица из локтевой кости в позиции 4 через точку IG 8 Сяо-хай.

Обе спицы фиксировали к проксимальной базовой внешней опоре  $\frac{3}{4}$  кольца Ø 45 и натягивали. Затем в отверстия внешней опоры поочередно устанавливали три резьбовых стержня и фиксировали их с помощью гаек и гаечного ключа. На дистальные концы стержней на IV уровне (средняя треть диафиза костей предплечья) надевали промежуточную внешнюю опору  $\frac{3}{4}$  кольца Ø 45.

Третью спицу проводили в косом направлении снаружи кнутри через обе кости, начиная с лучевой в позиции 10 через точку GI 7 Вэнъ-люи, а выходила спица из локтевой кости в позиции 4 через точку IG 7 Чжи-чжэн.

Фиксировали спицу к промежуточной внешней опоре и натягивали.

Отступив проксимально 14 мм от линии сгиба кистевого сустава на VII уровне четвертую спицу проводили через обе кости, начиная с локтевой кости в позиции 4 через точку IG 6 Ян-ляо, а выходила она из точки GI 6 Пянъ-ли (Ло-пункт) с лучевой стороны, позиция 10.

На VIII уровне вводили пятую спицу в косом направлении изнутри кнаружи (4–10) через локтевую кость вне акупунктурных точек. Обе эти спицы фиксировали к дистальной базовой внешней опоре и натягивали.

Схема модели «АВФ кости предплечья» согласно МУОЧО [2, 16] соответствовала:

1	2	3	4	5
II 4-10; III (10-4), 10-4		IV (10-4, 10-4)	VII 4-10; (4-10); VIII 4-10	
вне	GI 10	GI 7	GI 6	вне

$\frac{3}{4}$  45                                     $\frac{3}{4}$  45                                     $\frac{3}{4}$  45

Затем на V уровне (на середине расстояния между средней и дистальной внешней опорой) выполняли остеоклазию обеих костей предплечья (рис. 4).

После операции для контроля выполняли рентгенологическое исследование оперированной передней конечности.



Рис. 4. Фотография после остеоклазии костей предплечья. Кролик № 14.

В раннем послеоперационном периоде (первые 5 суток после операции) аппетит у кроликов восстанавливался на 2–3 сутки после операции, передвижения их по клетке были затруднены, они больше сидели.

До начала выполнения дистракции никаких манипуляций с аппаратом внешней фиксации не проводили. К началу периода дистракции (5 день после операции) кролики адаптировались к аппарату, начинали передвигаться, к исходным характеристикам у них приходили показатели состояния животных: возвращался аппетит, поведение, кролики адаптировались к аппарату, начинали передвигаться и начинали ограниченно нагружать оперированную конечность.

На 5 сутки после операции начинали дистракцию костных отломков согласно условиям эксперимента по методу Г.А. Илизарова [9]. Дистракцию проводили дискретно 0,25 мм 4 раза в сутки ежедневно в течение



Рис. 5. МСКТ правого предплечья кролика (№ 3).



Рис. 6. Денситометрия интактной конечности.

10 дней. К концу дистракционного периода регенерат составлял 10 мм.

Для оценки расположения костных отломков при переломе, состояния костного регенерата выполняли рентгенологическое исследование поврежденной конечности после операции в срок 5 суток дистракции, 10 суток дистракции (окончание дистракции), 10 и 20 суток фиксации костных отломков.

Для объективизации рентгенологических данных использовали визуальную описательную картину теневого изображения регенерата, которая проводилась высококвалифицированным врачом-рентгенологом.

Для детального изучения взаимоотношений костных отломков и структуры дистракционного регенерата выполняли на 10 и 20 сутки фиксации мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) на компьютерном томографе фирмы Siemens SOMATOM в режиме 64 среза.

При выполнении денситометрии (рис. 5, 6) определяли размер и плотность дистракционного костного регенерата в 9 точках пересечения следующих линий (рис. 7): в поперечном направлении – проксимальная линия (дистальный конец проксимального костного отломка), средняя линия и дистальная линия (проксимальный конец дистального костного отломка); в продольном направлении – передняя поверхность регенерата, средняя линия соответствующая продольной оси сегмента (центр) и задняя поверхность регенерата.

Минеральная плотность костной ткани (табл. 2) интактной кости (до операции) в проксимальной трети диафиза костей предплечья составляла в центре в среднем -47,5 (-50,5 - -43) Н, по передней поверхности: 1642,5 (1621–1654) Н, а по задней поверхности: 1642,5 (1621 – 1653) Н.

На уровне средней трети диафиза костей предплечья значения показателя минеральной плотности были несколько выше, чем в проксимальной трети диафиза и составляли в среднем в центре -49,5 (-52 – -45,5) Н, по передней поверхности диафиза: 1647 (1621,5–1656) Н, а по задней поверхности были ниже и составляли 1632 (1615–1651) Н.

Минеральная плотность костной ткани в дистальной трети костей предплечья составляла в центре в среднем -45,5 (-49,5 – -45) Н, по передней поверхности: 1631 (1614,5–1650,5) Н, а по задней поверхности: 1648 (1618–1653) Н.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 10-е сутки фиксации (25 суток опыта) изменения в поведении животных не отмечены. На рентгенограммах костей предплечья кроликов (рис. 8) дистракционный регенерат интенсивный, начинает формироваться кортикальный слой и появляются признаки формирования костномозгового канала, периостальная реакция удовлетворительная.

В зоне дистракционного костного регенерата (рис. 9, 10) костей предплечья на 10 сутки фиксации АВФ при проведении денситометрии имеется снижение минеральной плотности костного вещества и определенные закономерности распределения интенсивности.

В проксимальной и дистальной зоне регенерата по передней и задней поверхности происходит снижение минеральной плотности менее чем в 2 раза, а в центре регенерата в его проксимальной и дистальной зонах она повышается более чем в 9 раз.

В средней зоне по передней и задней его поверхности снижение минеральной плотности происходит почти в 5 раз, а в его центре увеличивается более чем в 7 раз по сравнению с интактным состоянием.

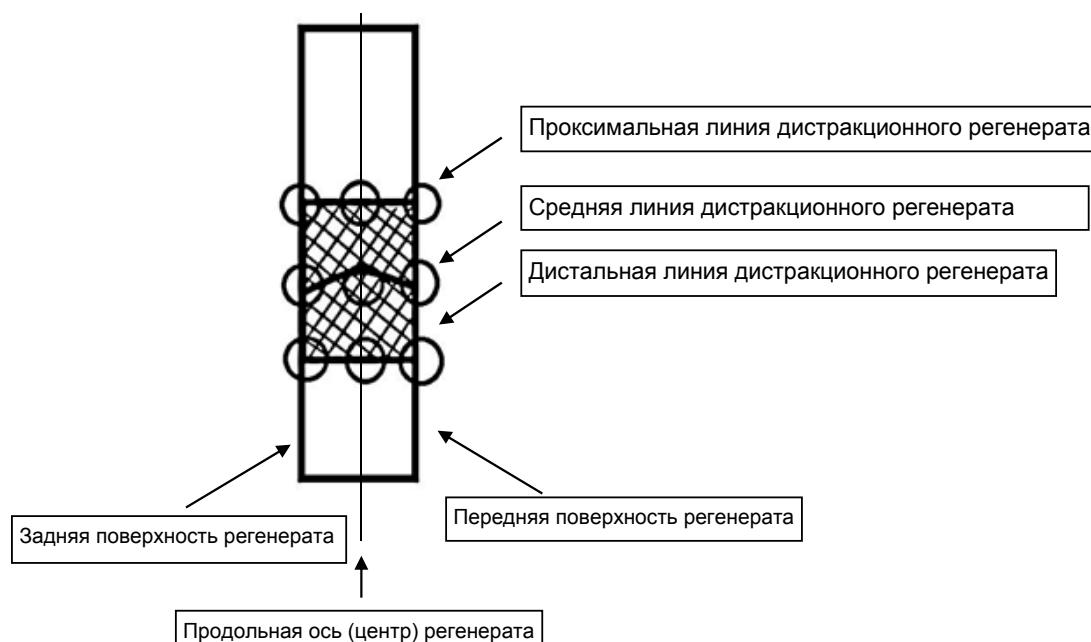
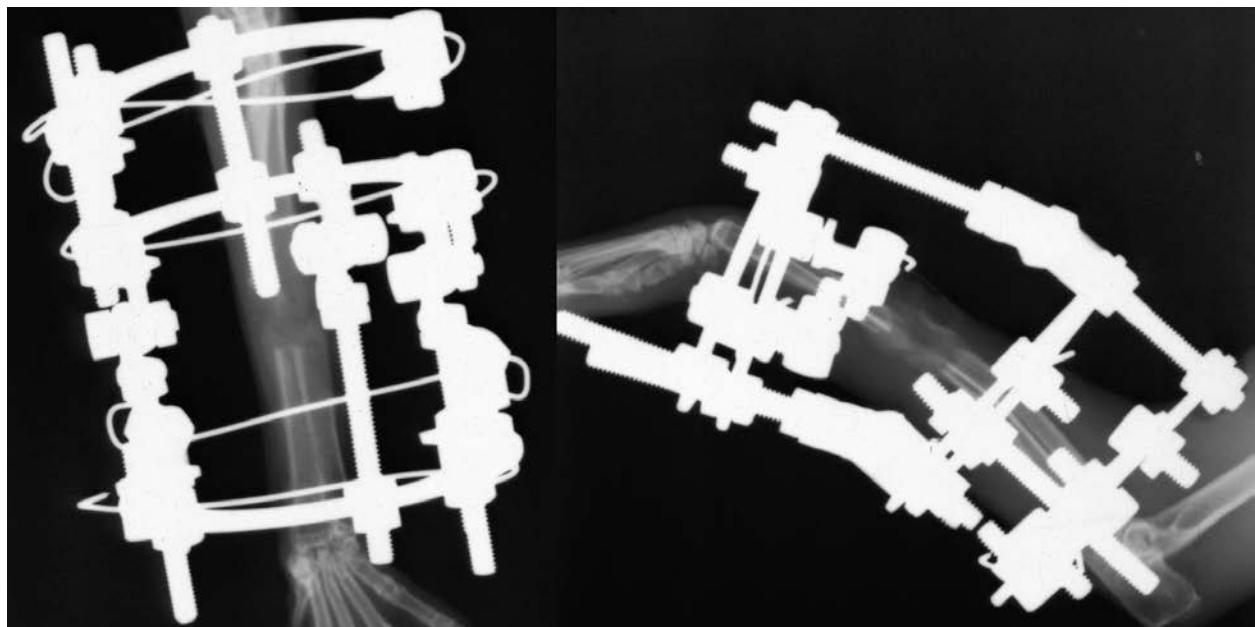


Рис. 7. Схема оценки информации дистракционного костного регенерата при проведении денситометрии.

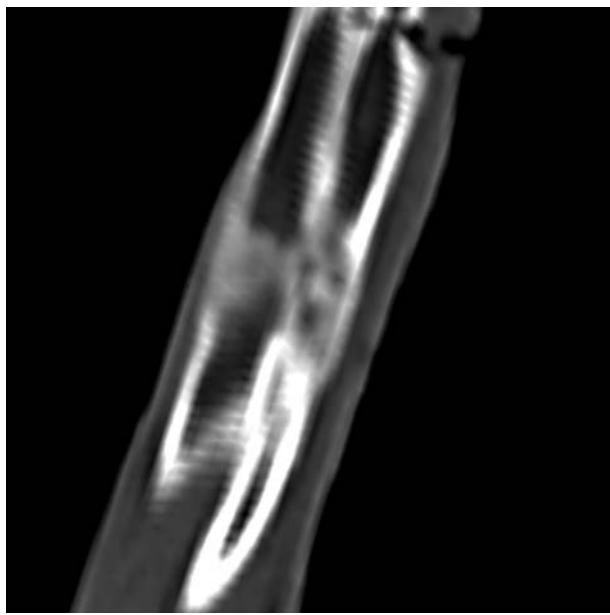
Таблица 2

**Динамика показателей денситометрии дистракционного костного регенерата костей предплечья экспериментального животного в ЕдН (Хаунсфилд)**

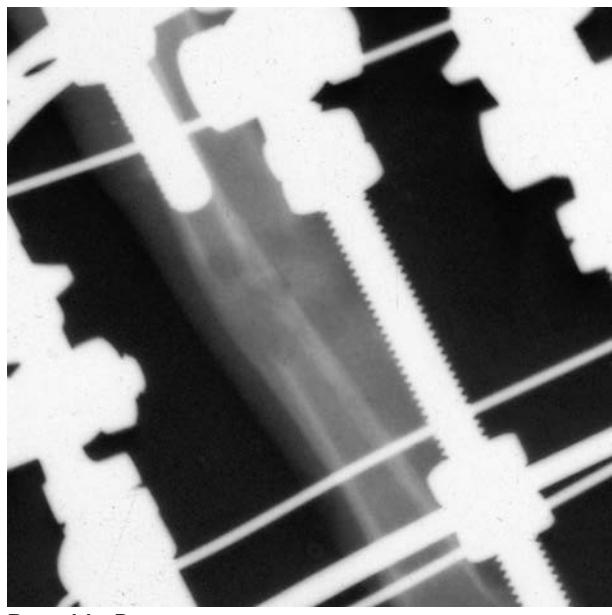
Локализация	До операции	Фиксация 10 суток	Фиксация 20 суток
Проксимальная зона			
Передняя поверхность регенерата	1650,5 (1637,5–1660)	850 (821,5–870) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	1572,5 (1526–1583,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Центр регенерата	-49 (-51 – -46,5)	391 (377–407) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	-27,5 (-34,5 – -22,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Задняя поверхность регенерата	1650,5 (1637,5–1660)	844,5 (821,5–879,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	1554 (1541,5–1567,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Средняя зона			
Передняя поверхность регенерата	1650,5 (1637,5–1660)	365 (359–372) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	1386,5 (1367,5–1396) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Центр регенерата	-51 (-51,5 – -46,5)	346,5 (331,5–363,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	-19 (-22 – -16,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Задняя поверхность регенерата	1630,5 (1615–1651,5)	371 (359–377,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	1506 (1485–1523,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Дистальная зона			
Передняя поверхность регенерата	1628 (1611,5–1651)	819,5 (815,5–852) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	1549,5 (1514–1589,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Центр регенерата	-45,5 (-49,5 – -43)	376,5 (371–398,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$	-24 (-29 – -19,5) $p \geq 0,05$ $p_1 \geq 0,05$
Задняя поверхность регенерата	1630 (1612,5–1650)	840 (823,5–863) $p = 0,0133$ $p_1 = 0,0283$	1540 (1521–1585) $p = 0,0133$ $p_1 = 0,0133$



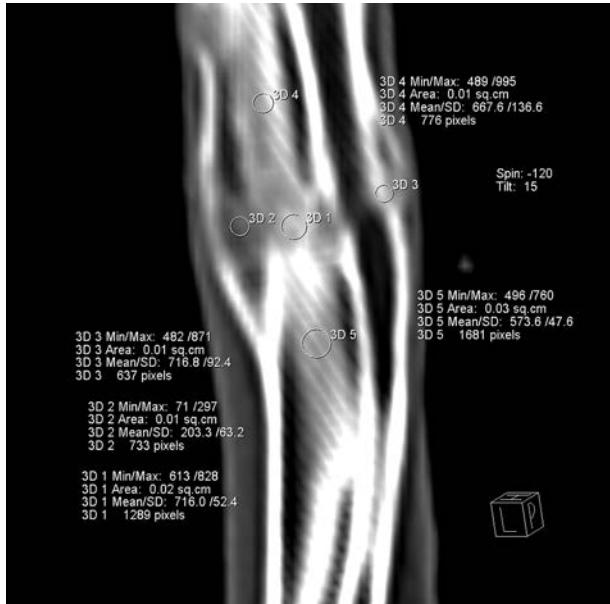
**Рис. 8.** Рентгенограмма правого предплечья кролика (№ 34).



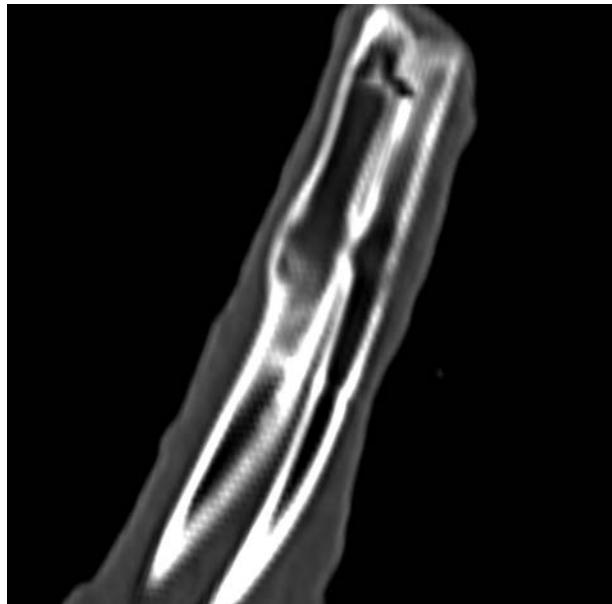
**Рис. 9.** МСКТ правого предплечья кролика на 10-е сутки фиксации (кролик № 10).



**Рис. 11.** Рентгенограмма правого предплечья кролика: 20-е сутки фиксации (кролик № 34).



**Рис. 10.** Денситометрия правого предплечья кролика на 10-е сутки фиксации (кролик № 8).



**Рис. 12.** МСКТ правого предплечья кролика: 20-е сутки фиксации (кролик № 12).

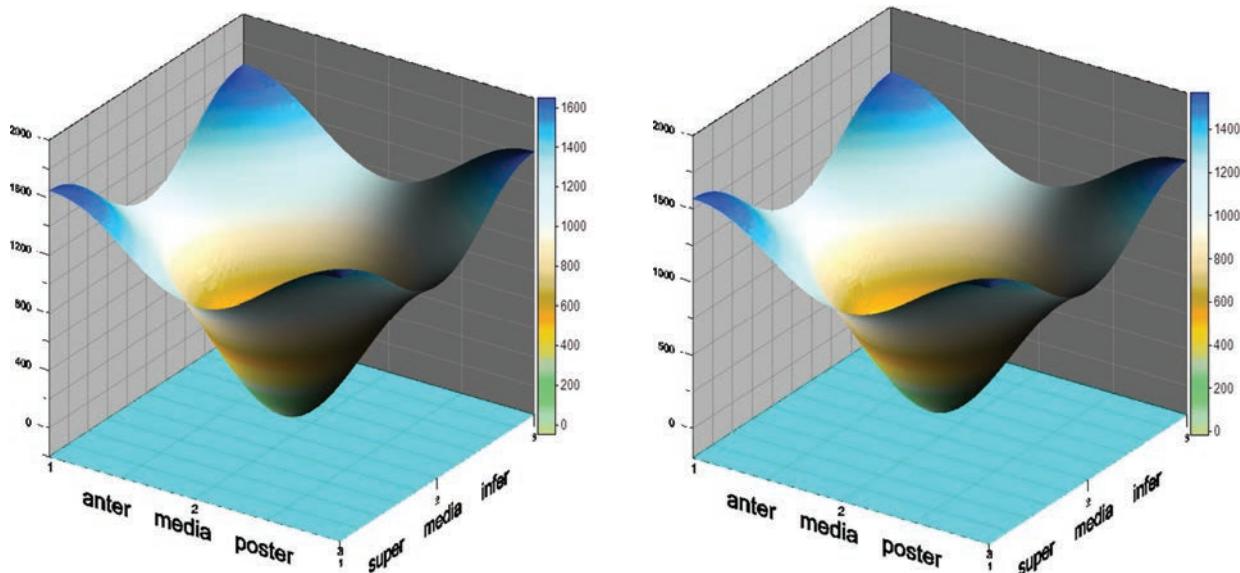
На 20-е сутки фиксации (35 суток опыта) кролики активно передвигались по клетке. Аппетит не страдал. Отека и воспаления мягких тканей не было. На рентгенограммах диастаз между отломками заполнен костной тканью, однородной по плотности (рис. 11). Линия перелома не определяется. Перистальный регенерат вокруг перелома выражен. Формируется костномозговой канал и кортикальный слой.

В зоне дистракционного костного регенерата костей предплечья на 20 сутки фиксации АВФ при проведении денситометрии (рис. 12) минеральная плотность костного вещества регенерата и в проксимальной и дистальной его зоне по передней и задней поверхности практически возвращается к исходному

состоянию, хотя еще ниже ее на 5–10 %. В центре регенерата в проксимальной и дистальной зонах его минеральная плотность уже имеет отрицательные значения, но еще почти в 2 раза ниже, чем в исходном состоянии.

В средней зоне по передней и задней поверхности регенерата минеральная его плотность почти в 4 раз выше по сравнению с предыдущим сроком (10 суток фиксации), но еще на 15–20 % ниже, чем до операции. В центре плотность регенерата увеличивается более чем в 18 раз по сравнению с плотностью на 10-е сутки фиксации, но почти в 3 раза ниже, чем в интактном состоянии.

На диаграммах (рис. 13) видно, что показатели плотности костной ткани на 20-е сутки фиксации



**Рис. 13.** Показатели денситометрии: а – до операции; б – 20 суток фиксации.

практически соответствуют данным ее значений до начала исследования, что свидетельствует о формировании костномозгового канала.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, динамика формирования дистракционного костного регенерата при удлинении костей предплечья на 10 мм (по 1 мм в сутки, дробно по 0,25 мм 4 раза в день), прослеженной на животных при хроническом раздражении акупунктурных точек, выявила, что кролики быстро адаптируются в послеоперационном периоде к аппарату внешней фиксации и к манипуляциям с ним.

Кроме того, после удлинения костей предплечья на десятые сутки фиксации между костными отломками формируется дистракционный регенерат с четкой зональной структурой.

Так, в средней его зоне на 20-е сутки фиксации имеются явные признаки формирования костномозгового канала, а именно, снижение минеральной плотности, которая достигает уже отрицательных значений.

Следовательно, длительное раздражение акупунктурных точек введенными чрескостными элементами, на 20 сутки фиксации АВФ, приводит к формированию структуры и свойств костного регенерата, которые по своим характеристикам наиболее близки к параметрам интактной кости. Практически заканчивается формирование костномозгового канала, что свидетельствует об активном ремоделировании костных структур при этом воздействии, а используемый метод денситометрии при МСКТ позволяет дать его объективную количественную оценку.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Верхозина Т.К., Глушук А.Г. Апараты внешней фиксации по технологии России в сочетании с традиционной медициной Китая – залог успешного лечения переломов костей // Мат. Межд. конф. BEIHEI'97 по мануальной медицине и

традиционной терапии. – Beihai, Guangi, P.R. China, 1997. – С. 87–89.

2. Барабаш А.П., Соломин Л.Н. «Эсперанто» про-ведение чрескостных элементов при остеосинтезе аппаратором Илизарова. – Новосибирск : Наука, Сибирское предприятие, 1997. – 188 с.

3. Барабаш А.П. Чрескостный остеосинтез при замещении дефектов длинных костей. – Иркутск, 1995. – 208 с.

4. Верхозина Т.К., Ипполитова Е.Г., Пусева М.Э. Влияние повреждения и длительного раздражения акупунктурных точек чрескостными фиксаторами на репаративный остеогенез при диафизарных повреждениях костей предплечья // Рефлексотерапия. – 2006. – № 4 (18). – С. 24–27.

5. Вогралик В.М., Вогралик М.В. Акупунктура: Основы традиционной восточной рефлексодиагностики и пункционной адаптационно-энергезирующей терапии: цигун. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 336 с.

6. Дедух Н.В., Малышкина С.В., Дурсунок А.М. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – № 2. – С. 40–45.

7. Дьячкова Г.В., Дьячков К.А., Корабельников М.А. Способ прогнозирования перестройки дистракционного регенерата методом компьютерной томографии: мет. технология. – Курган, 2010. – 12 с.

8. Иванников С.В., Оганесян О.В., Шестерня Н.А. Наружный чрескостный остеосинтез при переломах костей предплечья. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний: Медицина, 2003. – 140 с.

9. Илизаров Г.А. Основные принципы остеосинтеза компрессионного и дистракционного // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1971. – № 1. – С. 7–11.

10. Ковалева А.В. Количественная и качественная оценка дистракционного регенерата при удлинении конечностей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2007. – 24 с.

11. Ли Цинхэ Клинические проявления воздействия электроакупунктуры при переломах костей (экспериментальное исследование) // Травматология и ортопедия России. – 1995. – № 4. – С. 63–65.
12. Михайлов И.Н. Способ стимуляции перестройки дистракционного регенерата при удлинении костей предплечья по Илизарову // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 2. – С. 93–94.
13. Нечушкин А.И. Биокоррекция функциональных патологических состояний опорно-двигательного аппарата воздействием на активные зоны кожи : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1981. – 21 с.
14. Нечушкин А.И., Оганесян О.В., Новикова Е.Б. О происхождении и предупреждении некоторых осложнений, возникающих при наложении наружной чрескостной фиксации (предварительное сообщение) // Актуальные вопросы травматологии-ортопедии. – М., 1976. – Вып. 14. – С. 29–32.
15. Плахотин М.В. Иглотерапия в ветеринарии. – М., 1959. – 264 с.
16. Совершенствование чрескостного остеосинтеза диафизарных переломов костей предплечья / М.Э. Пусева [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 2(40). – С. 246–247.
17. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – СПб.: ООО «МОРСАР АВ», 2005. – 544 с.
18. Способ лечения повреждений предплечья: пат. 2373916 Рос. Федерации: МПК A61H39/00; A61B17/56 / Пусева М.Э., Соломин Л.Н., Верхозина Т.К., Михайлов И.Н.; заявитель и патентообладатель НЦРВХ СО РАМН. – № 2008100557/14; заявл. 09.01.2008; опубл. 27.11.2009, Бюл. № 33. – 1 с.
19. Способ стимуляции дистракционного регенерата: пат. 2343852 Рос. Федерации: МПК A 61B17/00 / Соломин Л.Н., Ячный О.А.; заявитель и патентообладатель ФГУ «РосНИИТО им. Р.Р. Вредена». – № 2007100812; заявл. 09.01.2007; опубл. 20.01.2009, Бюл. № 2.
20. Способ прогнозирования перестройки дистракционного регенерата методом компьютерной томографии : медицинская технология / Г.В. Дьячкова [и др.]. – Курган, 2010. – 12 с.
21. Стецула В.И., Веклич В.В. Основы управляемого чрескостного остеосинтеза. – М. : Медицина, 2003. – 224 с.
22. Стимуляция остеорепарации постоянным током малой величины / Н.И. Хвисюк [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 1. – С. 43–46.
23. Шевцов В.И., Ерохин А.Н., Попков Д.А. Стимуляция репаративной активности костной ткани методом рефлексотерапии в условиях чрескостного остеосинтеза: пособие для врачей / РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова; сост.: В.И. Шевцов, А.Н. Ерохин, Д.А. Попков. – Курган, 2003. – 11 с.
24. Шевцов В.И., Попков А.В. Круглосуточное удлинение конечностей в автоматическом режиме. – Курган, 2003. – [http://www.reg-surgery.ru/1\\_2003/articles\\_ru/downloads/250503-004.pdf](http://www.reg-surgery.ru/1_2003/articles_ru/downloads/250503-004.pdf).
25. Шевцов В.И., Попков А.В. Стимуляция репаративного процесса кости при дистракционном остеосинтезе : метод. рек. / МЗ РФ, РНЦ «ВТО»; сост.: В.И. Шевцов, А.В. Попков, Д.А. Попков. – Курган, 2001. – 11 с.
26. Швецов В.И., Швед С.И., Сысенко Ю.М. Чрескостный остеосинтез при лечении оскольчатых переломов. – Курган, 2002. – 137 с.

#### **Сведения об авторах**

**Пусева Марина Эдуардовна** – кандидат медицинских наук, заведующая травматологическим отделением ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, доцент кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии ИГМАПО (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Михайлов Иван Николаевич** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Лебединский Владислав Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель центров здоровьесберегающих технологий и медико-биологических исследований Национального исследовательского Иркутского государственного технического университета.

**Верхозина Татьяна Константиновна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры рефлексотерапии и традиционной китайской медицины ГБОУ «ИГМАПО Минздравсоцразвития России», заведующая отделением функциональных методов диагностики и лечения ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-81)

**Бойко Татьяна Николаевна** – врач отделения КТ и МРТ ГБУЗ ИОКБ ордена «Знак Почета»

**Л.В. Родионова, Н.В. Прудникова, Л.Г. Попова, В.Ф. Лебедев, И.А. Шурыгина, М.Г. Шурыгин,  
Н.П. Якунина, С.А. Лепехова**

## ДИНАМИКА ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МОДЕЛИ СТАНДАРТНОГО ПЕРЕЛОМА У КРОЛИКОВ

**ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)**

Участие Se в составе дейодиназ в метаболизме гормонов щитовидной железы определило интерес к исследованию его возможного воздействия на процессы reparативной регенерации костной ткани в эксперименте. Цель работы: выявление динамики секреции гормонов щитовидной железы при дополнительном введении селена в условиях заживления стандартного перелома у кроликов.

Выявлены наиболее общие проявления реакции щитовидной железы при reparативной регенерации костной ткани: снижение концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  и св.  $T_4$  в ближайшем послеоперационном периоде. Показано, что введение препарата Se видоизменяет как реакцию щитовидной железы на дозированное повреждение костной ткани, так и метаболизм йодтиронинов. Наиболее выраженными были изменения концентрации  $T_3$ .

Кролики, дополнительно получившие препарат Se были меньше подвержены колебаниям секреции йодтиронинов, характерных для дозированного повреждения костной ткани, но при этом усугублялся синдром «низкого  $T_3$ » и снижалась периферическая конверсия тироидных гормонов.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, йодтиронины, reparативная регенерация костной ткани, селен

## THE DYNAMICS OF THE THYROID HORMONE WHILE MODELING OF STANDARD FRACTURE IN RABBITS

**L.V. Rodionova, N.V. Prudnikova, L.G. Popova, V.F. Lebedev, I.A. Shurigina, M.G. Shurigin,  
N.P. Jakunina, S.A. Lepikhova**

**Scientific center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk**

The participation of Se in the structure of deiodinases during the metabolism of thyroid hormones defined the interest to the research of its possible impact to the processes of reparative regeneration of bone tissue in the experiment. The aim of the paper is to reveal the dynamics of thyroid hormone secretion at further adding of selenium under the conditions of standard fracture healing in rabbits.

The most general response of the thyroid gland at the reparative regeneration of bone tissue was revealed, it is the reduction of  $T_3$ ,  $T_4$  and free  $T_4$  concentration during the nearest postoperative period. It is shown, that the use of the preparation of Se changes the reaction of thyroid to the dosed damage of the bone and metabolism of iodothyronines as well. The change of  $T_3$  concentration was the most evident.

Rabbits having extra preparation of Se were less susceptible to fluctuations in the secretion of iodothyronines typical for the dosed damage of the bone but the syndrome of «low  $T_3$ » redoubled and peripheral conversion of thyroid hormone reduced.

**Key words:** thyroid, iodothyronines, reparative regeneration of bone tissue, selenium

Активность reparативного процесса носит дискретный характер: в то время как в одних участках скелета преобладают процессы отложения минерального матрикса, в других преобладает его разрушение [2, 8].

Одним из механизмов, обеспечивающих подобные различия метаболизма, является разная чувствительность костной ткани к действию гормонов, в том числе гормонов щитовидной железы [1, 17, 19, 22]. Тиреоидные гормоны интенсифицируют процессы, связанные с образованием и освобождением энергии, ионный транспорт, путем активации механизма генной транскрипции они контролируют синтез ряда клеточных белков (в том числе ферментов) [14, 16, 18, 21], оказывая в целом выраженное протеоанаболическое действие. Существенное значение имеет при этом также стимулирующее действие на секрецию и эффекты соматотропного гормона. Слишком высоким концентрациям  $T_3$  и  $T_4$  свойственно, наоборот, белковокатаболическое действие: активация проте-

аз, распада белков, глюконеогенеза из аминокислот, повышение уровня остаточного азота и усиленное выделение его с мочой. Тиреоидные гормоны индуцируют митохондриальную альфа-глицерофосфатдегидрогеназу, что, возможно, связано с их действием на поглощение кислорода. Кроме того, поскольку  $T_3$  – активный акцептор активных форм кислорода, из-за нарушения соотношения между  $T_4$  и  $T_3$  может невольно повредиться равновесие перекисного гомеостаза. Особенно вероятны подобные сдвиги в местностях с дефицитом селена [12, 14, 16, 18, 21].

Йодтиронины сенсибилизируют рецепторы остеокластов к действию паратиреоидного гормона за счет увеличения их количества [9]. Предполагается прямое влияние йодтиронинов на функцию остеобластов [4, 5]. При гипотиреозе происходит усиление костной резорбции [7]. Недавно выявлено, что рецептор  $\beta$ -тироидных гормонов опосредует влияние гормонов щитовидной железы на ремоделирование кости и костную массу [23].

Содержание свободных форм йодтиронинов в плазме поддерживается на постоянном уровне и поэтому разные ткани подвергаются воздействию одних и тех же концентраций тиреоидных гормонов, доставляемых с кровью. Однако, концентрации свободных форм гормонов в различных тканях могут отличаться друг от друга в зависимости от эффективности транспорта и активности дейодина [20].

Возможно также и нетиреоидное модулирующее воздействие на гипо-таламо-гипофизарно-тиреоидную систему других гормонов (например, кортизол, подавляет секрецию тиротропина) [20].

В настоящее время описаны три группы селенсодержащих ферментов, осуществляющих метаболизм тиреоидных гормонов и входящих в состав йодтиронин-селено-действия системы (типа 1 – D1, типа 2 – D2 и типа 3 – D3). Исходя из этого, можно предположить, что влияние экзогенного селена на метаболизм йодтиронинов зависит от того, на какие ферментные системы он окажет наибольшее воздействие.

Известно, что превращение  $T_4$  в  $T_3$  во внепириоидных тканях происходит через быстро уравновешивающийся путь под действием ферментной системы D1 (печень, почки – до 30–40 % внепириоидной продукции  $T_3$ ) и через медленно уравновешивающийся путь под действием ферментной системы D2 (гипофиз, ЦНС, скелетные мышцы – до 60–70 % внепириоидной продукции  $T_3$ ). Обе эти ферментные системы выполняют сходные функции, но их кинетика, регуляция и чувствительность различаются.

Катализируя дейодирование, как система D1, так и система D2 могут также и инактивировать  $T_4$  и  $T_3$ , хотя основную роль в этом процессе играет система дейодиназы 3 типа (печень, кожа, ЦНС), отличительной чертой которой является способность дейодировать внутреннее кольцо. D3 катализирует превращение  $T_4$  в реверсивный  $T_3$  и  $T_3$  в  $T_2$  (оба – неактивные метаболиты), а также реверсивный  $T_3$  в реверсивный  $T_2$  [20].

Любой длительный патологический процесс (инфекция, травма, голодание, операционный стресс и т.д.) может вызывать синдром «низкого  $T_3$ », когда при отсутствии тиреоидной патологии организм нуждается в низком уровне энергетического метаболизма. Возможный дисбаланс между  $T_4$  и  $T_3$  отражается на функционировании органов-мишеней [6, 12, 14].

Таким образом, йодтиронины влияют на все основные функции организма, при гипотиреоидных состояниях снижается активность ферментных систем тканевого дыхания, происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов. Поэтому для возможной оптимизации репаративной регенерации целесообразно использовать препараты, содержащие селен, поскольку помимо антиоксидантного эффекта известно также и его участие в составе дейодиназ в метаболизме йодтиронинов [12, 13]. На основании вышеизложенного целью исследования явилось выявление динамики секреции гормонов щитовидной железы при дополнительном введении

селена в условиях заживления стандартного перелома у кроликов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент проведен на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ НЦРВХ СО РАМН, условия и действия соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ НЦРВХ СО РАМН и проведено на 14 6-месячных кроликах породы Шиншилла, самцах, вес 2350–3400 г. Контрольная группа – 6 кроликов, опытная группа – 8 кроликов. Животные случайным образом были разделены на две группы: кроликам опытной группы в день операции вводили препарат селена, контрольной группы – раствор хлорида натрия 0,9 %.

В условиях операционной после общего наркоза выполняли модель «дырячатого» стандартного перелома верхней трети большеберцовой кости. В течение 5 суток после операции производили обезболивание анальгином 50 % в суточной дозе 400–500 мг/кг/сутки и антибиотикопрофилактику.

Кровь для исследования забирали из ушной вены после обработки толуолом в следующие сроки: исходно и на 1, 3, 9, 14, 21, 28 и 35-е сутки после операции. В выделенной сыворотке определяли концентрацию общего содержания трийодтиронина и тироксина, а также их свободных форм с помощью иммуноферментного метода. Измерения произведены на ИФА-ридере Anthos2010 (Австрия).

Результаты исследования представлены в виде ( $M \pm m$ ), где  $M$  – среднее арифметическое значение выборки,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения. Статистическую значимость различий выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Корреляционные зависимости выявляли по параметрическому коэффициенту Пирсона [3, 15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные значения (до операции) в группах значимо не отличались ни по одному исследуемому показателю (табл. 1).

Независимо от принадлежности животного к группе, наиболее общими проявлениями реакции щитовидной железы на оперативное вмешательство было снижение концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  и св.  $T_4$  на 1 сутки и два периода уменьшения коэффициента  $T_3/\text{св. } T_3$  с 1 по 3 сутки и на 14 сутки с последующим возвращением к исходным величинам. Наиболее выраженные изменения были выявлены в ранние послеоперационные сроки (1–9 сутки).

Общее содержание тироксина ( $T_4$ ) в сыворотке крови на 1 и 14 сутки после операции уменьшалось в среднем на 44 % и 50 % только в контрольной группе (рис. 1). К 21 суткам и до конца эксперимента у всех животных уровень  $T_4$  возвращался к прежним величинам (рис. 1).

Таблица 1

**Результаты исследования уровня гормонов щитовидной железы у кроликов в процессе репаративной регенерации большеберцовой кости ( $M \pm m$ )**

Группа (n)	$T_3$ , нМ/л	Св. $T_3$ , пМ/л	$T_4$ , нМ/л	Св. $T_4$ , пМ/л	$T_4/T_3$	$T_3/\text{св. } T_3$	$T_4/\text{св. } T_4$	$\text{св. } T_4/\text{св. } T_3$ (ИПК)
К исх. (6)	1,88 ± 0,15	2,92 ± 0,40	40,92 ± 4,19	19,27 ± 1,46	22,33 ± 2,58	0,68 ± 0,07	2,10 ± 0,07	7,27 ± 1,06
Se исх. (8)	1,53 ± 0,16	2,80 ± 0,39	41,5 ± 3,00	19,20 ± 1,57	28,59 ± 3,03	0,60 ± 0,07	2,19 ± 0,10	7,89 ± 1,36
K-1 сутки (6)	1,09 ± 0,11	2,04 ± 0,40	22,98 ± 1,08	9,15 ± 0,54	21,92 ± 1,87	0,64 ± 0,14	2,56 ± 0,20	5,61 ± 1,25
Se-1 сутки (7)	1,13 ± 0,06	2,95 ± 0,61	32,79 ± 3,47*	14,64 ± 2,23*	28,59 ± 1,95*	0,44 ± 0,05	2,37 ± 0,17	5,73 ± 1,21
K-3 сутки (6)	1,50 ± 0,12	3,58 ± 0,41	28,41 ± 1,38	14,03 ± 0,81	19,29 ± 1,26	0,44 ± 0,04	2,07 ± 0,18	4,18 ± 0,48
Se-3 сутки (7)	1,04 ± 0,04*	3,60 ± 0,48	35,00 ± 5,22	12,31 ± 1,89	33,13 ± 4,25*	0,32 ± 0,05(*)	2,99 ± 0,43(*)	3,93 ± 0,96
K-9 сутки (6)	1,83 ± 0,10	2,60 ± 0,16	44,37 ± 6,63	18,89 ± 2,51	24,65 ± 3,65	0,72 ± 0,06	2,37 ± 0,13	7,65 ± 1,3
Se-9 сутки (7)	1,01 ± 0,03*	1,90 ± 0,24*	36,21 ± 2,10	18,08 ± 0,60	36,16 ± 2,21*	0,59 ± 0,08	2,00 ± 0,09*	10,71 ± 1,65
K-14 сутки (6)	1,75 ± 0,24	4,82 ± 0,80	22,57 ± 2,65	9,73 ± 0,75*	13,65 ± 1,70	0,43 ± 0,09	2,36 ± 0,31	2,74 ± 0,90
Se-14 сутки (7)	1,10 ± 0,16*	2,77 ± 0,52*	31,09 ± 1,81*	14,35 ± 1,05	31,13 ± 3,82*	0,41 ± 0,03	2,25 ± 0,21	5,96 ± 0,83*
K-21 сутки (6)	1,57 ± 0,13	2,50 ± 0,25	38,26 ± 3,69	15,02 ± 1,61	25,55 ± 3,50	0,66 ± 0,08	2,62 ± 0,18	6,6 ± 1,18
Se-21 сутки (7)	1,00 ± 0,13*	2,06 ± 0,42	35,38 ± 4,23	16,2 ± 1,77	36,42 ± 3,91(*)	0,61 ± 0,12	2,18 ± 0,11(*)	11,13 ± 3,46
K-28с (5)	1,64 ± 0,16	2,63 ± 0,21	38,39 ± 5,27	17,18 ± 2,75	23,46 ± 2,94	0,65 ± 0,010	2,28 ± 0,13	6,54 ± 0,95
Se-28 сутки (6)	0,97 ± 0,11*	1,86 ± 0,22*	37,83 ± 4,11	17,27 ± 2,58	39,90 ± 4,61*	0,54 ± 0,04	2,38 ± 0,35	10,08 ± 2,09
K-35 сутки (5)	1,40 ± 0,16	2,50 ± 0,14	40,86 ± 5,88	16,82 ± 2,38	31,58 ± 7,05	0,58 ± 0,09	2,43 ± 0,15	6,61 ± 0,70
Se-35 сутки (6)	0,86 ± 0,10*	1,88 ± 0,13*	37,60 ± 5,56	18,33 ± 2,76	43,72 ± 5,24	0,46 ± 0,06	2,06 ± 0,09*	9,66 ± 1,30(*)

Примечание: \* – различия с контролем  $p < 0,05$ , (\*) –  $p < 0,1$ .

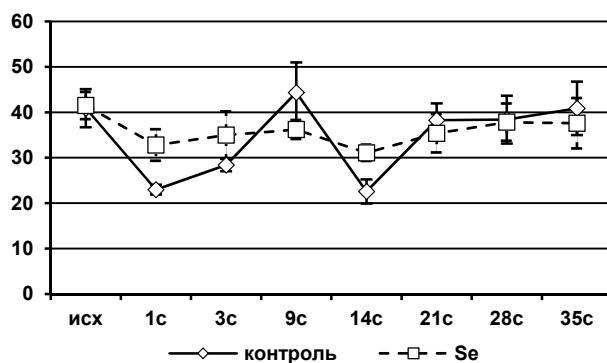


Рис. 1. Динамика  $T_4$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

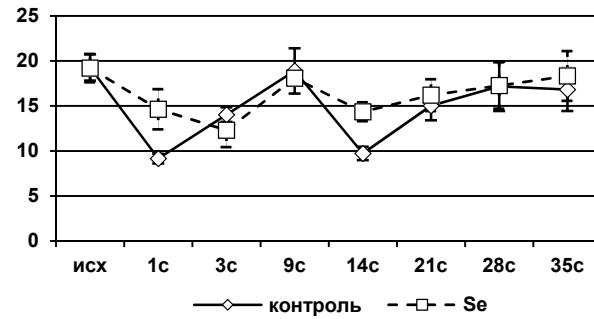


Рис. 2. Динамика свободной формы  $T_4$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Динамика концентрации свободной формы тироксина представлена на рисунке 2. Направленность изменений концентрации св.  $T_4$  совпадает с таковой для общего содержания тироксина: уменьшение на

1-е и 14-е сутки, но не только для контрольной группы, также отмечено подобное, но меньше выраженное снижение для группы, получившей препарат селена.

Коэффициент  $T_4/\text{св. } T_4$  может характеризовать соотношение свободного и связанного с белками плазмы тироксина, при уменьшении значения этого коэффициента можно говорить о сдвиге метаболизма йодтиронинов в сторону депонирования, при возрастании же – о необходимости его расхода на метаболические нужды. К 3 суткам после операции намечается тенденция возрастания этого соотношения в опытной группе, однако к 9 суткам коэффициент  $T_4/\text{св. } T_4$  уже значимо снижался и в конце эксперимента оставался на 15 % ниже, чем в контроле (рис. 3).

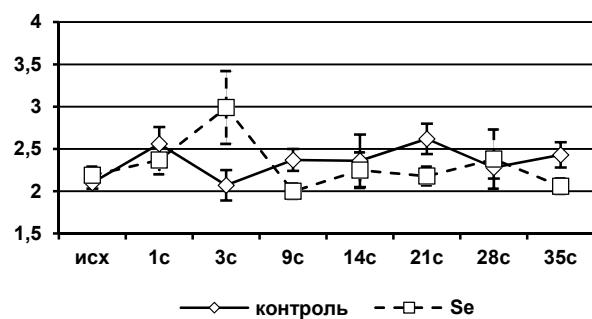


Рис. 3. Изменение коэффициента  $T_4/\text{св. } T_4$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Общий  $T_3$  в обеих группах одинаково снижался на 1 сутки после операции, в последующем, однако в контроле он быстро достигал исходных величин (к 9 суткам), в то время как в опытной группе этого не

наблюдалось даже к концу эксперимента. Уровень общего  $T_3$  с 3 по 35 сутки стабильно держался на 30–45 % ниже контрольного (рис. 4).

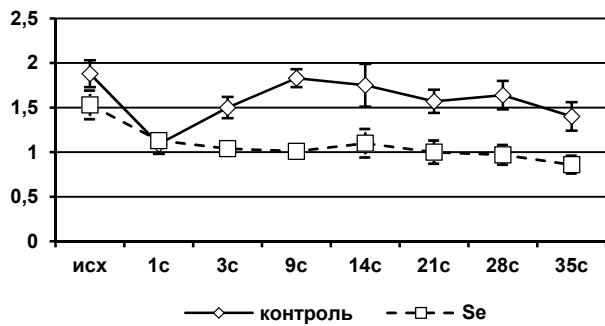


Рис. 4. Динамика  $T_3$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Концентрация свободного  $T_3$  на 1 сутки после операции снижалась только в контроле с последующей быстрой нормализацией и пиком на 14 сутки с возвращением к исходным величинам, в то время как к 9 суткам в опытной группе концентрация  $T_3$  падала (в среднем на 27 %) и к 35 суткам оставалась ниже и контрольного и исходного уровня (рис. 5).

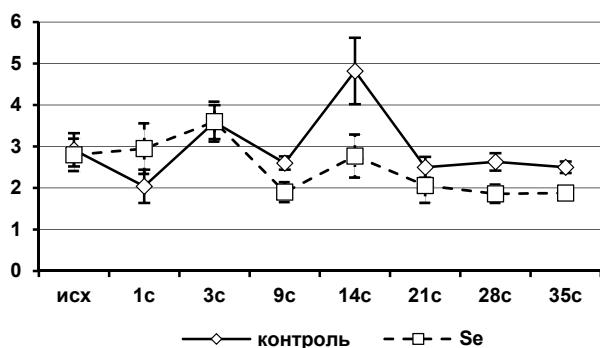


Рис. 5. Динамика свободной формы  $T_3$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Соотношение концентраций  $T_3/\text{св. } T_3$  было фактически одинаковым в обеих группах и характеризовалось двумя периодами уменьшения с 1 по 3 сутки и на 14 сутки с последующим возвращением к исходным величинам (рис. 6). Снижение коэффициента  $T_3/\text{св. } T_3$  может быть связано как с уменьшением числителя, так и с увеличением знаменателя, то есть с уменьшением доли общего  $T_3$  и возрастанием свободной формы, что можно трактовать как необходимость мобилизации трийодтиронина на активацию обменных процессов. Отсутствие значимых различий между группами по коэффициенту  $T_3/\text{св. } T_3$ , характеризующему соотношение свободной и связанной форм трийодтиронина, свидетельствует о сохранении их пропорций, несмотря на явные изменения для каждого показателя отдельно.

Коэффициент  $T_4/T_3$  находился на 46–128 % на более высоком уровне в опытной группе по сравнению с контролем на всех промежуточных сроках наблюдения (рис. 7). Наибольший вклад в значимость

этого коэффициента видимо внесено уровнем общего  $T_3$ , поскольку именно этот показатель наиболее существенно изменился в опытной группе, в то время как общий  $T_4$  отличался от контроля только на двух сроках наблюдения.

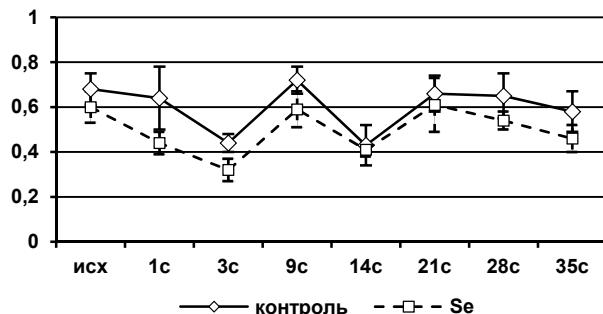


Рис. 6. Изменение коэффициента  $T_3/\text{св. } T_3$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

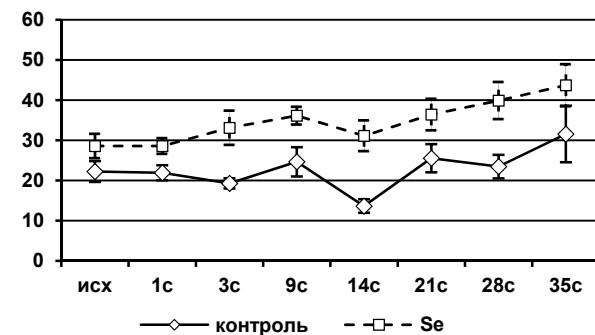


Рис. 7. Изменение коэффициента  $T_4/T_3$  у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Индекс периферической конверсии (ИПК) достигал минимальных величин независимо от введения препарата селена на 3 и 14 сутки после оперативного вмешательства, причем если до 14 суток не выявлено значимых различий между группами, то на последующих сроках и до конца эксперимента ИПК в опытной группе находился на более высоком уровне по сравнению с контролем (рис. 8). Это связано с синдромом «низкого  $T_3$ », который наиболее выражен именно в группе с введением препарата селена. Таким образом проявляется адаптивная реакция, выражаяющаяся в снижении уровня энергетического метаболизма.

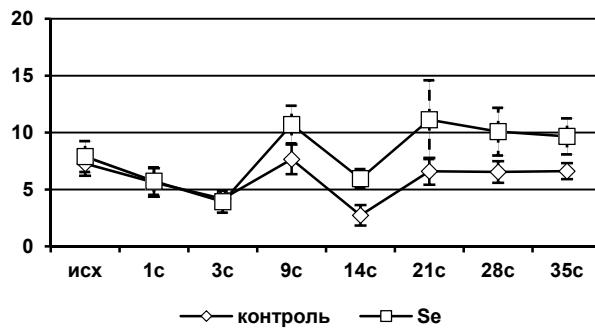


Рис. 8. Изменение индекса периферической конверсии (св.  $T_4/\text{св. } T_3$ ) у кроликов в процессе репаративной регенерации костной ткани в эксперименте.

Хотя если принять во внимание тот факт, что  $T_3$  является более активным гормоном, а  $T_4$  большей частью связан с белками сыворотки крови, поддерживая динамическое равновесие между связанный и свободной фракциями [10, 11], то можно предположить сдвиг этого равновесия в сторону связывания, то есть «депонирования» тироксина. Поскольку связанный с белками тироксин неактивен, то ткани могут испытывать некоторый недостаток йодтиронинов.

При проведении корреляционного анализа наиболее часто в обеих группах на разных сроках выявлялась положительная связь  $T_4$ -св.  $T_4$  ( $r = 0,83-0,99$ ,  $p < 0,05$ ), и отрицательные св.  $T_3$ - $T_3$ /св.  $T_3$  ( $r = 0,75-0,96$ ,  $p < 0,05$ ) и св.  $T_3$ -св.  $T_4$ /св.  $T_3$  ( $r = 0,77-0,99$ ,  $p < 0,05$ ). Интересно отметить, что уровень свободной формы  $T_4$  был связан с общим количеством связанный с белками плазмы  $T_4$ , их концентрация возрастала или снижалась однозначно, чего не было выявлено для  $T_3$  и его свободной фракции. Большая частота встречаемости отрицательной корреляционной зависимости св.  $T_3$  с коэффициентом  $T_3$ /св.  $T_3$  свидетельствует о большем вкладе значения св.  $T_3$  в этот коэффициент, поскольку статистически значимые положительные взаимосвязи этого коэффициента с уровнем  $T_3$ , стоящим в числителе этого коэффициента встречались в 3–5 раз реже. Это может трактоваться как закономерное явление, поскольку метаболически активен именно свободный  $T_3$ . Аналогичным образом, чаще выявлялись отрицательные корреляции индекса периферической конверсии (св.  $T_4$ /св.  $T_3$ ) со значениями св.  $T_3$  (11 случаев,  $r = 0,77-0,99$ ,  $p < 0,05$ ), чем положительные с уровнем св.  $T_4$  (7 случаев,  $r = 0,77-0,98$ ,  $p < 0,05$ ), что также указывает на больший вклад в значение индекса периферической конверсии значения свободной формы трийодтиронина. Для контрольной группы на разных сроках исследования выявлено 65 статистически значимых взаимозависимостей между показателями функции щитовидной железы ( $r = 0,77-0,99$ ,  $p < 0,05$ ), в то время как в группе с введением препарата селена – только 49 (на 25 % меньше), что подтверждает наличие влияния экзогенного селена на регуляцию функции щитовидной железы.

Учитывая все вышеописанное, очевидно, что в опытной группе уровень гормонов щитовидной железы подвергался меньшим колебаниям по сравнению с контролем, наблюдался меньший «разброс» данных, что видно на рисунках по планкам погрешностей (рис. 1–8).

Таким образом, введение препарата селена привело к уменьшению выраженности колебаний концентрации йодтиронинов в процессе reparативной регенерации стандартного перелома и усугублению синдрома «низкого  $T_3$ », что привело к снижению периферической конверсии тироидных гормонов.

## ВЫВОДЫ

- Наиболее общими проявлениями реакции щитовидной железы на дозированное повреждение костной ткани у кроликов являются: снижение концентрации  $T_3$ ,  $T_4$  и св.  $T_4$  непосредственно после операции.

- Введение препарата селена кроликам видоизменяет реакцию щитовидной железы на дозированное повреждение костной ткани и метаболизм йодтиронинов. Наиболее выражено влияние на концентрацию трийодтиронина.

- Кролики, дополнительно получившие препарат селена меньше подвержены колебаниям секреции йодтиронинов, характерных для дозированного повреждения костной ткани, однако при этом усугубляется синдром «низкого  $T_3$ » и снижается периферическая конверсия тироидных гормонов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Емельянов В.Е. Колебания массы минерального матрикса скелета // Гений ортопедии. – 2001. – № 1. – С. 60–62.
- Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV) // Анналы травматол. ортопед. – 1999. – № 1. – С. 11–17.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
- Гололов В.Г., Р.В. Деев Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 9–19.
- Дедух Н.В., Панков Е.Я. Скелетные ткани // Руководство по гистологии. – СПб.: Спец. литература, 2001. – Т. 1. – С. 95–105.
- Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте / С.Н. Бочаров [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 101, № 2. – С. 90–93.
- Кальций-fosфорный обмен и костный метаболизмы больных с первичным гипотиреозом / Е.И. Марова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 1. – С. 13–16.
- Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Синюкова И.В., Каземирский В.Е. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии // Вестн. травматол. ортопед. – 1999. – № 4 – С. 52–56.
- Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы): Справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2001.– 544 с.
- Патофизиология / П.Ф. Литвицкий [и др.]; под ред. проф. П.Ф. Литвицкого. – М.: Медицина, 1997. – 752 с.
- Патофизиология / П.Ф. Литвицкий [и др.]; под ред. проф. П.Ф. Литвицкого. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. – Т. 1. – 752 с.
- Родионова Л.В. Закономерности и механизмы изменений обмена минералов, йодтиронинов, глутатиона и метаболитов пероксидации при переломах длинных костей бедра и голени: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.16. – Иркутск, 2003. – 158 с.
- Родионова Л.В., Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Селен-зависимые системы у больных с переломами длинных костей // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 82.

14. Роль сочетанного дефицита селена и йода в патогенезе эндемического зоба / Л.В. Аникина [и др.] // Региональные экологические проблемы и здоровье населения : мат. науч.-практ. конф., Ангарск, 1999. – 1999. – С. 27–31.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 256 с.
16. Arthur J.E. The glutathione peroxidases // Cell. Mol. Life Science. – 2000. – Vol. 57, N 13–14. – P. 1825–1835.
17. Bartalens L., Pinchera A. Effects of thyroxine excess on peripheral organs // Acta Med. Austriaca. – 1994. – Vol. 21, N 2. – P. 60–65.
18. Brown K.M., J.R. Arhtur Selenium, selenoproteins and human health: a review // Public. Health. Nutr. – 2001. – Vol. 4, N 2B. – P. 593–599.
19. Etidronate inhibits the thyroid hotmone-induced bone loss in rats by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblasts function / B. Ongphiphadhanakul [et al.] // Endocrinology. – 1993. – Vol. 133, N 6. – P. 2502–2507.
20. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver // Quart. J. Med. – 2002. – Vol. 95, № 9. – P. 559–569.
21. Selenium in biology: facts and medical perspectives / J. Kohrl [et al.] // Biol. Chem. – 2000. – Vol. 381, N 9–10. – P. 849–864.
22. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thiroid hormone localized by in situ hybridization / S. Suwanwalaikorn [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272, N 2 (Pt. 1). – P. E212–216.
23. Thyroid hormone receptor  $\beta$  mediates thyroid hormone effects on bone remodeling and bone mass / L.E. Monfoulet [et al.] // J. Bone Miner Res. – 2011. – Sep. 26(9). – P. 2036–2044.

**Сведения об авторах**

**Родионова Любовь Викторовна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 89148731573, greidmacho@yandex.ru)

**Прудникова Надежда Владимировна** – младший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 89027679254, eshna@mail.ru)

**Попова Лилия Григорьевна** – младший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 89148976105, popovalg@mail.ru)

**Лебедев Виктор Федорович** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 89501441721, vichud2009@mail.ru)

**Шурыгин Михаил Геннадьевич** – доктор медицинских наук, зав. научно-лабораторным отделом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 290369, shurygin@gmail.ru)

**Шурыгина Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, зав. лабораторией патоморфологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 290369, shurygina@rambler.ru)

**Якунина Наталья Петровна** – младший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (тел. 89025668484, 668484@list.ru)

**Лепехова Светлана Александровна** – ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, доктор биологических наук, зав. НКО экспериментальной хирургии (тел. 40-76-67, lepekhova\_sa.www.ismu.baikal.ru)

Л.Н. Шантанова<sup>1</sup>, Э.А. Алексеева<sup>2</sup>, Л.В. Осадчук<sup>3</sup>

## ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫМ СРЕДСТВОМ «КАРДЕКАИМ»

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН» (Улан-Удэ)<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)<sup>3</sup>ФГБУН «Институт цитологии и генетики» СО РАН (Новосибирск)

**Целью настоящего исследования явилось определение влияния комплексного растительного средства «кардекаим» на показатели физической выносливости. Актопротекторную активность определяли на моделях общей, скоростной и силовой физической выносливости. Общую физическую выносливость определяли по продолжительности плавания мышей в бассейне с грузом, скоростную физическую выносливость оценивали по продолжительности бега мышей в 10-дорожечном третбане, силовую выносливость оценивали по времени виса мышей на шесте. Выявлено, что курсовое введение кардекаима повышает общую, скоростную и силовую физическую выносливость лабораторных животных на фоне покоя. На модели однократной и многократных дозированных физических нагрузок кардекаим увеличивает потенциал физической работоспособности, предотвращает развитие утомления, ускоряет восстановление физической выносливости животных, перенесших физические нагрузки высокой интенсивности. Наибольшую эффективность кардекаим демонстрирует при курсовом введении. Доказано, что при курсовом введении эффект кардекаима превосходит препарат сравнения – экстракт элеутерококка.**

**Ключевые слова:** кардекаим, актопротекторная активность, тибетская медицина

## PHARMACOCORRECTION PHYSICAL PERFORMANCE HERBAL REMEDIES «KARDEKAIM»

L.N. Shantanova<sup>1</sup>, E.A. Alekseeva<sup>2</sup>, L.V. Osadchuk<sup>3</sup><sup>1</sup>FSBSI «Institute of General and Experimental Biology» SB RAS, Ulan-Ude<sup>2</sup>FGBOU VPO «Buryat State University», Ulan-Ude<sup>3</sup>FSBSI «Institute of Cytology and Genetics» SB RAS, Novosibirsk

*The purpose of this study was to determine the effect of herbal means «kardekaim» on indicators of physical endurance. Actoprotective activity was determined by the general models, high-speed and power of physical endurance in experiments on white mice. Overall physical endurance was determined by the duration of the swimming pool in mice with a load, speed of physical endurance was assessed by running the length of the mice in the 10-track treadmill, strength endurance were evaluated by retention time on a pole mice. Found that the introduction of course «kardekaim» increases overall, speed and power physical endurance of laboratory animals against peace. On the model of single-and multiple-dose exercise kardekaim increases the potential for physical performance, prevents fatigue and speeds up recovery of physical endurance of animals undergoing high intensity exercise. The most effective kardekaim shows at course introduction. It is proved that the effect of the introduction at course «kardekaim» superior product comparison – Eleutherococcus extract.*

**Key words:** кардекаим, актопротекторная активность, Тибетская медицина

### ВВЕДЕНИЕ

Подготовка спортсменов профессионального уровня на современном этапе предполагает значительный рост нагрузок на функциональные системы организма человека. Физическое и психическое напряжение, сопровождающее подготовку и участие спортсменов в соревнованиях, нередко приводит к нарушению функциональных возможностей организма и развитию дезадаптации. В связи с этим остро стоит проблема поиска мягко действующих природных адаптогенов, которые могут обеспечить адаптацию организма к возрастающим нагрузкам и позволяют достичь более высоких спортивных результатов, при этом не относящихся к категории допинговых средств. Наиболее перспективным направлением является разработка данных препаратов на основе сырья природного происхождения, обладающих рядом преимуществ по сравнению с синтетическими средствами: они, как правило, содержат широкий

спектр биологически активных веществ; обладают несколькими видами фармакологической активности; характеризуются плавным нарастанием фармакологического эффекта [6, 7, 9].

Одним из таких средств является многокомпонентный сбор Кардекаим, созданный на основе тибетской рецептурной прописи в Отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН.

Кардекаим представляет собой водно-спиртовое извлечение (28% этиловый спирт) из четырех видов растительного сырья – корни *Inula helenium* (23 %), корни *Zingiber officinale* (19 %), плоды *Elletaria cardamomum* (34 %) и побеги *Caragana spinosa* (24 %). Согласно данным химического анализа к основным группам веществ следует отнести терпеновые, фенольные и углеводные соединения.

**Целью** настоящего исследования явилось определение влияния комплексного растительного средства «кардекаим» на показатели физической выносливости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на белых мышах линии СВА обоего пола массой 18–20 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН на обычном рационе (Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.83 г.). Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Минздрава СССР № 755 от 12.08.77 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Животных умерщвляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Животным опытной группы превентивно в течение 7 дней до воздействия внутрижелудочно вводилиdealкоголизированный раствор кардекайма в объеме 5 мл/кг (однократно за 1 ч до приема пищи), последнее введение осуществляли за 1 час до начала тестирования. Животные контрольной группы получали эквиобъемное количество дистиллированной воды. В качестве препарата сравнения вводили эквиобъемное количество dealкоголизированного раствора экстракта элеутерококка [2, 5].

С целью определения актопротекторной активности испытуемого средства определяли его влияние на общую, скоростную и силовую физическую выносливость. Общую физическую выносливость определяли общепринятым методом по продолжительности плавания мышей в бассейне с грузом, составляющим 7 % от массы тела до полного утомления, критерием которого служило 10-секундное погружение животного под воду. Скоростную физическую выносливость оценивали по продолжительности бега мышей в 10-дорожечном третбане, снабженном электростимулятором (70 В) при скорости 40 м/мин [7]. Силовую выносливость оценивали по времени виса мышей на шесте от начала удержания до момента падения [1].

Известно, что активность препаратов типа женьшеня, элеутерококка и др. наиболее четко проявляется при утомлении [4]. В связи с этим, интересным

представлялось определить влияние кардекайма на развитие переутомления и процессы восстановления организма после физической нагрузки.

Протекторную активность кардекайма изучали после однократной и многократных дозированных физических нагрузок, на фоне физического переутомления. В качестве однократной физической нагрузки использовали бег мышей в третбане в течение 5 мин при скорости движения полотна третбана 28 м/мин. Физическую выносливость определяли через 1 ч после нагрузки.

Многократными нагрузками являлся ежедневный бег мышей в третбане в течение 6 дней при возрастающих и снижающихся воздействиях, которые составляли соответственно по дням недели 10, 30, 50, 50, 30, 10 % от средней исходной (в начале эксперимента) величины бега животных.

Кардекайм вводили внутрижелудочно в дозах, оказавшихся наиболее эффективными в предыдущих исследованиях – 20 и 40 мг/кг. При однократной нагрузке кардекайма вводили один раз сразу после бега и затем через 1 ч определяли физическую выносливость. При изучении этого показателя на фоне многократных нагрузок препарат вводили ежедневно в течение 6 дней после функциональной нагрузки. О физическом состоянии животных судили по длительности плавания с 7% грузом.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента и критерия Манна – Уитни [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что превентивное введение кардекайма в объеме 5 мл/кг оказывает выраженное актопротекторное действие, повышая общую, скоростную и силовую физическую выносливость лабораторных животных (табл. 1).

Данные, приведенные в таблице 1, свидетельствуют, что на фоне однократного введения кардекайма отмечается достоверное увеличение продолжительности плавания и бега животных в третбане на 40 и 70 % соответственно, продолжительность

**Таблица 1**  
**Влияние кардекайма на физическую выносливость животных**

Группы животных	Объем, мл/кг	Продолжительность		
		плавания мышей, мин ( <i>n</i> = 10)	бега мышей, мин ( <i>n</i> = 8)	виса мышей, мин ( <i>n</i> = 8)
при однократном введении				
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	5,0	4,6 ± 0,42	6,0 ± 0,8	6,8 ± 1,7
Опытная (кардекайм)	5,0	6,4 ± 0,41*	10,2 ± 1,7*	18,2 ± 2,2*
Препарат сравнения (элеутерококк)	5,0	6,5 ± 0,32*	–	12,4 ± 1,1*
при многократном введении				
Контрольная (H <sub>2</sub> O)	–	5,5 ± 0,5	5,8 ± 0,6	–
Опытная (кардекайм)	5	9,70 ± 1,1*	13,7 ± 1,7*	–
Препарат сравнения (элеутерококк)	5	6,7 ± 0,82	10,5 ± 1,9*	–

**Примечание:** \* – здесь и далее значения, достоверно отличающиеся от данных животных контрольной группы при *p* ≤ 0,05.

Таблица 2

**Влияние кардекайма на общую физическую выносливость на фоне однократной и многократных нагрузок**

Группа	Длительность плавания, мин			
	<i>n</i>	На фоне однократной нагрузки	<i>n</i>	На фоне 7-дневных нагрузок
Интактные	15	4,7 ± 0,42	15	5,6 ± 0,67
Контроль (нагрузка)	15	4,3 ± 0,35	15	6,5 ± 0,80
Кардекайм (20 мг/кг) + нагрузка	10	6,86 ± 0,70*	15	12,4 ± 0,93*9
Кардекайм (40 мг/кг) + нагрузка	12	9,05 ± 0,61*	12	12,3 ± 0,72*
Элеутерококк (5 мл/кг) + нагрузка	10	9,12 ± 0,43*	10	12,9 ± 0,70*

виса животных на шесте, характеризующая силовую выносливость увеличивалась в среднем в 2,5 раза по сравнению с данными животных контрольной группы. Курсовое введение кардекайма существенно усиливало его актопротекторное действие. Причем эффективность испытуемого средства по показателям скоростной и силовой выносливости превосходит аналогичные показатели в группе животных, получавших препарат сравнения – экстракт элеутерококка.

В следующей серии экспериментов исследовалось влияние кардекайма на общую физическую выносливость на фоне однократной и многократных физических нагрузок. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Анализ результатов, представленных в таблице 2, свидетельствует, что функциональная нагрузка – как однократная, так и многократная – не оказывает влияния на продолжительность плавания животных, тогда как кардекайм в дозе 20 мг/кг достоверно увеличивает его. Курсовое применение препарата на фоне 7-дневных нагрузок значительно усиливает его эффект (на 91 % по сравнению с контролем). При этом полученные результаты выше, чем действие той же дозы кардекайма, вводимого в условиях покоя. Существенное увеличение общей выносливости организма установлено при введении кардекайма в дозе 40 мг/кг на фоне одноразовой нагрузки: длительность плавания увеличивалась более чем в два раза по сравнению с показателями контрольной группы. Применение кардекайма на фоне многократных нагрузок оказывало аналогичное действие. Сравнение с данными, полученными при введении кардекайма в покое, показывает, что при использовании препарата на фоне многократных нагрузок его актопротекторное действие усиливается. Аналогичный эффект зафиксирован в опытах с применением препарата сравнения.

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что кардекайм обладает выраженным актопротекторным действием, увеличивает потенциал физической работоспособности, предотвращает развитие утомления, ускоряет восстановление физической выносливости животных, перенесших физические нагрузки высокой интенсивности. Выявлено, что наибольшую эффективность кардекайм демонстрирует при курсовом введении,

что является результатом его кумуляции в организме. Доказано, что при курсовом введении эффект кардекайма в значительной степени превосходит препарат сравнения.

Выявленная в наших экспериментах выраженная актопротекторная активность кардекайма обусловлена, по-видимому, входящими в состав испытуемого средства соединениями фенольной природы: флавоноиды, фенилпропаноиды, что позволяет отнести данный препарат ко второй группе полифенольных адаптогенов, оптимизирующих преимущественно протекание долговременной адаптации, по классификации А.В. Лупандина (1990) [3]. Эффективность адаптогенных препаратов данной группы обусловлена в большей степени геномными эффектами: изменением транскрипции генов, синтеза белков de novo, которые наиболее отчетливо проявляются при длительном курсовом введении [4]. Полученные данные аргументируют перспективность его дальнейшего исследования с целью установления возможных механизмов его актопротекторной активности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арбузов С.Я., Сташков А.М., Короткова В.П. Влияние проникающей радиации и некоторых средств химической защиты на физическую выносливость животных // Фармакол. и токсикол. – 1960. – Т. 23, Вып. 5. – С. 459–464.
2. Головкин Б.Н. Руденская И.А., Трофимова И.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. – М. : Наука, 2001. – Т. 1. – 350 с.
3. Лупандин А.В. Применение адаптогенов в спортивной практике // Актуальные проблемы спортивной медицины : матер. XXIV Всесоюз. конф. по спортивной медицине. – М., 1990. – С. 56–61.
4. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Сосудистые эффекты препаратов женьшеня // Экспер. и клин. фарм. – 2008. – Т. 71, № 5. – С. 58–69.
5. Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья / В.Г. Кукус [и др.] // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 346–348.
6. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ: Изд-во Бурятского госуниверситета, 2012. – 286 с.

7. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище / Методические указания МУК 2.3.2.721 – 98. – Минздрав России, М., 1999. – 88 с.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 263 с.
9. Сур С.В., Гриценко Э.Н. Проблемы и перспективы разработки и внедрения современных лекарственных средств растительного происхождения // Фарматека. – 2001. – № 9. – С. 10–14.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума СО РАН, Интеграционный проект № 57.*

**Сведения об авторах**

**Шантанова Лариса Николаевна** – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией безопасности биологически активных веществ, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (670000, г. Улан-Удэ, ул. Бийская 90, кв. 78, тел. служ. 43-37-13, E-mail: shantanova@mail.ru)

Алексеева Эльвира Алексеевна – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой анатомии и физиологии, медицинский факультет, Бурятский государственный университет (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а, тел. 89021662062, E-mail: alecseevaelvira@mail.ru)

**Осадчук Людмила Владимировна** – ведущий научный сотрудник лаб. эндокринологической генетики Института цитологии и генетики СО РАН, доктор биологических наук (630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10. losadch@bionet.nsc.ru)

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 613.95:616.71

С.С. Кувин<sup>2</sup>, В.Н. Кувина<sup>1</sup>, Е.А. Васильева<sup>3</sup>

### НОВЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ОКАЗАНИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИ-ДИСТРОФИЧЕСКОГО СИНДРОМА

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> Иркутская областная детская клиническая больница (Иркутск)

<sup>3</sup> Медицинский центр «Элитэ» (Иркутск)

*В связи с формированием новой системной патологии опорно-двигательной системы в условиях техногенного загрязнения среды обитания населения Восточной Сибири авторы предлагают создание новых организационных форм выявления и лечения этой патологии, что способствует предупреждению и снижению уровня инвалидности у детей и подростков. Подростки в возрасте 15–18 лет не имеют возможности получить специализированную стационарную ортопедо-травматологическую помощь в лечебных учреждениях Иркутской области. В свою очередь, ранняя профилактика инвалидности детей и подростков с патологией опорно-двигательной системы имеет не только медицинскую, социальную, но и экономическую эффективность. Сохранение достойного качества жизни в дальнейшем имеет гуманитарное значение для значительной группы детской популяции Иркутской области. Создание эффективных реабилитационных программ требует понимания общих механизмов развития звеньев патологического процесса. Неинвазивные методы диагностики позволяют выявлять заболевания на ранних стадиях.*

**Ключевые слова:** ортопедо-травматологическая помощь, подростки, новые технологии

### NEW FORMS OF ORGANIZATION WHILE PROVIDING ORTHOPEDIC CARE TO PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF DYSPLASIA AND DEGENERATIVE SYNDROME

S.S. Kuvin<sup>2</sup>, V.N. Kuvina<sup>1</sup>, E.A. Vasilieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Children's Hospital, Irkutsk

<sup>3</sup> Medical Center «Elite», Irkutsk

*Seeing the formation of new system pathology of musculoskeletal system under the condition of man-made pollution of the habitat of the population of Eastern Siberia the authors suggest the creation of new organizational forms of detection and treatment of this pathology because it promotes prevention and reduction of the disability level in children and teenagers. Teenagers of 15–18 years old don't have opportunity to get specialized inpatient orthopedic and trauma care in hospitals of Irkutsk region. In its turn early prophylaxis of disability of children and teenagers with pathology of musculoskeletal system has not only medical, social but economic efficiency as well. Saving a decent quality of life has a humanitarian significance for great part of children population of Irkutsk region. The creation of efficient programs of rehabilitation needs understanding of general mechanisms of pathological process development. Noninvasive methods of diagnostics let to reveal the disease in early stages.*

**Key words:** orthopedic and trauma care, teenagers, new technologies

Промышленное освоение Восточной Сибири без учета клинико-географических особенностей региона привело к значительным сдвигам в экологической системе [6]. Данные гигиенической характеристики территорий городов и районов Байкальского региона и исследование состояния здоровья населения позволили впервые на международном форуме северных городов (Братск, 2005) обсуждать вопрос отнесения Иркутской области к зоне чрезвычайной экологической ситуации. Последующие годы убедили в необходимости разработать целевой комплексной программы для сохранения здоровья населения, особенно детской его популяции, определяющей перспективы развития региона.

Многолетние научные исследования (с 1975 г. по настоящее время), проводимые травматологами

и ортопедами НЦРВХ СО РАМН на территории республик Бурятии, Саха-Якутии, Иркутской, Читинской, Магаданской и Камчатской областей с обследованием 63 000 детей и подростков, показали тенденцию к повышению уровня и тяжести проявления детской ортопедической патологии в экологически неблагоприятных условиях развития детского организма [1–3, 5–7]. Исследования, проведенные в последние годы на тех же территориях, выявили ускоренные темпы развития снижения здоровья детской популяции [8]. Нами выявлено сочетанное системное поражение функционирования зон роста костей скелета, клинически особенно значимое в позвоночнике и зоне тазового пояса, обозначенное нами термином «дисплазтически-дистрофический синдром» [9]. По данным

МСЭК по Иркутской области интенсивный показатель первичной инвалидности на 10000 детского населения по врожденным аномалиям и болезням костно-мышечной системы в 1,5 раза превышает федеральный.

Многие годы исследователи и клиницисты разных стран описывали различные ортопедические заболевания тазового пояса у детей как самостоятельные заболевания, не связанные между собой общими механизмами развития. Несмотря на многочисленные данные литературы, обобщающие клинические, экспериментальные и теоретические наблюдения, в настоящее время сведений об истинных причинах заболеваний тазового пояса и механизмах их развития недостаточно, а без этого невозможны эффективная профилактика и успешное лечение. В условиях современного техногенного загрязнения среды обитания детей ряд заболеваний опорно-двигательной системы изменили частоту распространения и формы течения. Влияние антропогенного загрязнения на уровень заболеваемости детского населения промышленных центров подтверждается данными, публикуемыми в ежегодных государственных докладах Главного управления природных ресурсов и охраны окружающей среды МПР России по Иркутской области.

Создание эффективной программы лечения требует понимания общих механизмов развития звеньев патологического процесса и их последовательности. Выявление патомеханики важно, так как позволяет определить причину и следствие в каждом конкретном случае и определить правильную тактику лечения, которую определяет «ключевая» деформация.

Патомеханизм – это последовательность событий, включенных в развитие структуральных и функциональных изменений опорно-двигательной системы. Для своевременной диагностики и раннего лечения детей с сочетанным, последовательным поражением всех отделов тазового пояса наибольшее значение имеют ранние стадии, недостаточно известные широкому кругу практикующих врачей (педиатров, хирургов, ортопедов). В понятие патологии тазового пояса входит и патология позвоночника, особенно пояснично-крестцового отдела, а выше расположенные отделы позвоночника тесно связаны патомеханическими процессами с ниже расположенным структурами опорно-двигательной системы. С внедрением в клинику новых неинвазивных методов диагностики, обладающих большей информативностью и менее опасных для пациента, таких как ЯМР, КТ, у-сцинтиграфия, УЗИ, появилась реальная возможность диагностировать заболевание на ранних стадиях его проявления [4]. Термин «диспластически-дистрофический синдром» объединяет группу заболеваний, характеризующихся этапными клиническими проявлениями с единым этиопатогенезом. Незнание этиопатогенеза этих состояний и приводит к тем неблагоприятным для функции тазового пояса результатам, инвалидизирующими значительный контингент детского населения с ограничением их двигательных возможностей во взрослом состоянии. Актуальность и социальная значимость нерешенной проблемы обуславливает необходимость применения новых организационных форм оказания ортопедической помощи.

Экологически обусловленная ортопедическая патология сложна, многогранна, проявляется сочетанными деформациями различных отделов опорно-двигательной системы, поэтому она требует создания специализированных центров в системе существующей организации здравоохранения, которая предполагает лечение отдельных ортопедических проявлений, тогда как нозологических форм экологически обусловленной патологии у одного пациента имеется одновременно несколько и лечить их нужно на ранних этапах и комплексно.

Существующая система организации здравоохранения не предусматривает таких возможностей, когда одному пациенту необходима ранняя многосторонняя комплексная терапия в течение длительного периода наблюдения соответственно возрастным этапам формирования опорно-двигательной системы. Считаем необходимым в структуре организации здравоохранения на базе областных больниц создание центров экологически обусловленной ортопедической патологии. Задачами центров должны быть:

1. Выявление ранних клинических проявлений диспластически-дистрофического синдрома.
2. Комплексное консервативное лечение и своевременная хирургическая коррекция деформаций.

3. Диспансерное наблюдение и полноценная реабилитация, которые позволяют предотвратить инвалидизацию значительных групп населения.

Разработанные нами новые технологии лечения [10–13] доказали свою эффективность в сроки наблюдения от 5 до 15 лет, что позволяет рекомендовать их для внедрения в практику других клинических учреждений.

Проблема реорганизации ортопедической помощи не является региональной, она актуальна для всех территорий с экологически неблагоприятными условиями внешней среды техногенного или природного происхождения.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Кувин С.С. Особенности дистрофических поражений тазобедренного сустава у детей в Восточно-Сибирском регионе (диагностика и лечение): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 23 с.
2. Кувин С.С. Экогенная патология тазового пояса у детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2005. – 39 с.
3. Кувин С.С., Малахов О.А., Колесников С.И. Экогенная патология тазового пояса у детей. – Иркутск: НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН, 2005. – 136 с.
4. Кувин С.С., Селиверстов П.В., Решетов А.В. Роль лучевой диагностики в обосновании выбора уровня формирования нижнего опорного комплекса при оперативной коррекции сколиотических деформаций позвоночника у подростков // Матер. IV Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология». – СПб., 2010. – С. 76.
5. Кувина В.Н. Клинические особенности поражения опорно-двигательной системы детей в условиях техногенного загрязнения внешней среды // Организация и лечение детей с ортопедическими

- заболеваниями и травмами : сб. докл. межобластн. научн.-практ.конф. –Л., 1990. – С. 98–99.
6. Кувина В.Н. Экологически обусловленная патология опорно-двигательной системы детей Восточной Сибири. – Иркутск : Изд-во ИГУ, 1991. – 235 с.
7. Кувина В.Н. Особенности экогенной патологии опорно-двигательной системы в условиях Восточной Сибири // Матер. VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. – Ярославль, 1993. – С. 22–23.
8. Кувина В.Н., Покатилов Ю.Г. Функциональные возможности формирования опорно-двигательного аппарата детей в связи с биогеохимической ситуацией среды их обитания // Оптимизация, прогноз и охрана природной среды : матер. Всесоюзн. симп. – М., 1986. – С. 366–367.
9. Кувина В.Н., Васильева Е.А., Арсентьева Н.И. Реабилитация детей с сочетанными деформациями таза и позвоночника при диспластически-дистрофическом синдроме // Хирургия позвоночника. – 2010. – № 2. – С. 41–45.
10. Кувина В.Н., Васильева Е.А., Арсентьева Н.И. Коррекционная иппотерапия при сочетанных деформациях таза и позвоночника у детей: новая мед. технология (разрешение Россздравнадзора № 2011/334 от 19.10.11).
11. Пат. 2404707 Российская Федерация. МПК A61B5/0488. Способ лечения сколиотической деформации у детей / Кувина В.Н., Васильева Е.А., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2008125371/14; заявл. 16.10.08; опубл. 27.04.10. Бюл. № 33.
12. Пат. 2423095 Российская Федерация. МПК A61H1/00. Способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника у детей / Кувина В.Н., Васильева Е.А., Глебец В.А.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2008151319/14; заявл. 23.12.08; опубл. 10.07.11. Бюл. № 18.
13. Пат. 2448667 Российской Федерации. МПК A61F5/00. Способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника у детей и устройство для его осуществления / Васильева Е.А., Кувина В.Н., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2010114368/14; заявл. 12.04.12; опубл. 27.04.12. Бюл. № 12.

**Сведения об авторах**

**Кувин Сергей Сергеевич** – доктор медицинских наук, врач-травматолог Областной детской клинической больницы (664003 Иркутск, бульвар Гагарина, 4)

**Кувина Валентина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ортопедии научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, scrrs.irk@gmail.com)

**Васильева Елена Алексеевна** – врач ЛФК, медицинский центр «Элитэ» (Иркутск, ул. Александра Невского, 4, vasilyeva.elena@mail.ru)

М.А. Макарова

## ОБЗОР НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА В ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

В настоящей работе подведен 10-летний итог работы научного коллектива, занимающегося изучением дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Получены новые теоретические знания по изучению данной проблемы, которые легли в основу разработки новых методов диагностики, прогнозирования, лечения. Внедрение предложенных новых технологий диагностики, лечения и прогнозирования патологий позвоночника позволило на несколько порядков улучшить результаты лечения больных со стенозами позвоночного канала, послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами, грыжами межпозвонковых дисков, нестабильностью позвоночно-двигательного сегмента. Раскрытие закономерностей и механизмов многофакторного синдрома нестабильности легло в основу разработки учеными патогенетически обоснованных способов коррекции этого синдрома. Все разработанные новые методы подтверждены патентами, утвержденными новыми технологиями.

**Ключевые слова:** дегенеративно-дистрофические заболевания, патенты

## THE OVERVIEW OF SCIENTIFIC ACHIEVEMENTS IN RESEARCHING OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE SPINE IN SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS FOR 10 YEARS

М.А. Makarova

**Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk**

This article represents the result of 10 years work of scientific staff going into researching of degenerative diseases of the spine. The new theoretical knowledge taken to the basis of new ways of diagnostics, forecasting and treatment was obtained. The introduction of suggested new technics of diagnostics, treatment and forecasting of pathologies of the spine let to improve results of treatment of patients with spinal stenosis, postoperative adhesion scar-epiduritis, herniated intervertebral discs, instability of the spinal motion segment. Finding out the regularities and mechanisms of multifactorial syndrome of instability was taken as the basis of working out by scientists pathogenetically founded ways of correction of this syndrome. All new methods are patented and adopted by new technologies.

**Key words:** degenerative diseases, patents

Одним из главных научных направлений в ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН является комплексное изучение дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата, включая и позвоночник. Эта инвалидизирующая патология является социальной проблемой всего человечества, и Восточно-Сибирский регион не является исключением. Подтверждением мотивации изучения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника являются следующие позиции:

- частота встречаемости патологии позвоночника колеблется от 10 до 90 % взрослого и детского населения России;
- частота инвалидности заболевших доходит до 42 % в структуре заболеваний позвоночника;
- страдает трудоспособный возраст (35–60 лет).

На протяжении 10 лет большой коллектив ученых ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН занимался многофакторным изучением патологии позвоночника дегенеративно-дистрофического генеза в рамках комплексных НИР: «Системный подход в разработке программы медицинской и социальной реабилитации больных с поражением ПДС при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника» (срок выполнения 2002–2006 гг.) и «Изучение реакций нервной, сердечно-сосудистой, мышечной систем и

неспецифических изменений организма при дегенеративно-дистрофических поражениях позвоночника (сколиозы, остеохондрозы) на хирургическое и консервативное лечение в условиях Восточной Сибири» (срок выполнения 2007–2012 гг.). Руководителями этих НИР были д.м.н. проф. В.А. Сороковиков и д.м.н. проф. В.В. Бутуханов Ответственными исполнителями – к.м.н. ведущий научный сотрудник З.В. Кошкарева и к.м.н. с.н.с. О.В. Скляренко Среди исполнителей было 6 докторов наук и 15 кандидатов наук. Для выполнения НИР были задействованы практически все структурные подразделения центра (клиника, научно-организационный отдел, редакционно-издательский отдел и т.д.).

Следует отметить широкое комплексирование и взаимодействие ученых центра с научными коллективами других учреждений города, области, региона: Иркутского государственного университета, Иркутского государственного медицинского университета, Иркутской государственной медицинской академией последипломного образования, Иркутского областного Диагностического центра, областных клинических больниц (детской, взрослой); Городской клинической больницы № 3, Дорожной клинической больницы на ст. Иркутск-Пассажирский; Республиканской больницей города Улан-Удэ и т.д.

Учеными ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН совместно с учеными ИНЦ СО РАН успешно проведены клинические исследования больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с помощью нового прибора – тепловизора. Результаты исследований опубликованы в научных работах.

Учеными Центра при изучении данной патологии были получены новые теоретические знания, которые легли в основу разработки новых, более эффективных способов диагностики, лечения и прогнозирования патологии позвоночника [4–6, 8, 9, 11, 17, 20, 22, 23, 31]. Получено 7 патентов на выдачу патента [2, 25–30].

Большая работа в этом направлении проведена патентоведами ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН Р.Н. Харламовой и Л.А. Валериус в плане юридической защиты интеллектуальных объектов, выявленных в ходе выполнения данных НИР.

Практическому здравоохранению предложены разработанные учеными центра три новые медицинские технологии: «Способ прогнозирования развития послеоперационного рубцово-спаечного эпидурита» (Дмитриева Л.А., Коршунова Е.Ю., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В.); «Коррекционная иппотерапия при сочетанных деформациях таза и позвоночника у детей» (Кувина В.Н., Васильева Е.А.); «Способ определения нестадильности позвоночно-двигательных сегментов в пояснично-крестцовом отделе позвоночника» (Поздеева Н.А., Сороковиков В.А., Немаров А.А.).

Исполнителями НИР защищены 5 диссертаций, из них на соискание д.м.н. – 2 человека [11, 22] и 3 диссертации на соискание ученой степени кандидата наук [9, 19, 20]. Продолжается работа еще над двумя кандидатскими диссертациями. Учеными опубликовано 5 монографий [3, 12, 13, 18, 23].

Изданы 5 методических рекомендаций по изучаемой проблеме: «Способы лечения остеохондроза» (Бутуханов В.В., Сороковиков В.А., Иркутск, 2011); «Диагностика, клиника и консервативное лечение больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом в поясничном отделе позвоночника» (Скляренко О.В., Кошкарёва З.В., Сороковиков В.А., Дмитриева Л.А., Родионова Л.В., Иркутск, 2009); «Исследование цереброспинальной жидкости в диагностике клинического течения компрессионного синдрома поясничного отдела позвоночника» (Сороковиков В.А., Грузин П.Г., Ларионов С.Н., Бывальцев В.А., Иркутск, 2011); «Спектроскопия» (Сороковиков В.А., Ларионов С.Н., Грузин П.Г., Алексеева Н.В., Арсентьева Н.И., Иркутск, 2011); «Компьютерная программа для ЭВМ по диагностике стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка» (Брюханов В.Г., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Горбунов А.В., Иркутск, 2013).

Результаты научных исследований опубликованы в 95 статьях в отечественных журналах и 3 статьи в зарубежных журналах. Кроме этого научные результаты по материалам НИР (статьи и тезисы) опубликованы в сборниках научно-практических конференций различного уровня, съездах, конгрессах и других различных медицинских форумах [1, 4–8, 10, 14–17, 21, 24, 31–35].

Материалы научных исследований были доложены в 39 научных докладах на различных медицинских форумах международного, республиканского, регионального, областного и городского масштабов.

Полученные новые теоретические знания по изучаемой проблеме включены в обучающие программы для студентов Иркутского государственного медицинского университета по специальностям – нейрохирургия, травматология и ортопедия, патологическая физиология, а также для курсантов Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Разработанные новые высокоэффективные способы и технологии диагностики, лечения и прогнозирования дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника позволили в более короткие сроки устанавливать правильный диагноз [2, 4, 7–9, 12, 16–21, 24, 33, 34]. По предложенным учеными центра алгоритмам диагностики и лечения стало возможным своевременно и четко определять показания и объем хирургического лечения пациентов с этой инвалидизирующей патологией [1, 7, 10, 12, 16, 21, 22, 26–29, 32].

Внедрение предложенных новых технологий диагностики, лечения и прогнозирования патологий позвоночника позволило на несколько порядков улучшить результаты лечения больных со стенозами позвоночного канала, послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами, грыжами межпозвонковых дисков, нестабильностью позвоночно-двигательного сегмента. Раскрытие закономерностей и механизмов многофакторного синдрома нестабильности легло в основу разработки учеными патогенетически обоснованных способов коррекции этого синдрома.

Перспективность дальнейшего изучения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника определена по ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН дальнейшим углубленным изучением их в запланированной новой комплексной НИР на 2013–2015 гг. «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и таза на основе управления патофизиологическими механизмами в формировании патологии» (руководитель – д.м.н. проф. В.А. Сороковиков, ответственный исполнитель – к.м.н. З.В. Кошкарёва).

Коллективом отдела проводится большая педагогическая лечебно-консультативная, организационная, профилактическая, международная и общественная деятельность.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белых Е.Г., Бывальцев В.А., Сороковиков В.А. Анализ результатов микрохирургических, эндоскопических и эндоскопически ассистированных дисцектомий // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 21–25.

2. Брюханов В.Г., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Горбунов А.В. и др. Компьютерная программа для ЭВМ «Диагностика стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка»: свидетельство регистрации программы № 2012616618 от 25 мая 2012 г.

3. Диагностика и рефлексотерапия болевых синдромов при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника / Т.К. Верхозина [и др.]. – Иркутск, НЦРВХ СО РАМН, 2011. – 139 с.
4. Диагностика стенозирующих процессов поясничного канала на поясничном уровне (обзор литературы) / В.Г. Брюханов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – С. 215–219.
5. Динамика содержания основных белков острой фазы в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами при оперативном и консервативном лечении / Е.Ю. Коршунова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 72–75.
6. Дисфункция митохондрий при нейродегенеративных заболеваниях / Н.П. Судаков [и др.] // Неврология и психиатрия имени С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 110, № 9. – С. 87–91.
7. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом в поясничном отделе позвоночника / О.В. Скляренко [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 44–47.
8. Ипполитова Е.Г., Сороковиков В.А., Горбунов А.В. и др. ЭМГ-критерии выраженности патологических изменений у больных со стенозами поясничного канала / Е.С. Цысяляк [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 143–145.
9. Кинаш И.Н. Закономерности изменения соматовегетативного статуса у больных со сколиотической деформацией после хирургической коррекции: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2007. – 22 с.
10. Клинические синдромы при центральных стенозах позвоночно-двигательного сегмента поясничного отдела позвоночника / А.В. Горбунов [и др.] // Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. – 2009. – Т. XVI, Вып. 2. – С. 66–68.
11. Копылов В.С. Закономерности и механизмы структурных и функциональных изменений позвоночника, органов грудной клетки, брюшной полости при сколиотической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2006. – 38 с.
12. Копылов В.С., Потапов В.Э., Сороковиков В.А. Структурные изменения при сколиотической деформации. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 162 с.
13. Копылов В.С., Сороковиков В.А. Топографические изменения аорты и крупных висцеральных сосудов у больных со сколиотической деформацией позвоночника III–IV ст. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2006. – 125 с.
14. Лучевые методы диагностики стеноза поясничного канала и их информативность / В.Г. Брюханов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 6. – С. 32–36.
15. Наноструктурный анализ в сравнительной оценке дегенеративных изменений межпозвонкового диска / В.А. Бывальцев [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 26–30.
16. Особенности клиники и диагностики у больных послеоперационными рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами поясничного канала / В.Г. Брюханов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 5. – С. 55–58.
17. Оценка показателей функции щитовидной железы в зависимости от возраста у больных рубцово-спаечными эпидуритами / Л.В. Родионова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 66–68.
18. Очерки клинической ликворологии / под ред. В.И. Горбачева, В.А. Сороковикова, В.В. Ковалева. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 352 с.
19. Поздеева Н.А. Диагностика нестабильности позвоночно-двигательных сегментов в пояснично-крестцовом отделе позвоночника: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 22 с.
20. Потапов В.Э. Закономерности изменений структурных элементов поясничного канала у больных сколиотической деформацией III–IV ст. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2007. – 22 с.
21. Результаты сравнительного анализа эффективности эндоскопической дисцектомии и микрохирургической дисцектомии с эндоскопической поддержкой / В.А. Бывальцев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 59–63.
22. Сороковиков В.А. Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и патогенетически обоснованные способы его коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – 2003. – 46 с.
23. Сороковиков В.А., Малышев В.В. Посттравматический синдром нестабильности позвоночно-двигательного сегмента. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2003. – 117 с.
24. Способ диагностики стенозирующих процессов поясничного канала и дурального мешка на поясничном уровне / В.Г. Брюханов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 16–20.
25. Способ диагностики стенозирующих процессов поясничного канала и дурального мешка на поясничном уровне: пат. № 2483675 Рос. Федерация: МПК A 61B5/055 / Брюханов В.Г., Сороковиков В.А., Кошкарева З.В., Горбунов А.В., Немаров А.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – № 2011109708; заявл. 15.03.2011; опубл. 10.06.2013, Бюл. № 16.
26. Способ лечения остеохондроза: пат. № 2242258 Рос. Федерация: МПК A 61N5/067, A61N7/00, A61K35/78 / Бутуханов В.В., Сороковиков В.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – № 20021349117; заявл. 23.12.2002; опубл. 20.12.2004.
27. Способ лечения сколиотической болезни у детей: пат. 2241505 Рос. Федерация: МКИ A 61N5/067, A61H23/00, A 61B5/0488 / Бутуханов В.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – № 2002131622; заявл. 25.11.2002; опубл. 10.12.2004.
28. Способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника и устройство для его осуществления: пат. 2448667, Рос. Федерация: МПК A61F5/00, A61H1/00, A61H33/00 / Васильева Е.А., Кувина В.Н., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – № 2010114368; заявл. 12.04.2010; опубл. 27.04.2012, Бюл. № 12.
29. Способ лечения сочетанных деформаций таза и позвоночника: пат. 2423095, Рос. Федерация: МПК A61H1/00 / Кувина В.Н., Васильева Е.А., Глебец В.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ»

СО РАМН. – 2008151319; заявл. 23.12.2008; опубл. 10.07.2011, Бюл. № 19.

30. Способ прогнозирования течения сколиотической болезни: пат. 2402262, Рос. Федерация: МПК А 61B5/0476 / Бутуханов В.В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН. – № 2009124360; заявл. 25.06.2009; опубл. 27.10.2010, Бюл. № 30.

31. Сравнительная характеристика белков острой фазы и показатели минерального обмена в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами позвоночного канала / Л.В. Родионова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4, Ч. 1. – С. 157–160.

32. Сравнительный анализ эндоскопической и микрохирургической техники дискэктомии при дис-

корадикулярных конфликтах пояснично-крестцового отдела позвоночника / В.А. Бывальцев [и др.] // Актуальные вопросы хирургической практики на ВСЖД : сб. статей. – Иркутск, 2009. – С. 69–71.

33. Структурные изменения позвоночника при выраженных формах сколиоза / В.С. Копылов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4, Ч. 1. – С. 94–99.

34. Цитокиновый профиль у больных с рубцово-спаечными эпидуритами / Е.Ю. Коршунова [и др.] // Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева. – 2009. – Т. XVI, Вып. 2. – С. 29–33.

35. Эрдынеев К.Ц., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1. – С. 243–246.

#### **Сведения об авторах**

**Макарова Маргарита Арсентьевна** – заведующая научно-организационным отделом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1. Тел (3952) 29-03-83. oorgotdel@gmail.com)

616.728.4-001.513-08

И.В. Зедгенидзе, Н.В. Тишков

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМАХ  
ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

В результате анализа литературы выявлено, что при пронационно-абдукционном повреждении голеностопного сустава происходит травмирование суставных поверхностей. При этом существенно страдает гиалиновый хрящ. Типичной локализацией повреждений суставного хряща является средняя или передняя треть внутреннего края блока таранной кости. Кроме этого, повреждение может распространяться на наружную суставную поверхность блока таранной кости. В 50 % травмируется суставной хрящ переднего края большеберцовой кости. Наиболее часто встречается сочетание повреждений суставного хряща внутреннего края блока таранной кости и наружного отдела переднего края большеберцовой кости (от 43 % до 57 %). В 80 % случаев выявлено повреждение хряща суставной поверхности таранной кости голеностопного сустава в виде шероховатостей, трещин, дефектов с обнажением субхондральной кости. Полученные результаты говорят о том, что наряду с повреждением костных и связочных структур голеностопного сустава при пронационно-абдукционном механизме травмы существенно страдает суставной хрящ. Размеры и характер повреждений суставного хряща носят разнообразный характер. Исходя из вышеизложенного следует, что изначально тяжелое повреждение суставного хряща во время травмы будет значительно ухудшать ближайшие и отдаленные результаты, и этот факт необходимо учитывать при построении плана лечения пациентов с травмой голеностопного сустава.

**Ключевые слова:** повреждение голеностопного сустава, суставной хрящ

THE THERAPEUTIC TACTICS OF INTRA-ARTICULAR FRACTURES OF THE ANKLE  
(LITERATURE REVIEW)

I.V. Zedgenidze, N.V. Tishkov

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

As a result of the analysis of literature it was revealed that in case of pronation-abduction ankle injury takes place injury of the articular surfaces. The hyaline cartilage significantly suffers. Typical localization of damage of the articular cartilage is the middle or front third of the inner edge of talus block. The damage can spread to articular surface of the outer block of the talus. In 50 % cases the articular cartilage is the front edge of the tibia is damaged. The combination of damages of the articular cartilage of the inner edge of the block of the talus and the outside the department anterior edge of the tibia is more often (from 43 % till 57 %).

In 80 % cases the damage of the articular cartilage surface of the talus ankle as roughness, cracks, defects with exposure of subchondral bone was revealed. The results say that in case of damage bony and ligamentous structures of the ankle at the joint pronation-abduction mechanism the articular cartilage significantly suffers. The size and character of the damages of the articular cartilage differs.

As a result we can say that initially severe damage of the articular cartilage at trauma will significantly worsen the immediate and long-term results and this fact should be taken into account while making plan of the treatment of patients with ankle injury.

**Key words:** ankle injury, articular cartilage

Внутрисуставные переломы почти всегда лечатся путем открытой репозиции с применением внутренней, наружной фиксации или одновременно обоими методами. Идеальным результатом лечения является восстановление анатомии и функции конечности. Для достижения этой цели необходимо соблюдение нескольких важных принципов лечения: 1) открытая репозиция и жесткая фиксация перелома в течение 6–8 часов с момента получения травмы; 2) максимально щадящее отношение к надкостнице и хрящевой ткани во время операции; 3) функциональное послеоперационное лечение (ранние движения) [48].

Лечебная тактика при пронационно-абдукционных повреждениях голеностопного сустава

При механической травме голеностопного сустава отмечаются трансхондральные повреждения суставных поверхностей, что является причиной разного рода осложнений в отдаленном периоде. При этом недооценивается роль травмы хряща суставных поверхностей голеностопного сустава при отсутствии макроскопически и рентгенологически обнаруживаемых повреждений.

Механизм возникновения пронационно-абдукционных повреждений голеностопного сустава можно представить следующим образом: переломы происходят при насилиственном и чрезмерном повороте стопы вокруг оси (пронация) или оси голени (абдукция). При пронации стона упирается в свой внутренний край, а линия, по которой передается давление тяжести тела про-

ходит кнутри от таранной кости. Дельтовидная связка при таком положении стопы натягивается, а затем или разрывается, или отрывает внутреннюю лодыжку [4].

Достаточно высоконформативным современным методом диагностики внутри- и околосуставных повреждений является компьютерная томография. Сущность ее сводится к математической обработке и воспроизведению изображения тканей на срезе [16].

Одним из современных методов исследования, позволяющим осуществить визуальный контроль суставного хряща голеностопного сустава, является артроскопия [21, 23, 26, 33, 36, 38, 43, 47].

В настоящее время данное исследование применяется с диагностической и лечебной целью [32, 36, 46].

Экспериментальные исследования A.L. Berndt и M. Harty [19] позволили авторам описать механизмы трансхондральных переломов таранной кости, при которых все повреждения связывали с инверсионным механизмом травмы. Анализируя отчеты клинических наблюдений, авторы нашли, что 43 % повреждений локализовались в наружной части блока таранной кости, а около 57 % – во внутренней, обычно в задней трети.

Эти данные подтверждены артроскопическими исследованиями голеностопных суставов больных, получивших травму при насильтвенной инверсии стопы. Более того, были выявлены повреждения суставной поверхности переднего края большеберцовой кости. Все исследования проводились в сроки от 3 мес. до 3 лет после травмы голеностопного сустава [20, 26, 36, 43, 47]. Повреждение суставного хряща таранной кости выявлено в 80 % случаев.

Оперативная артроскопия голеностопного сустава, включающая в себя: лаваж сустава с удалением гемо-синовиальной жидкости, дебриджмент сустава, внутрисуставная остеоперфорация дефектов хряща эффективна как первый этап операции. Вторым этапом выполняется открытый или закрытый остеосинтез с устранением подвышихов стопы [7, 35].

При остеосинтезе костей, образующих голеностопный сустав с успехом используется накостный и чрескостный остеосинтез. Группой авторов из Ульяновского государственного университета под руководством Н.О. Каллаева [6] проведен сравнительный анализ эффективности лечения переломов и переломо-вывихов голеностопного сустава методом чрескостного компрессионного остеосинтеза (100 больных – основная группа) и погружного остеосинтеза с использованием традиционных фиксаторов – винтов, спиц, пластин, болтов-стяжек и др. (206 больных – контрольная группа). Применение методики динамического компрессионного остеосинтеза обеспечивает жесткость фиксации отломков при минимальной операционной травме и сохраняет движения в голеностопном суставе. Положительные результаты лечения в основной группе получены у 94,3 % больных, в контрольной – у 72,1 %.

А.В. Коршунов [8] разработал биомеханически обоснованный способ чрескостного остеосинтеза сложных переломов голеностопного сустава шарниро-дистракционными аппаратами при застарелых повреждениях. Изучена зависимость отдаленных результатов лечения больных после остеосинтеза шарниро-дистракционным аппаратом от давности

и типа повреждения. Применен новый вариант аппарата Волкова-Оганесяна (8 модель) [3]. Получены положительные результаты лечения у 95 % больных, пролеченных по данной методике.

### **Реакция синовиальной оболочки на присутствие крови в полости сустава**

Присутствие крови в полости сустава вызывает нейтрофильную инфильтрацию и сосудистую гиперемию. В то же время нарушение целостности покровного слоя, пролиферация синовиальных клеток и макрофагов связаны в первую очередь с присутствием форменных элементов крови – массы эритроцитов.

Присутствие крови в суставе вызывает альтерацию покровного слоя, особенно в местах ее скопления и застивания, резкое набухание межточного вещества матрикса, пролиферацию клеток покровного слоя и глубжележащих слоев синовиальной оболочки, инфильтрацию оболочки макрофагами и лимфоцитами, фагоцитоз цельных и разрушенных эритроцитов макрофагами, а позднее и клетками покровного слоя. Кроме того, эти изменения проявляются в виде пропитывания тканей оболочки кровяными пигментами, сосудистой гиперемией всех слоев оболочки и по всей ее поверхности с незначительными экссудативными явлениями, кратковременной нейтрофильной инфильтрацией в течение первых суток, вспышки реактивных митозов в клетках покровного слоя по всей поверхности оболочки, выпадения нитей и тонких пленок фибрина [14].

В клинической практике наличие внутрисуставного перелома и гемартроза приводит к выраженному отеку параартикулярных тканей с образованием фликтен [27].

### **Повреждение гиалинового хряща при внутрисуставных переломах**

Гиалиновый суставной хрящ является той тканью, которая подвергается стрессовым нагрузкам и противостоит им, благодаря удивительной жесткости на сжатие и упругости. Во всех синовиальных суставах он состоит из одних и тех же компонентов, имеет одну и ту же общую структуру и выполняет одни и те же функции. Он обладает способностью распределять нагрузки, минимизируя стрессовый пик на субхондральную кость.

Гистологически зрелый суставной хрящ оказывается простой нейтральной тканью. При визуальном осмотре нормальный суставной хрящ представляет собой гладкую твердую поверхность, которая противостоит деформации. Микроскопия показывает, что хрящ состоит из внеклеточной матрицы с единственным типом клетки – хрящевой. В нем отсутствуют кровеносные, лимфатические сосуды и нервы.

Травматическое повреждение гиалинового хряща является пусковым моментом для развития деформирующего артоза, поэтому необходима точная диагностика травмированных хрящевых структур.

К тяжелым повреждениям опорно-двигательной системы относят трансхондральные переломы и повреждения гиалинового хряща [29, 44]. К трансхондральным переломам относятся костно-хрящевые повреждения, т.е. переломы костной основы с одновременным или вторичным повреждением суставного хряща.

Повреждения суставного хряща, сопутствующие внутрисуставным переломам в последнее время анализируются многими авторами [11, 13, 45]. Определяются их размеры и глубина повреждения.

З.С. Миронова [13] выделяет 3 группы повреждений суставного хряща:

1. Сминание, размягчение, шероховатость, вздутие или отслоика хряща.

2. Глубокие трещины, достигающие субхондральной кости.

3. Эрозии, язвы с дефектом суставной поверхности хряща.

В.Н. Левенец, В.В. Пляцко [12] одним из основных классифицирующих признаков считают продолжительность течения патологического процесса после травмы сустава, в зависимости от которого различают свежие (до 1 мес.), застарелые (от 1 до 6 мес.) и хронические (более 6 мес.) повреждения суставного хряща. Как правило, наиболее благоприятные результаты лечения достигаются при свежих повреждениях хряща.

Кроме этого, скорость прогрессирования патологического процесса находится в прямой зависимости от количества и обширности очагов повреждения хрящевого покрова. Поэтому авторы выделяют изолированные (1 поврежденный участок) и множественные (2 и более очагов) повреждения с обязательным указанием их локализации.

Травмированные зоны в зависимости от размеров поврежденного участка подразделяют на две группы: 1 – площадь очага поражения менее 1 см, 2 – площадь повреждения более 1 см.

В зарубежной литературе используется система оценки состояния суставного хряща по классификации International Cartilage Repair Society (ICRS) [24].

К высоконформативным дополнительным методам диагностики внутри и околосуставных повреждений относится компьютерная томография. Сущность ее сводится к математической обработке и воспроизведению изображения тканей на срезе [16]. Однако, недостаточная доступность и дороговизна является препятствием для использования данного метода в повседневной клинической практике.

При оценке размеров и площади повреждения суставного хряща неоценимую роль играет артроскопия, которая отличается высокой информативностью и малой травматичностью.

Термины «артроскопия», «эндоскопия», «артроэндоскопия» ввел Е. Bircher в 1922 г. (Швейцария) [22].

Однако, попытки проводить артроскопию мелких суставов оставались безуспешными вплоть до 1969 г., когда в Японии были получены легкие светпередающие материалы. И в 1970 г., после появления стекловолоконной оптики, был предложен артроскоп N 24. Разработка данного артроскопа открыла возможности проводить осмотр метатарзофаланговых суставов (D 1,9 мм).

J.S. Parisien [43] опубликовал описание собственной методики двойной пункции голеностопного сустава. Автор пришел к выводу, что необходимо проводить артроскопическое исследование неоднократно с целью динамического наблюдения. Он использовал артроскоп для удаления внутрисуставных тел, частичной синовэктомии, а также для введения в

полость сустава шейвера для сглаживания суставных поверхностей.

M.S. Burman [25] сформулировал основные принципы артроскопии:

- для расширения поля зрения необходимо растяжение суставной сумки инертным газом или нейтральной жидкостью,

- ручная тракция сустава (более эффективна на плечевом суставе, а также у пациентов со слабо развитой мускулатурой или при повреждении капсульно-связочного аппарата,

- правильное положение сустава во время проведения исследования,

- для лучшего осмотра внутрисуставных структур необходимо осуществлять движения в суставе.

Артроскопия должна предшествовать рентгенография поврежденного сустава. Одним из показаний к артроскопии считают уточнение локализации и характера смещения при трансхондральном переломе для определения показаний к оперативной тактике лечения [34, 46].

### ***Возможности reparативной регенерации суставного хряща***

Для практической хирургии reparативная регенерация суставного хряща имеет огромное значение. Этому вопросу посвящено большое количество работ [4, 9, 40].

По данным Г.И. Лаврищевой и Г.А. Оноприенко [10] восстановление целостности хрящевого покрова при помощи же хрящевой ткани возможно только при обездвиженности краев раны хряща и плотном их прилегании; диастаз при обездвиженных краях не должен быть больше 1,5–2 мм.

Подобные трудности полноценного сращения краев хрящевой раны суставного хряща отмечаются при внутрисуставных переломах: диастаз между краями более 1,5 мм сопровождается несращением.

До сих пор нет единого мнения в вопросе восстановления хряща. По данным одних авторов хрящ не регенерирует [15, 41]. Другие авторы считают, что добиться регенерации сустава возможно, но необходимые условия создать очень трудно [40]. Для регенерации необходимо плотное смыкание краев хрящевой раны [9]. Сами хондроциты не пролиферируют. Гиалиновый хрящ образуется из хондральной ткани эндоста и ретикулярной ткани межбалочных промежутков. Следовательно, если не повреждена субхондральная кость – восстановление хряща невозможно. Обычно дефект хряща заполняется сгустком крови, который организуется в грубоволокнистую соединительную ткань, а затем может замениться волокнистым хрящом. Снижение амортизационных свойств поврежденного гиалинового хряща передается на подлежащую кость. Суставные концы костей деформируются, развивается нестабильность сустава [28, 39]. При дефектах суставного хряща эффективна внутрисуставная остеоперфорация [18].

До последнего времени основными принципами лечения дефектов хряща оставались лаваж сустава и дебриджмент суставной поверхности: очистка сустава от нежизнеспособных фрагментов хряща, свободных

внутрисуставных тел и синовиальной жидкости с растворенными в ней литическими ферментами [40].

В 1987 г. начались клинические испытания пересадки культуры собственных хондроцитов для закрытия дефекта хряща [5, 30, 31, 42]. Методика трансплантации взвеси культуры собственных культивированных хондроцитов носит название картицел (Carticel).

По мнению B. Mandelbaum et al. [37] при травме сустава в суставной жидкости появляются цитокины и фермент стромелизин, которые в большей степени способствуют дегенерации хряща, чем его восстановлению; частичное повреждение хряща не излечивается и в течение долгого времени может находиться в неизменном состоянии, т.к. не действует механизм запуска регенерации; повреждение хряща на всю его толщину замещается волокнистым хрящом, у которого механические свойства не достаточны для того, чтобы выдержать нормальные нагрузки на сустав; дефект хряща размером меньше 2 см<sup>2</sup> может протекать бессимптомно и не прогрессировать. Такой дефект имеет наиболее благоприятный прогноз.

#### *Синовиально-сосудистая реакция при внутрисуставных переломах*

Между отломками формируется кровяной сгусток и концу первой недели выявляется молодая мезенхимальная ткань с интенсивно развивающимися кровеносными сосудами. Организация кровяного сгустка происходит путем врастания в него фибробластов из прилегающих костно-мозговых пространств и поверхностей костных trabekул. Отмечается тенденция продвижения из глубины к поверхности. Промежуток между отломками заполняется соединительной тканью. При изучении микропрепараторов со специальной окраской на эластические волокна можно убедиться, что дефект между отломками был выполнен за счет ткани, образовавшейся из расположенной поблизости синовиальной оболочки. Подобная картина может наблюдаться, когда линия перелома проходит непосредственно вблизи капсулы сустава. Тончайшая оболочка в виде паннуса распространяется до места перелома. Признаков паннуса при переломах вдали от перихондрального края не обнаружено [1].

При ранении суставного хряща раны, расположенные вблизи синовиальной оболочки, заживают из элементов соединительнотканного паннуса путем разрастания на поверхности хряща «пленки» (рыхловолокнистой) соединительной ткани со стороны синовиальной оболочки. Соединительная ткань, заполняющая рану хряща, со временем может заместиться гиалиновым хрящом (путем соответствующего дифференцирования ее элементов) [2].

Появление синовиального паннуса было замечено и в месте забора хрящевого трансплантата [49].

При экспериментальном повреждении хряща и субхондральной пластинки диаметром 2 мм находили синовиальный паннус в 13 дефектах хряща. В двух случаях он не доходил до места повреждения [17]. При повреждении суставного хряща в 90 % случаев выявлен паннус преимущественно в маргинальной зоне.

В настоящее время до конца не решен вопрос о влиянии синовиального паннуса на хрящевую ткань.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Артроскопия является ценным инструментом для оценки переломов голени в области голеностопного сустава и является методом выбора при лечении внутрисуставной патологии. Оперативная артроскопия голеностопного сустава, включающая в себя лаваж сустава с удалением гемо-синовиальной жидкости, дебридмент сустава, внутрисуставная остеоперфорация дефектов хряща эффективна как первый этап операции. Вторым этапом выполняется открытый или закрытый остеосинтез с устранием подвыших стопы. Кроме того, репозиция отломком под контролем артроскопического обзора или под контролем КТ позволяет уменьшить травматичность операции и сроки заживления послеоперационных ран, предотвратить развитие контрактур в послеоперационном периоде.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Богданов Ф.Р. Внутрисуставные переломы. – Свердловск, 1949. – 200 с.
2. Виноградова Т.П. Биологические особенности хрящевой ткани и их значение в клинической ортопедии и травматологии. – М. : ЦИТО, 1964. – 16 с.
3. Волков М.В., Оганесян О.В. Восстановление формы и функции суставов и костей (аппаратами авторов). – М. : Медицина, 1986. – 256 с.
4. Диагностикум механизмов и морфологии переломов при тупой травме скелета / В.И. Бахметьев [и др.]. – Новосибирск : Наука, 1996. – 166 с.
5. Зазирный И.М., Евсеенко В.Г. Тактика хирургического лечения дефектов хряща коленного сустава // Матер. VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара, 2006. – С. 526–527.
6. Каллаев Н.О., Лыжина Е.Л., Каллаев Т.Н. Сравнительный анализ оперативных методов лечения около- и внутрисуставных переломов и переломо-вывихов голеностопного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2004. – № 1. – С. 32–35.
7. Клименко Г.С., Зедгенидзе И.В., Раджабов А.А. Результаты лечебно-диагностической артроскопии голеностопного сустава у больных с пронационно-абдукционными повреждениями // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1999. – № 3. – С. 41–44.
8. Коршунов А.В. Лечение застарелых повреждений голеностопного сустава с разрывом дистального межберцового синдесмоза шарниро-дистракционными аппаратами Волкова-Оганесяна: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 21 с.
9. Лаврищева Г.И., Михайлова Л.Н. К вопросу о репаративной регенерации суставного хряща // Ревматология. – 1985. – № 4. – С. 46–49.
10. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. – М. : Медицина, 1996.
11. Левенец В.Н., Пляцко В.В. Свежие повреждения суставного хряща коленного сустава // Клиническая хирургия. – 1985. – № 12. – С. 11–14.
12. Левенец В.Н., Пляцко В.В. О классификации повреждений суставного хряща коленного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1989. – № 2. – С. 64–66.

13. Миронова З.С. , Меркулова Р.И. , Богуцкая Е.Б., Баддин И.А. Перенапряжение опорно-двигательного аппарата у спортсменов. – М.: Физкультура и спорт, 1982.
14. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. – М.: Медицина, 1980. – 278 с.
15. Старцева И.А., Волжская Л.Б. О первичном заживлении внутрисуставных переломов // Мат. II съезда травматологов Белоруссии. – Минск, 1972. – С. 258–260.
16. Шестерня Н.А. Внутри- и околосуставные переломы бедра и голени // Травматология и ортопедия: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1997. – Т. 2. – С. 268–329.
17. Aston J.E., Bentley G. Repair of articular surfaces by allografts of articular and growth-plate cartilage // J. Bone Joint Surg. – 1986. – Vol. 68-B, N 1. – P. 29–35.
18. Becher C., Thermann H. Results of microfracture in the treatment of articular cartilage defects of the talus // Foot Ankle Int. – 2005. – Vol. 26. – P. 583–589.
19. Berndt A.L., Harty M. Transchondral fractures (Osteochondritis dissecans) of the talus // J. Bone Joint Surg. – 1959. – Vol. 41-A, N 6. – P. 988–1020.
20. Biedert R. Osteochondrale lesionen des talus // Unfall Chirurg. – 1989. – № 4. – S. 199–205.
21. Biedert R. Anterior ankle pain in sports medicine: aetiology and indications for arthroscopy // Arch. Orthop. – 1991. – Vol. 110. – P. 293.
22. Bircher E. Beitrag zur Pathologie (Arthritis deformans) und Diagnose der Meniscus – Verletzungen (Arthroendoscopie) // Beitr. Z. Klin. Chir. – 1922. – Vol. 127. – P. 239–250.
23. Bobic V. Arthroscopy in the management of sports injuries // J. Bone Jt. Surg. – 1997. – Vol. 79-B. – P. 107.
24. Brittberg M. ICRS Clinical Cartilage Injury Evaluation System-2000 // Third ICRS Meeting. – 2000. – Vol. 28.
25. Burman M.S. Arthroscopy or direct visualization of joints // J. Bone Jt. Surg. – 1931. – Vol. 13 A, № 4. – P. 669–695.
26. Canale T.C., Belding R.H. Osteochondral lesion of the talus // J. Bone Jt. Surg. – 1980. – Vol. 62-A. – P. 97.
27. Chan Y., Yuan L., Hung S. Arthroscopic-assisted reduction with bilateral buttress plate fixation of complex tibial plateau fractures // Arthroscopy. – 2003. – Vol. 19. – P. 974–984.
28. Cole A.A., Margulis A., Kuettner K.E. Distinguishing ankle and knee articular cartilage // Foot Ankle Clin. – 2003. – Vol. 8. – P. 305–316.
29. Gillquist J., Hagberg, Oretorp M. Arthroscopy in Acute Injuries of the knee joint // Acta Orthop. Scand. – 1977. – Vol. 48. – P. 190.
30. Grande D.A. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation // J. Orthopaed. Res. – 1989. – № 7. – P. 208–218.
31. Haugegaard M., Lundsgaard C., Vibe-Hansen H. Treatment of cartilage defects with autologous chondrocyte implantation // Danish Orthoped. Soc. Bull. – 1998. – № 3. – P. 54.
32. Heller A.J., Volger H.W. Ankle joint arthroscopy // Foot Surg. – 1982. – Vol. 21, № 1. – P. 23–29.
33. Hempfling H. Arthrosskopie zur Diagnostik der Instabilitäten am oberen Sprunggelenk // Klinikarzt. – 1983. – Vol. 12. – S. 171–178.
34. Hempfling H. Die Arthroskopie des oberen Sprunggelenk // Der Arthroskopie kurs. – 1995. – Vol. 7. – S. 125 – 141.
35. Hou Zhi-q, Krishnan J., Tamblyn P. The applications of arthroscopy on malleolus fractures // Chin. J. Traumatol. – 2005. – Vol. 8, N 6. – P. 379–382.
36. Lundein R.O. Ankle arthroscopy in the adolescent patient // Foot Surg. – 1990. – Vol. 29, № 5. – P. 510–515.
37. Mandelbaum B., Browne J., Fu F. Articular cartilage lesions of the knee // Am. J. Sport. Med. – 1998. – № 26 (6). – P. 853–860.
38. Martin D.F., Curl W.W., Baker C.L. Arthroscopic treatment of chronic synovitis of the ankle // Arthroscopy. – 1989. – Vol. 5, № 2. – P. 110–114.
39. McKinley T.O., Bay B.K. Trabecular bone strain changes associated with cartilage defects in the proximal and distal tibia // J. Orthop. Res. – 2001. – № 19 (5). – P. 906–913.
40. Minas T., Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation // Clin. Sport. Med. – 1999. – № 18. – P. 13–44.
41. Ochi M., Uchio Y. Cartilage repair – a new surgical procedure of cultured chondrocyte transplantation // Controversies in Orthopaedic Sports Med. Chan K. – Williams & Wilkins, 1998. – P. 325–328.
42. Osteochondral lesions of the talus: Randomized controlled trial comparing chondroplasty, microfracture, and osteochondral autograft transplantation / A. Gobbi [et al.] // Arthroscopy. – 2006. – Vol. 22. – P. 1085–1092.
43. Parisien J.S., Vangsness T. Operative arthroscopy of the ankle: three years experience // Clin. Orthop. – 1985. – Vol. 19. – P. 46–53.
44. Poole R. What type of cartilage repair are we attempting to attain? // J Bone Joint Surg Am. – 2003. – Vol. 85. – P. 40–44.
45. Robinson D.E., Winson I.G., Harries W.J., Kelly A.J. Arthroscopic treatment of osteochondral lesion of the talus // J Bone Joint Surg Br. – 2003. – Vol. 85. – P. 989–993.
46. Smith G.D., Taylor J. Arthroscopic Assessment of Cartilage Repair: A validation Study of 2 Scoring Systems // Arthroscopy. – 2005. – Vol. 21. – P. 1462–1467.
47. Van Dijk C.N., Verhagen R.A.W., Tol J.L. Arthroscopy for problems after ankle fracture // J. Bone Jt. Surg. – 1997. – Vol. 79-B. – P. 280–284.
48. Weber B.G., Brunner Ch., Freuber F. Treatment of fractures in children and adolescents. – Berlin – Heidelberg – New York: Springer Verlag, 1980.
49. Yablon D. Destruction of joint homografts: an experimental study. – Arthritis Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P. 1526–1537.

#### Сведения об авторах

**Зедгенидзе Иван Владимирович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НКО травматологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-57)

**Тишков Николай Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий НКО травматологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-66)

Р.В. Казакова

## ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

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

В работе представлен обзор научной литературы, посвященной патогенезу, диагностике и лечению пневмоний при циррозе печени. Пневмонии наблюдаются у 4–21 % больных циррозом печени, наиболее часто – алкогольной этиологии. Нередко развитие пневмонии осложняет кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Летальность достигает 40 %, факторами риска летальности являются нарушение сознания, многодолевая пневмония, асцит, острые почечные недостаточность, бактериемия, длительность госпитализации. Отдельно рассматриваются другие варианты поражения легких у больных с циррозами печени (гепатопульмональный синдром и синдром портопульмональной гипертензии), а также иные причины лихорадки при заболеваниях печени. Предложен алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой, который включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин возникновения лихорадки.

**Ключевые слова:** лихорадка, печеночная недостаточность, цирроз печени, порталная гипертензия, гепатопульмональный синдром, синдром портопульмональной гипертензии, трансплантация печени, инфекционные осложнения, эндотоксемия, пневмонии

## PNEUMONIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

R.V. Kazakova

Irkutsk State Medical University (Irkutsk)

This paper presents a review of the scientific literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment of pneumonia in liver cirrhosis. Pneumonia occur in 4-21% of patients with cirrhosis of the liver, the most common etiology of alcohol. Often the development of pneumonia complicated by bleeding from varicose veins in the esophagus. Mortality rate is 40%, the risk factors of mortality are impaired consciousness, mnogodolevaya pneumonia, ascites, acute renal failure, bacteremia, length of hospital stay. Separately considering other options lung disease in patients with liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension), as well as other causes of fever in liver disease. An algorithm for investigation of patients with abnormal liver function, and fever, which includes finding the source of infection, diagnosis of bacterial overgrowth syndrome, bacterial translocation and endotoxemia, and consideration of possible non-infectious causes of fever.

**Key words:** fever, liver failure, liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, the syndrome of portopulmonaru hypertension, liver transplantation, infectious complications, andotoximya, pneumonias

Бактериальные коморбидные инфекции, по мнению М.С. Жаркова и соавт., относятся к одним из самых частых осложнений у пациентов с циррозом печени (ЦП) [8, 9]. В конце XX века они наблюдались у 4,5 % больных ЦП [17], по современным данным они выявляются у 32–34 % больных на момент госпитализации, у 45 % больных с желудочно-кишечным кровотечением [16, 21]. Иначе говоря, несмотря на разнородность данных, можно предположить, что имеется тенденция к росту распространенности этих осложнений. Дальнейшие исследования ранней диагностики, профилактики и лечения необходимы для улучшения исходов у пациентов с декомпенсированным ЦП [32].

Если распределить коморбидные бактериальные инфекции по частоте, то на первом месте стоит спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – у 25 % госпитализированных больных с асцитом, на втором месте стоят инфекции мочевых путей – у 20 %, на третьем располагаются инфекции дыхательной системы – у 15 % и далее размещается инфекционный эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия, ассоциированная с терапевтическими инвазивными процедурами и постановкой катетера [2–4, 8, 9, 25, 26, 32, 39, 40, 46, 47].

Развившиеся инфекционные осложнения ЦП служат непосредственной причиной смерти при-

близительно у 1/4 больных. В основе такой высокой летальности лежит латентное течение этих инфекций, что затрудняет диагностику, одним из наиболее частых клинических проявлений является появление или усиление печеночной энцефалопатии [8, 9, 17, 27, 29, 36]. Прогноз этих пациентов тесно связано со скоростью и точностью диагностики, соответствующее лечение снижает смертность [32].

Несмотря на хорошо изученные механизмы развития и широкое использование достижений научно-технического прогресса в гастроэнтерологии, проблема инфекционных осложнений ЦП в настоящее время стоит особенно остро. В патогенезе наиболее достоверным представляется наличие следующих патогенетических механизмов в развитии инфекционных осложнений при ЦП: синдром избыточного бактериального роста, иммунодепрессия, изменение проницаемости кишечной стенки. Все эти состояния лежат в основе бактериальной транслокации, определяемой как пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и в другие внекишечные среды. Большая часть данных в пользу феномена бактериальной транслокации при ЦП получена в экспериментах на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных

МЛУ. Частота бактериальной транслокации в МЛУ составляет около 40 % у крыс с асцитом и около 80 % у этих же животных с СБП [8, 19]. Существует четкая связь между избыточным бактериальным ростом и степенью тяжести поражения печени, определяемой по принадлежности к классу по шкале Чайлда-Пью [8].

Кроме того, выявлено, что наличие асцита и уровень общего билирубина более 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) повышают риск возникновения избыточной обсемененности кишечника до 82 %. Вместе с тем, не получено статистически значимой зависимости избыточного роста от уровня давления в портальной системе и от этиологии заболевания печени. В экспериментальных моделях на животных было показано, что избыточная обсемененность не всеми микроорганизмами приводила к развитию бактериальной транслокации. Таким образом, необходимо учитывать не менее важное, способствующее развитию инфекционных осложнений, условие – фактор бактериальной вирулентности. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации.

В структуре бактериальных коморбидных инфекций у пациентов с заболеваниями печени преобладают бактериальные инфекции, обусловленные кишечной микрофлорой. Прежде всего они представлены грамотрицательными бактериями: *E. coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки. Отдельные штаммы *E. coli* особенно хорошо перемещаются из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, возможно, ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. У больных ЦП грамотрицательные бактерии обычно выделяются при наличии СБП и инфекций мочевыводящих путей, в то время как пневмонию и связанные с инвазивными процедурами инфекции чаще вызывают грамположительные бактерии – пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) [24], хотя может встречаться в качестве этиологического фактора и грамотрицательная флора – *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также [10, 11, 20, 23, 33, 34, 43], а также грибы – аспергиллы, сахаромицеты и др. [22, 30, 38, 41, 42, 45].

Несмотря на то, что облигатная анаэробная бактериальная флора превосходит аэробную более чем в 100 раз, эти бактерии очень редко транслокируются через стенку кишечника. Анаэробные штаммы ограничивают рост других штаммов с более высоким потенциалом транслокации. Установлено, что селективная элиминация анаэробов способствует транслокации аэробной флоры. Важным фактором, предрасполагающим к развитию избыточного бактериального роста у этих больных, является снижение моторики тонкой кишки, которое особенно выражено у пациентов с более тяжелой степенью печеночной недостаточности и является обратимым после успешной трансплантации печени. Патогенез гипомоторной дискинезии тонкой кишки складывается из многих факторов: повышение адренергической активности, усиление продукции оксида азота, а также структурные изменения кишечной стенки в связи с оксидативным стрессом и портал-

ной гипертензией, преимущественно из-за развития коллатералей [8, 9].

Предрасполагающим к бактериальной транслокации фактором при ЦП является снижение фагоцитарной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы, что определяется портосистемным шунтированием крови [17], кроме того, вирусные циррозы в ряде случаев сочетаются с ВИЧ-инфекцией [44].

У больных с ЦП одними из бактериальных коморбидных инфекций являются респираторные инфекции, наиболее прогностически неблагоприятной из которых является пневмония. В последние годы отмечено, что инфекции дыхательный путей у больных ЦП протекают немного легче [17].

Диагностика пневмоний относится к числу сложных медицинских задач, даже если соблюдать правило «золотого стандарта». В это понятие включены пять признаков: наличие лихорадки, кашля с мокротой гнойного характера, укорочение перкуторного звука и появление аускультативных феноменов пневмоний (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации), лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом, выявляющийся при рентгенографическом исследовании инфильтрат в легких [5–7, 15]. Особые сложности возникают при возникновении пневмонии на фоне какого-то иного тяжелого соматического страдания. Последние исследования ученых показали, что лихорадка развивается во многих случаях поражения печени. Она может вызываться такими факторами:

1. Непосредственное инфекционное поражение печени. Так, температура может повышаться в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита.

2. Транслокация микроорганизмов в системный кровоток при холангите. В таких случаях повышение температуры может быть ремитирующим или гектическим с ознобом.

3. Транслокация микроорганизмов в системный кровоток из просвета кишки при тяжелом поражении печени. Причины бактериемии при печеночно-клеточной недостаточности могут быть следующие: нарушение функции клеток Купфера; проникновение микроорганизмов из воротной вены в системный кровоток через портосистемные коллатерали; часто сопутствующее недостаточности функции печени нарушение функции полиморфноядерных лейкоцитов; снижение содержания в сыворотке защитных факторов – фибронектина, опсонинов и хемоаттрактантов, в том числе компонентов каскада комплемента.

4. Формирование у больных с недостаточностью печени отдаленных очагов инфекции. При этом особенно часто присоединяются инфекции мочевыводящих путей и пневмонии.

Пневмония по данным зарубежной литературы [28] наблюдается у 4–21 % больных ЦП, наиболее часто алкогольной этиологии. Нередко развитие пневмонии осложняет кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, особенно при длительном применении зонда Блэкмора. Летальность достигает 40 %.

Клиническая картина в большинстве случаев стерта: субфебрильная температура, умеренный

лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии. В диагностике ведущая роль принадлежит физикальным и рентгенологическим методам исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидроторакса. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия из группы цефалоспоринов (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон и др.) [37]. При получении результатов посева возможно применение других антибактериальных препаратов с учетом их потенциальной гепатотоксичности. Антибактериальную терапию продолжают дополнительно 1–2 дня после ликвидации всех клинических и лабораторных симптомов [32].

Учитывая частое развитие бактериальной инфекции при ЦП, высокий уровень летальности и трудности своевременной диагностики и проведения адекватной терапии, основное внимание должно уделяться профилактике данной группы осложнений [28]. Профилактические мероприятия можно подразделить на три уровня, каждый из которых осуществляется на определенном этапе заболевания:

- первый уровень – своевременное лечение хронических заболеваний печени на ранних стадиях;
- второй уровень – предупреждение развития осложнений цирроза (асцита, гидроторакса, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода);
- третий уровень – выделение из общего контингента больных групп риска по инфекционным осложнениям и назначение им антибактериальных препаратов с профилактической целью.

Выполнение этих профилактических мероприятий, а также своевременное распознавание и лечение бактериальной инфекции позволит существенно увеличить продолжительность и повысить качество жизни больных хроническими заболеваниями печени.

Внебольничные бактериальные пневмонии у больных с ЦП и ВИЧ-инфицированных пациентов, по данным D. Manno и соавт. [44], является важной причиной смертности больных с ЦП и ВИЧ-инфицированных пациентов. Мало известно о внебольничной бактериальной пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов с ЦП. Авторами было проведено исследование для описания клинических особенностей, смертности и длительной госпитализации с ЦП у ВИЧ-инфицированных пациентов с диагнозом внебольничной бактериальной пневмонии. Были подобраны две группы: в 1-ю вошли 29 больных ВИЧ с ЦП, во 2-ю – 73 больных с ВИЧ без цирроза, всем пациентам была диагностирована внебольничная бактериальная пневмония. Установлено, что лица старших возрастных групп и злоупотребляющие алкоголем чаще встречались в группе с ЦП. В этой же группе чаще наблюдались нарушения психического статуса (7,26 [2,21–23,82],  $p = 0,001$ ) и маломанифестное течение пневмонии (температура  $> 37,5^{\circ}\text{C}$ : 0,27 [0,10–0,75],  $p = 0,01$ ; частота дыхания  $> 20$ : 0,34 [0,13–0,92],  $p = 0,033$ ; синдром системного воспалительного ответа (SIRS): 0,39

[0,16–0,95],  $p = 0,038$ ). С поправкой на возраст, цирроз печени был связан с более высокой смертностью (5,96 [1,05–33,57],  $p = 0,043$ ). С поправкой на возраст, пол и сопутствующее антиретровирусное лечение ЦП был также связан с длительной госпитализацией (более 7 дней: 9,30 [1,84–46,82],  $p = 0,007$ ).

В другом исследовании D. Viasus и соавт. провели серию наблюдений и проанализировали истории болезни взрослых с внебольничной пневмонией на фоне ЦП. После оценки по шкале Чайлд-Пью 56 % больных были определены как класс В и 22 % – класс С. Стоит подчеркнуть, что пациенты с ЦП были моложе, чем у пациентов без него (61,8 против 66,8 лет,  $p = 0,001$ ). При поступлении у многих отмечалось нарушение сознания (33 % против 14 %;  $p < 0,001$ ) и даже инфекционно-токсический шок (13 % против 6 %;  $p = 0,011$ ), *Streptococcus pneumoniae* (47 % против 33 %;  $p = 0,009$ ) и *Pseudomonas aeruginosa* (4,4 % по сравнению с 0,9 %;  $p = 0,001$ ) чаще документально у пациентов с ЦП, бактериемия (22 % против 13 %;  $p = 0,023$ ). Смертность была выше у пациентов с ЦП, чем у пациентов без цирроза. Факторами, связанными со смертностью, были: нарушение сознания, многодолевая пневмония, асцит, острые почечные недостаточность, бактериемия, длительность госпитализации [31].

В своей статье Т.В. Ивашкин и соавт. [11] отмечают, что лихорадку вызывают вещества, называемые пирогенами. Данные вещества могут попадать в организм из окружающей среды – экзогенные пирогены, а могут вырабатываться в организме в рамках иммунного ответа – эндогенные пирогены. Основными экзогенными пирогенами признаны микроорганизмы и компоненты их стенки. Печеночная недостаточность представляет собой состояние, характеризующееся снижением синтетической функции печени, что приводит к коагулопатии, гипоальбуминемии, желтухе и печеночной энцефалопатии. Течение основного заболевания у данной категории пациентов довольно часто осложняется развитием лихорадки, что приводит к ухудшению состояния больных и усугубляет их жизненный прогноз. Как известно, лихорадка может быть вызвана как бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, так и неинфекционными причинами. Пневмония диагностируется приблизительно у 15 % пациентов с ЦП. Возбудителем чаще всего служит *Streptococcus pneumoniae*. К более редким инфекционным осложнениям относится спонтанная бактериальная эмпиема плевры, вызываемая *E. coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella*. Данное осложнение встречается у 13 % больных с печеночным гидротораксом. Факторами риска развития спонтанной бактериальной эмпиемы являются: цирроз печени класса С по Child-Pugh, гипоальбуминемия, низкое содержание белка и С3 в плевральной жидкости, слабая опсонизирующая способность последней, спонтанный бактериальный перитонит.

Разработаны диагностические критерии данного осложнения: отношение концентрации альбумина в сыворотке крови к его содержанию в плевральной жидкости  $> 1,1 \text{ г/дл}$ , количество полиморфно-ядерных лейкоцитов  $> 500/\text{мм}^3$  или положительный посев плевральной жидкости + количество полиморфно-

ядерных лейкоцитов  $> 250/\text{мм}^3$ , отсутствие признаков пневмонии или другой инфекции при рентгенологическом исследовании грудной клетки. Несмотря на то, что наиболее часто лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью связана с развитием инфекционного процесса, в клинической практике необходимо учитывать вероятность развития неинфекционной лихорадки. Как и в общей популяции, причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью могут служить опухоли, гранулематозная патология, системные заболевания соединительной ткани, гемотрансфузии, тромбозы, реакции на применяемые препараты. В ряде случаев лихорадка может быть проявлением некровоспалительной активности заболевания печени в рамках ответа острой фазы. В данной работе предложен алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой. Как указывалось выше, наиболее частой причиной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью служат инфекционные осложнения. В первую очередь, при обследовании указанной категории больных необходимо проведение диагностики, направленной на поиск очага инфекции. Наряду с такими рутинными мероприятиями как клинический и биохимический анализ крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗ- или КТ-исследование брюшной полости, до назначения антибиотиков требуется правильно выполнить бактериологическое исследование крови. Для этого необходим забор крови только из периферических вен верхних конечностей (из обеих рук с временным промежутком в 30 мин) при условии соблюдения правил асептики и антисептики с последующим посевом полученного материала на питательные среды. Кроме того, осуществляется бактериологическое исследование мочи с обязательным забором материала катетером, а также асцитической и плевральной жидкости, мокроты. Для исключения инфекционного эндокардита желательно проведение эхокардиографии. С целью диагностики генерализованной инфекции предлагается исследовать уровень прокальцитонина. В план обследования пациента целесообразно включить консультацию стоматолога, обследование ЛОР-органов и органов малого таза.

В случае не обнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки представляется целесообразным проведение ряда исследований, направленных на диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Для этого предлагается использовать дыхательный тест (например, глюкозоводородный), определение концентрации эндотоксина в крови или асцитической жидкости, бактериальной ДНК в асцитической жидкости. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки у пациентов с нарушенной функцией печени необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы желательно исследовать спектр про- и противовоспалительных цитокинов.

По данным Л.Ю. Ильченко и соавт., выделяют различные варианты поражений легких, связанных с заболеваниями печени [14]:

1. Поражение легких, сочетанное с поражением печени в рамках одного заболевания (недостаточность а1-антитрипсина, муковисцидоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия – болезнь Ослера-Вебера-Рандю, саркоидоз).

2. Поражение легких, патогенетически связанное с заболеванием печени – иммунные внепеченочные проявления (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит).

3. Осложнения ПГ при ЦП (базальные ателектазы или дистелектазы, гидроторакс, портопульмональная гипертензия – ППГ, гепатопульмональный синдром – ГПС).

#### **Характеристика синдромов поражения легких при циррозе печени**

При ЦП с ПГ формируется шунтовый (окольный) кровоток, минущий печень. Он осуществляется по коллатеральным путям как компенсаторная гемодинамическая реакция в ответ на гипертензию и на препятствие (окклюзию) внутрипеченочного кровотока, которое возникает вследствие фиброзирующей трансформации паренхимы печени. В результате этого происходит сброс недетоксицированной крови из портальной системы кровотока по венозным и артериовенозным шuntам в большой круг кровообращения [12, 13].

Выделяют два синдрома поражения легких при хронических заболеваниях печени (ХЗП).

**Гепатопульмональный синдром (ГПС).** Встречается у больных с патологией печени примерно в 4–47 % случаев. Проанализировав данные литературы по вопросам, связанным с определением ГПС, его диагностикой, патогенезом, особенностями клинической картины и возможными способами лечения, выясняено, что ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются. До настоящего времени не разработаны четкий алгоритм диагностики данного состояния и тактика лечения больных с ГПС [18].

ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются. По данным различных авторов, гепатопульмональный синдром может быть диагностирован у 4–19 % больных циррозом печени независимо от

его этиологии и у 15–20 % кандидатов на трансплантацию печени. Он встречается также у больных с признаками портальной гипертензии и в отсутствие цирроза печени, например, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени и синдроме Бадда-Киари. Описаны случаи ГПС у больных острым и хроническим гепатитом без признаков портальной гипертензии. Кроме того, тяжесть ГПС не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени по данным В.Т. Ивашкина и соавт., клиническая картина гепатопульмонального синдрома определяется наличием хронического заболевания печени, как правило, с признаками портальной гипертензии, гипердинамическим типом кровообращения и гипоксемией [10].

Наиболее частое проявление ГПС – это одышка. Патогномоничным симптомом считается возникновение или усиление одышки при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное – платипноэ. Довольно часто у пациентов с гипоксемией при осмотре можно наблюдать легочный цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Кроме того, на коже туловища наблюдаются характерные при ЦП «сосудистые звездочки», которые рассматриваются как проявление системной вазодилатации. Для установления диагноза гепатопульмонального синдрома у пациента с хроническим заболеванием печени требуется подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации. Для оценки уровня оксигенации крови необходимо измерение сатурации крови методом пульсоксиметрии, а также исследование газового состава артериальной крови. При ГПС наблюдается ортодоксия – уменьшение  $\text{PaO}_2$  более чем на 3–10 мм рт.ст. при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование ( $\text{PaO}_2$  резко увеличивается до  $\geq 600$  мм рт.ст.) от анатомического (прирост  $\text{PaO}_2 \leq 150$ –300 мм рт.ст.).

«Золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ. В качестве контрастного препарата используется раствор, об разующий микропузырьки размером более 15 мкм. После внутривенного введения препарата микропузырьки визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков больше диаметра внутрилегочных капилляров, они в норме не достигают левых отделов сердца. В эти отделы контрастное вещество попадает в случае присутствия внутрисердечных шунтов, при расширении внутрилегочных капилляров или при наличии артериовенозного шунтирования. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Появление микропузырьков на 4–6-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома.

Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ – микропузырьки становятся видны уже в верхних легочных венах, однако данный метод имеет значительные ограничения при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у больных ЦП.

Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100 %) метод диагностики ГПС – радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. Частицы альбумина, меченные  $^{99}\text{mTc}$ , достигают размера от 10 до 90 мкм, поэтому после внутривенного введения 95 % частиц в норме не проходят через легкие. При внутрилегочной вазодилатации до 60 % меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования.

Пульмоангиография – инвазивный и малочувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации – применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100% кислорода (прирост  $\text{PaO}_2 \leq 300$  мм рт.ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации. Расширение внутрилегочных сосудов может быть выявлено при компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением. В процессе исследования необходимо измерение размеров легочного ствола, правой и левой легочных артерий, периферических легочных сосудов в правом заднем базальном сегменте. Двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ, трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ, радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином, пульмоангиография – эти методы невозможно сделать рутинными для диагностики ГПС.

Вследствие того, что патогенез ГПС не ясен, патогенетических методов лечения не существует. Симптоматическая терапия же в большинстве случаев не приводит к желаемым результатам. Базируясь на имеющихся в настоящий момент данных о патогенезе ГПС, главный акцент в терапии этого состояния делается на лечение основного заболевания, механическую окклюзию расширенных сосудов и назначение антагонистов вазодилататоров [1]. По сведениям литературы, внутривенное введение препарата метиленового синего (ингибирует продукцию NO и активность гуанилатциклазы) приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных. Однако данный эффект сохраняется недолго. Сегодня указанный препарат используется в постоперационный период при транзиторной гипоксемии. Имеются единичные сообщения об эффективности аэрозольной формы L-NAME – ингибитора синтеза NO. В ряде работ предлагается применение пароксетина – широко используемого антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По данным литературы, попытки улучшить оксигенацию или уменьшить шунтирование крови при помощи назначения индометацина, норфлоксацина, окреотида, проведения плазмафереза малорезультативны.

Синдром портопульмональной гипертензии (ППГ). В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной лёгочной гипертензии, в основе ППГ лежит легочная гипертензия. Для ППГ характерно повышение давления в легочной артерии (более 25 мм рт. ст. – в покое и выше 30 мм рт. ст. – при физической нагрузке), а также увеличение легочного сосудистого сопротивления (более 120 дин·с·см<sup>-5</sup>). ППГ встречается у 2–8 % больных ЦП. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии более 59 мм рт.ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 %. Развитие ППГ прежде всего определяется наличием гиперволемии малого круга кровообращения на фоне сформированного гипердинамического характера системного кровообращения. К усилинию проявлений ППГ приводит вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии. Вследствие этого начинает изменяться клеточная структура сосудистого русла, отмечается пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Среди клинических симптомов и синдромов ППГ выделяют легочные васкулиты, развитие прямых портопульмональных шунтов, усиление внутрисосудистого свертывания как начальных проявлений ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания), углубление которого может привести к развитию тромбоэмболии легочной артерии. У больных ЦП легочная гипертензия способствует усилиению перегрузки правых отделов сердца, нарушению кровотока по порталевой вене, вследствие чего отмечается утяжеление клинического течения ХЗП. ППГ характеризуется повышением легочного артериального давления, артериолярной вазоконстрикцией и локальной гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций. Особое место при поражениях печени занимает синдром «расширения внутрилегочных сосудов» при развитии ишемического гепатита. В случаях нарастания ППГ может формироваться правожелудочковая недостаточность, проявления которой нарастают при наличии асцита, гидроторакса, анемии и др.

В экспериментальных исследованиях отмечена эффективность препаратов, подавляющих патологическую микрофлору кишечника и ее транслокацию. Получены предварительные данные, свидетельствующие об эффективности применения глицина, проявляющейся снижением содержания в крови легочных вазодилататоров. На основе данных Д.В. Гарбузенко, полученных в эксперименте, обсуждается возможность применения пентоксифиллина, ингибитора синтеза TNF- $\alpha$  [3, 4, 34].

В терапии пациентов с хроническими заболеваниями печени и ППГ предложено использовать препарат бозентан, способствующий уменьшению не только легочной гипертензии, но и ПГ. Для коррекции ППГ рассматривается возможность применения простациклина, антагонистов рецепторов ЕТ-1. Более убедительными являются результаты хирургического лечения ГПС. Так, при наличии ГПС 2-го типа нашла применение селективная эмболизация отдельных артериовенозных шунтов. Использование трансьюглярного внутрипеченочного шунта также позволяет

временно уменьшить проявления ГПС при ожидании трансплантации печени. Вместе с тем, предварительные результаты влияния его на проявления ГПС у лиц, перенесших трансплантацию печени, требуют дальнейшего подтверждения.

Единственным эффективным методом лечения при ГПС является ортопотическая трансплантация печени или пересадка комплекса органов (печень – легкие, печень – легкие – сердце). Высказывается мнение о неэффективности трансплантации в случаях ППГ [21]. Дренирование плевральной полости применяют при выраженной дыхательной недостаточности. К сожалению, прогноз при ГПС в отсутствие возможности проведения трансплантации печени остается неблагоприятным.

В клинической практике российских врачей возможности хирургической коррекции ГПС весьма ограничены. Уменьшить уровень гипоксемии позволяет проведение интраназальной ингаляции увлажненного кислорода.

У больных с нарушением функции печени наиболее частой причиной лихорадки служат инфекционные осложнения, чему, в первую очередь, способствует иммунодефицитное состояние таких больных. Пациенты с ЦП, портальной гипертензией и печечноной недостаточностью предрасположены к развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. При обсуждении возможных причин лихорадки у данной категории больных необходимо иметь в виду вероятность развития у них эндотоксемии.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин лихорадки. Эта проблема требует дальнейшего изучения, так как понимание причин повышения температуры у обсуждаемой категории пациентов позволит разработать более дифференцированные терапевтические стратегии.

Таким образом, анализ современной литературы по проблеме позволяет сказать, что на сегодняшний день достоверных данных по частоте пневмоний у больных ЦП, факторам риска развития реspirаторной патологии, а также о прогнозе больных с данными коморбидными бактериальными инфекциями практически нет. Диагноз внебольничной бактериальной пневмонии может быть затруднен у больных ЦП с ВИЧ-инфекцией, потому что клиническая картина мягче. Однако, внебольничная бактериальная пневмония требует оперативных действий, поскольку смертность у этих пациентов выше.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочный синдром // Врач. – 2004. – № 12. – С. 17–19.
2. Воробьева О.Н., Камалеева М.Ф. Изучение этиологии госпитальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением факторного анализа // Бюллетень Восточно-Си-

- бирского научного центра СО РАМН. – 2008. – Т. 63, № 5. – С. 10–14.
3. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77.
  4. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–107.
  5. Григорьева Е.В., Ефремова О.К. Анализ качества ведения больных с внебольничной пневмонией в условиях терапевтического отделения городской больницы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 129–131.
  6. Динамика клинических и лабораторных проявлений внебольничной пневмонии / Н.С. Белялова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 40, № 5. – С. 42–46.
  7. Дополнительные возможности в диагностике внебольничной пневмонии / Ф.Ф. Тетенев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 68, № 1. – С. 54–57.
  8. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин Т.В. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 62–68.
  9. Жаркова М.С., Маєвська М.В., Івашкін В.Т. Сучасний погляд на бактеріальні ускладнення при цирозі печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3. – С. 46–54.
  10. Ивашкин Т.В., Маевская М.В., Морозова М.А. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 12–17.
  11. Ивашкин Т.В., Маевская М.В., Морозова М.А. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 21–29.
  12. Коновалова О.Г., Ханина Ю.С., Анохина М.А., Солопова М.С. Комплексная диагностика циррозов печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 111–113.
  13. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. – СПб.: Береста, 2004. – 320 с.
  14. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т.П. Калачева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 9–12.
  15. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 73–78.
  16. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 4–9.
  17. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – 1999. – 864 с.
  18. Шульпекова Ю.О., Соколина И.О. Гепатопульмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 16–21.
  19. Allam N.A. Spontaneous bacterial empyema in liver cirrhosis: an underdiagnosed pleural complication // Saudi J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(1). – P. 43–45.
  20. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia / Hiraoka A. [et al.] // Intern. Med. – 2001. – Vol. 40 (11). – P. 1104–1108.
  21. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernandez [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 140–148.
  22. Bacteraemic pneumonia caused by *Neisseria lactamica* with reduced susceptibility to penicillin and ciprofloxacin in an adult with liver cirrhosis / C.Y. Wang [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol. 55, Pt. 8. – P. 1151–1152.
  23. Bacterial infection in cirrhotic patient / A.A. de Mattos [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 40(1). – P. 11–15.
  24. Bacterial translocation induces proinflammatory cytokines and worsens systemic hemodynamics in cirrhotic patients with ascites / P. Bellot [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 90.
  25. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver / C.H. Kuo [et al.] // Liver. – 1991. – Vol. 11(6). – P. 334–339.
  26. Begemann M., Policar M. Pneumococcal vaccine failure in an HIV-infected patient with fatal pneumococcal sepsis and HCV-related cirrhosis // Mt. Sinai J. Med. – 2001. – Vol. 68(6). – P. 396–399.
  27. Bustíos C., Dávalos M., Román R., Zumaeta E. Clinical and epidemiological profile of cirrhosis in the liver unit at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital // Rev. Gastroenterol. Peru. – 2007. – Vol. 27(3). – P. 238–245.
  28. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae* / K.L. Propst-Graham [et al.] // BMC Microbiol. – 2007. – Vol. 7. – P. 94.
  29. Clinical characteristics and outcomes of pneumococcal bacteremia in adult patients with liver cirrhosis / S.H. Choi [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 63(2). – P. 160–164.
  30. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs / G. Traversa [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 18–22.
  31. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores / D. Viasus [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2011. – Vol. 90(2). – P. 110–118.
  32. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo [et al.] // World J. Hepatol. – 2013. – Vol. 27, N 5(1). – P. 16–25.
  33. Effect of cirrhosis on antibiotic efficacy in a rat model of pneumococcal pneumonia / L.C. Preheim [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 51(2). – P. 103–111.
  34. Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-

- associated portal hypertension // Klin. Med. (Mosk). – 2007. – Vol. 85(8). – P. 15–19.
35. Fica A. Diagnosis, management and prevention of infections in cirrhotic patients // Rev. Chilena Infectol. – 2005. – Vol. 22(1). – P. 63–74.
36. Listeria monocytogenes pneumonia in a cirrhotic child / F.R. De Sá [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2004. – Vol. 58(5). – P. 536–538.
37. Mellencamp M.A., Preheim L.C. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against Streptococcus pneumoniae // J. Infect. Dis. – 1991. – Vol. 163(1). – P. 102–108.
38. Mortality and prognostic factors in patients with community-acquired pneumonia: an analysis of 231 cases / M. Watari [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2000. – Vol. 38(7). – P. 509–517.
39. Navasa M., Fernández J., Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31(7). – P. 616–625.
40. Papp M., Farkas A., Udvardy M., Tornai I. Bacterial infections in liver cirrhosis // Orv. Hetil. – 2007. – Vol. 148(9). – P. 387–395.
41. Pneumoconiosis and liver cirrhosis are not risk factors for tuberculosis in patients with pulmonary infection / H.P. Wu [et al.] // Respirology. – 2007. – Vol. 12(3). – P. 416–419.
42. Pulmonary aspergillosis in a child with hepatic failure / J.X. Scott [et al.] // Indian J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 23(4). – P. 147–148.
43. Pulmonary infections in hospitalized patients with cirrhosis / C.L. Mabee [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 26(1). – P. 44–49.
44. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno [et al.] // Infection. – 2009. – Vol. 37(4). – P. 334–339.
45. Saccharomyces cerevisiae fungemia associated with multifocal pneumonia in a patient with alcohol-related hepatic cirrhosis / A. Montineri [et al.] // Infekz. Med. – 2008. – Vol. 16(4). – P. 227–229.
46. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections // Rom. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 12(4). – P. 297–302.
47. Yang Y.Y., Lin H.C. Bacterial infections in patients with cirrhosis // J. Chin. Med. Assoc. – 2005. – Vol. 68(10). – P. 447–451.

**Сведения об авторах**

**Казакова Рита Владимировна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, аспирант (e-mail: kazakovarv@yandex.ru)

Ж.А. Коновалова, А.Г. Атлас, В.И. Дубровина

**НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА  
ВАКЦИНЫ ЧУМНОЙ ЖИВОЙ И СПОСОБЫ ОЦЕНКИ ЕЕ ИММУНОГЕННОСТИ  
(ОБЗОР)**

**ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)**

В обзоре представлены современные данные о научно-исследовательских разработках в области живых чумных вакцин, которые касаются получения антибиотикоустойчивых субкультур вакцинальных штаммов, конструирования вакцинальных штаммов производителей со сниженной реактогенностью, создание таблетированной формы препарата. Изложен материал по методическим приемам совершенствования производства чумной вакцины, в частности стабилизации числа живых микробных клеток в прививочной дозе коммерческой вакцины путем снижения температурного режима культивирования с 27 °C до 21 °C, снижения концентрации микробных клеток (м.к.) в ампуле с (5–10) × 1010 до (1–4) × 1010 в 1 мл, сокращения этапа лиофилизации с 28 до 18 ч, снижения количества человека-доз в ампуле с 100–125 до 20–50, также ускорения процесса получения концентрата микробных клеток (культивирование в аппарате ферментере, тангенциальная микрофильтрация) и подбора комбинированных (мясная и соевая питательная основа) питательных сред и условий их приготовления (сокращение времени ферментативного гидролиза с 14 до 3 суток). Проанализированы тенденции совершенствования аппаратурного звена технологического процесса, которые заключаются в использовании аппаратов-ферментеров вместо аппарата для культивирования микробов Шестеренко, одноразовых мешков Flexboy, позволяющих исключить применение стеклянных бутылек и операцию монтажа бутылек, а также применение роботизированных сублимационных установок для сушики жидкой формы вакцины сухой чумной, исключающих использование низкотемпературных холодильников. Для оценки качества конечного продукта производства живой чумной сухой вакцины, наряду с регламентированным методом оценки иммуногенности (расчет эффективной иммунизирующей дозы) и количественного учета феномена переживания белых мышей, предлагается оценка цитоэнзимохимических и морфометрических показателей, изменения которых характеризуют иммунологическую активность и состояние мобилизационной и бактерицидной способности системы фагоцитирующих клеток организма.

**Ключевые слова:** возбудитель чумы, живая чумная вакцина, иммуногенность

**SOME WAYS OF PRODUCTION PROCESS OF LIVE PLAGUE VACCINE  
AND TECHNIQUES OF EVALUATION THE IMMUNOGENICITY  
(REVIEW)**

**Zh.A. Konovalova, A.G. Atlas, V.I. Dubrovina**

**Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk**

*The modern findings of scientific research in a live plague vaccine range such as production antibiotic-resistant subcultures of the vaccine strains, design of the low-development of reaction producers vaccine strains, production of oral (tablet) preparation are represented in the review.*

*Some techniques of production improvement live plague vaccine are formulated: stabilization of a number alive microbial cells in inoculation dose of a license vaccine by decreasing of cultivation temperature mode from 27 °C till 21 °C, concentration of microbial cells in ampoule from (5–10) × 1010 till (1–4) × 1010 per 1 ml, reduction freezing-drying step from 28 till 18 h, decreasing of amount dose in ampoule from 100–125 till 20–50 and furthermore acceleration of production process of microbial cells concentrate (fermentation in the bioreactor, tangential microfiltration) and formulation combined (meat-soya nutritious base) medium and conditions of their preparation (time reduction enzymatic hydrolysis from 14 till 3 days).*

*The tendencies of refinement of a technological process of equipment link were researched, such as using bioreactors instead of apparatus for a cultivation microbes Shesterenko, disposable bags Flexboy, which are allowed to eliminate the application of glass bottles and operation of a bottle assembling, also using of robotizing sublimation installations for drying of a liquid form of live plague vaccine, which are allowed to exclude utilization of low-temperature refrigerators. Beside of regulating estimation method of immunogenicity (calculation of effective immunizing dose) and quantitative account of a phenomenon of survival white mice the cyto-enzymochemical and morphometric rates are suggested to estimate the quality of ultimate product live plague dry vaccine, changes of those are characterizing immunologic activity and state of mobilizing and bactericidal abilities of a organism phagocyte system cells.*

**Key words:** plague agent, live plague vaccine, immunogenicity

Одной из основных составляющих современной стратегии противодействия инфекционным болезням является производство профилактических препаратов. Применение вакцинации как средства специфической профилактики особо опасных инфекций в течение длительного времени свидетельствует о сохранении ее весомой роли в системе противоэпидемических мероприятий [16, 32].

Страны, разрабатывающие и производящие вакцины для специфической профилактики чумной инфекции, руководствуются международными требованиями ВОЗ, которые касаются прежде всего безопасности и специфической активности препаратов, соблюдения правил их качественного производства (GMP) и государственного контроля [17, 19].

Из множества предложенных для применения чумных аттенуированных вакцинных штаммов наибольшим преимуществом обладает штамм *Yersinia pestis* EV, полученный французскими учеными G. Girard и J. Robic в результате ежемесячных пересевов на питательном агаре при температуре 18–20 °C в течение 5 лет [35]. В 1936 г. вакцинный штамм EV был передан G. Girard из Пастеровского института в г. Антананариву (о. Мадагаскар) советским ученым. На территории Российской Федерации выпуск вакцины чумной живой (лиофилизированная живая культура вакцинного штамма чумного микробы *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ со стабилизатором) осуществляется сотрудниками научно-производственной лаборатории чумных вакцин ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Вакцина вызывает развитие специфического иммунитета длительностью до одного года. Прививкам подлежат дети с 2-х лет и взрослые, проживающие на энзоотичных территориях, а также лица, работающие с живыми культурами возбудителя чумы. За прошедшие десятилетия живой чумной вакциной были привиты миллионы людей без каких-либо серьезных осложнений [9, 22, 26, 30, 34].

Технология изготовления вакцины чумной живой – это единственный сложный процесс (4 стадии и 83 операции), который предусматривает получение посевных культур *Y. pestis* EV I, II, III генерации, накопление биомассы, выращенной в аппарате для культивирования микробов Шестеренко или ферментере для приготовления вакцинной взвеси необходимой концентрации с последующим розливом, замораживанием, сублимационным высушиванием, герметизацией и упаковкой препарата [27, 28].

Применяемая в настоящее время в странах СНГ чумная живая вакцина стимулирует напряженный и эффективный поствакцинальный иммунитет, предохраняет от гибели после заражения атипичными вариантами возбудителя чумы за счет индукции иммунного ответа на целый ряд антигенов, расположенных на клеточной поверхности как типичных, так и измененных бактерий [5]. Однако следует признать, что живая чумная вакцина обладает высокой реактогенностью и способностью вызывать тяжелые местные и системные реакции у здоровых вакцинируемых, и даже генерализованный инфекционный процесс у лиц со сниженным иммунным статусом [15, 38].

Среди научно-исследовательских разработок в области живых чумных вакцин выделяют следующие направления:

- получение антибиотикоустойчивых субкультур вакцинных штаммов;
- конструирование вакцинных штаммов продуцентов со сниженной реактогенностью;
- создание оральной формы вакцины.

Получение антибиотикоустойчивых субкультур вакцинных штаммов, пригодных для одновременной специфической и экстренной профилактики при угрозе или возникновении эпидосложнений, связанных с чрезвычайными ситуациями техногенного или био-

террористического характера, является актуальным направлением вакцинопрофилактики. Проведены государственные испытания чумной живой полиантбиотикорезистентной вакцины (лиофилизат для приготовления раствора для инъекций), разработанной в НИИ МО РФ (Киров), которая на фоне применения антибиотиков обладает специфической иммунологической эффективностью, безвредностью и низкой реактогенностью [20, 21].

Одной из важных задач современной системы противочумной защиты населения является снижение реактогенности живой чумной вакцины. Полученный С.А. Агеевым [3] штамм *Y. pestis* EVΔ<sup>lpxM</sup> по своим культурально-морфологическим свойствам не отличается от исходного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, обладает меньшей остаточной вирулентностью для мышей по сравнению с родительским штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ. Мутантный штамм способен к более эффективному размножению в лимфоузлах по сравнению с родительским штаммом, но при этом вызывает менее выраженное воспаление. Считается, что более выраженная остаточная вирулентность вакцинного штамма обеспечивает формирование более эффективного противочумного иммунитета [22]. Между тем, иммунизация мутантным штаммом *Y. pestis* EVΔ<sup>lpxM</sup> приводит к индукции более высокого специфического антителного ответа на иммунодominантные антигены *Y. pestis* F1 и V по сравнению с исходным штаммом *Y. pestis* EV НИИЭГ. Кроме того, штамм *Y. pestis* EVΔ<sup>lpxM</sup> предохраняет белых мышей от подкожного заражения вирулентной культурой чумного микробы в 2,5 раза более успешно по сравнению с эталонным штаммом EV НИИЭГ и индуцирует у животных формирование более напряженного иммунитета. Продукция фактора некроза опухолей α (ФНО-α) макрофагами человека и мыши после стимуляции их липополисахаридом (ЛПС) из *Y. pestis* EVΔ<sup>lpxM</sup> была значительно ниже по сравнению с продукцией ФНО-α, индуцированной ЛПС родительского штамма EV НИИЭГ. Снижение воспалительного ответа макрофагов на этапе внедрения инфекции позволяет бактериальным клеткам мутантного штамма EVΔ<sup>lpxM</sup> успешнее преодолевать фагоцитарный барьер и диссеминировать в организме, что и приводит в конечном итоге к более высокому уровню протективного иммунитета [3].

Известно, что наиболее перспективными формами живых вакцин являются таблетированные препараты, состоящие из биологически активных субстанций (биокомпонента) и специального наполнителя, обеспечивающего придание таблетке необходимых физико-химических и вкусовых качеств. Это в полной мере относится и к таблетированной форме вакцины чумной живой, являющейся средством экспрессной профилактики чумной инфекции. Технологический процесс получения таблетированной чумной живой вакцины предусматривает выполнение ряда последовательных операций, направленных, в конечном итоге, на приздание прессуемой смеси свойств, обеспечивающих получение готового препарата, соответствующего установленным нормативной документацией требованиям. При этом сама таблетка

должна полностью удовлетворять не только нормативам, которые установлены для нее госфармакопеей как к лекарственной форме, но и содержать требуемое количество полноценных живых микробов вакцинного штамма, обеспечивающих необходимую иммунизирующую дозу [18]. Технологическая схема производства таблетированной вакцины состоит из следующих основных стадий: приготовление концентрированной суспензии клеток вакцинного штамма, ее обезвоживание, приготовление таблеточной массы и таблетки. Показателями, определяющими качество вакцины, являются специфическая активность и механическая прочность таблетки. Учитывая тот факт, что местный иммунитет при энтеральном введении вакцин развивается быстрее, чем при других методах, то применение таблетированной формы вакцины может использоваться в случае необходимости быстрого достижения специфической устойчивости при опасности возможного заражения через рот.

Несмотря на то, что производство чумной вакцины в России осуществляется уже в течение семи десятилетий, до сих пор продолжаются научные исследования, направленные на совершенствование его технологии и методов контроля [11].

Тактика совершенствования чумной вакцины осуществляется в направлении дальнейшей стандартизации коммерческого препарата [7] посредством разработки и внедрения в производство дополнительных условий стабилизации числа живых микробных клеток в прививочной дозе коммерческой вакцины (сохранение всех свойств микробов в течение длительного времени) и включает следующие методические приемы:

- снижение температурного режима культивирования до 21 °C;
- снижение концентрации микробных клеток в ампуле до  $(1-4) \times 10^{10}$  в 1 мл;
- ускорение этапа лиофилизации до 18 ч;
- снижение количества человеко-доз в ампуле до 20–50.

Режим культивирования вакцинного штамма при температуре  $(21 \pm 1)$  °C, вместо регламентированных в производственном регламенте (ПР) на вакцину чумную  $(27 \pm 1)$  °C способствует большей устойчивости к лиофилизации на одноименном этапе производства препарата вакцины и позволяет получить более высокий исходный показатель живых микробных клеток как в биомассе, так и в вакцине, полученной из нее [1]. Снижение температуры культивирования чумного микробы до 20–25 °C способствует улучшению качества вакцины за счет возрастания в биомассе процента живых клеток, так как здесь температурный фактор определяет соответствующий уровень физиологической и метаболической активности микробных клеток [4, 13]. Жизнеспособность препарата, выращенного при  $(21 \pm 1)$  °C, практически во всех образцах превосходит в среднем в 1,5 раза таковую у вакцины, выращенной при  $(27 \pm 1)$  °C не только после высушивания, но и при хранении в течение двух лет в условиях «холодовой цепи» при  $(4 \pm 2)$  °C ( $p < 0,05$ ).

Важным моментом биотехнологии производства чумной вакцины является оптимизация процентного

содержания компонентов на единицу взвешенных в среде микробных клеток и отработка режимов лиофилизации, которые позволили бы достигать низкой потери массы при высушивании. В настоящее время разработаны условия стабилизации вакцины с густотой микробной суспензии  $(1-4) \times 10^{10}$  вместо регламентированных  $(5-10) \times 10^{10}$  м.к. в объеме 1 мл в ампуле [20, 21]. Регламентирован режим лиофилизации, предполагающий возможность сокращения общего времени отторжения влаги в среднем на 10 часов (с 28 до 18 часов), что позволяет увеличить число живых микробных клеток в готовом препарате на 12–20 % и стабилизировать его в процессе хранения (показатель потери в массе при высушивании не превышает 1,5 %) [12].

Разработка биотехнологии изготовления чумной вакцины со сниженным числом человеко-доз в ампуле является удобной для проведения иммунизации сравнительно небольших по численности коллективов, когда ресусцинированный препарат не может длительно храниться и должен быть сразу же использован. В настоящее время разработана производственная биотехнология вакцины чумной живой с содержанием от 20 до 50 доз в ампуле (вместо регламентированных 100–125), обладающая преимуществом в области практического применения, которая заключается в удобстве при иммунизации небольших коллективов (от 20 до 50 человек). Препарата наиболее эффективен при использовании в регионах с жарким климатом и специфическими условиями вакцинации, например, в немногочисленных, расположенных на значительном расстоянии друг от друга точках: стойбищах скотоводов, охотников и т. д., а также в относительно ограниченных коллективах: лабораториях, работающих с возбудителем чумы, командах судов, осуществляющих заграничное плавание и др. [12].

Одним из способов оптимизации технологического процесса производства является ускорение процесса получения концентрата микробных клеток с одновременным увеличением его выхода с единицы объема среды, что может быть реализовано при выращивании нативной культуры *Y. pestis* EV методом глубинного культивирования в аппарате-ферментере. Процесс концентрирования микробной массы осуществляется путем микрофильтрации культуры чумного микробы на ультра-микрофильтрационной установке «Сартокон-мини» через мембранны с размером пор 0,2 мкм в режиме тангенциального потока жидкости [24]. Использование этого способа в производственном процессе крайне необходимо в случае концентрирования плохо осаждаемых (седиментационно-устойчивых) культур и выбракованного полуфабриката чумной вакцины (по концентрации микробных клеток), когда вследствие ряда причин не удается вырастить нативную культуру с требуемой по регламенту концентрацией микробных клеток (по ОСО мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича). Кроме того, глубинное аппаратное выращивание в ферmentерах с жидкими питательными средами на основе гидролизатов казеина считаются наиболее продуктивным и технологичным методом культивирования бактерий [31].

Следует отметить, что при производстве препарата вакцины чумной живой требуются качественные чувствительные питательные среды, обеспечивающие потребности роста чумного микробы. Разработка белковых гидролизатов, как основы для производства питательных сред, до настоящего времени привлекает внимание исследователей. При конструировании питательных сред важным начальным этапом является выбор оптимальных белковых питательных основ, которые во многом определяют качество конечного продукта. Условия гидролиза мясного сырья для приготовления питательных сред оказывают влияние на степень расщепления азотистых веществ. В связи с тем, что согласно существующим методикам [29] гидролиз целесообразно проводить в течение 8–14 суток, то весьма актуальным является конструирование питательных сред на основе гидролизатов мяса, полученных ускоренным способом (3 суток). Такие питательные среды по биологическим показателям равнозначны средам из мясных основ, подвергшихся ферментативному гидролизу традиционным способом, а также коммерческим аналогам [23].

Одним из возможных вариантов оптимизации производства препарата вакцины чумной живой является необходимость поиска более дешевых источников белкового сырья, поскольку использование мяса в традиционных технологиях приготовления питательных сред увеличивает себестоимость последних. На основе сравнительного изучения культуральных, физико-химических свойств и аминокислотного состава питательных основ предложена технология приготовления питательных сред для культивирования чумного микробы из гидролизатов сои (бобов) и продуктов ее переработки, показано преимущество использования комбинированных мясных и соевых питательных основ для приготовления питательных сред, предназначенных для получения жизнеспособной биомассы чумного микробы [31].

Для оптимизации технологического процесса выпуска живой чумной вакцины, учитывая современные технологии, в качестве альтернативы стеклянным бутылям предлагается использовать мешки Flexboy для подготовки, хранения и транспортировки промежуточных и конечных продуктов вакцинного производства. Для максимальной гибкости процесса мешки снабжены термопластичными шлангами из термоэластопласта, что обеспечивает их гибкое встраивание в технологический процесс [36].

Иммуногенность является одним из основных критериев качества конечного продукта в вакцинном производстве. Наряду с регламентированным определением иммуногенности посредством двухкратного инфицирования животных и расчетом эффективной иммунизирующей дозы [27, 28], предлагается способ, основанный на количественном учете феномена переживания белых мышей. Этот метод позволяет исключить двухэтапное инфицирование экспериментальных животных и сократить сроки получения результатов исследования до 14–18 суток. Показатели иммуногенности, полученные при использовании предлагаемого метода, строго коррелируют с показателями ЕД50 изучаемых культур [6].

Использование системно-функционального подхода в оценке иммунного ответа позволит определить способность каждого звена иммунной системы организма (фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета) выполнять свои биологические функции, для оценки которых Р.М. Хайтовым с соавт. [33] разработана специальная технология определения поглощения, киллинга, переваривания микробов, а также метод идентификации антигенспецифических CD3+CD8+ Т-киллеров с помощью проточной цитометрии.

В качестве косвенных показателей иммунологической перестройки при вакцинальном процессе рядом исследователей предлагается использовать оценку цитоэнзимохимических показателей полиморфноядерных лейкоцитов в различных типах инфекционно-вакцинального процесса по активности миелопероксидазы (МПО) и содержанию неферментных катионных белков (НКБ). Установлено, что после заражения иммунных к чуме белых мышей защитная функция бактерицидных факторов ПЯЛ периферической крови обеспечивается обеими системами: МПО и НКБ. Изменение этих показателей может служить основанием для характеристики иммунной активности организма в течение инфекционного процесса, а также позволяет оценить степень реакции на введение вакцинного штамма, которая говорит о формировании иммунитета [1, 8, 25].

Установлено, что ключевая роль в создании противочумного иммунитета принадлежит клеточным факторам иммунитета. Поэтому для оценки иммуногенности живой чумной вакцины возможно использовать иммунологические показатели, в частности определение фагоцитарной активности в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Результаты этого исследования отражают активность НАДФ-Н-оксидазы лейкоцитов, ответственной за восстановление НСТ в нерастворимый диформазан и характеризуют состояние мобилизационной способности и микробицидной активности [33, 37].

Для оценки ответной реакции макроорганизма на введение живой чумной вакцины рядом исследователей предлагается характеристика изменений показателей клеточного состава иммунокомпетентных органов. Так, использование морфометрического метода для оценки морфофункционального состояния систем организма позволяет количественно характеризовать изменения клеточных популяций и взаимоотношения отдельных органных структур [2, 29]. По данным С.А. Витязевой с соавт. [10], изменения клеточного состава (увеличение бластоцитарной и плазмоцитарной активности, гиперплазия ретикулярной ткани, лимфоидная гиперплазия) лимфоидных фолликулов селезенки и лимфоузлов свидетельствуют об усиении иммуноцитопоэтических функций органов иммунной системы, что является важным показателем перестройки организма при иммунизации живой чумной вакцины [10].

Установлено, что вакцинация людей против чумы вызывает однотипные митоген- и антиген-индукционную продукцию интерферона гамма (IFN- $\gamma$ )

как в смешанной популяции лимфоцитов, так и в культуре клеток крови. В связи с этим, предложено использование параметров индуцированной продукции цитокина IFN- $\gamma$  в качестве критерия оценки противочумного иммунитета у людей [14].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что разрабатываемые и внедренные в настоящее время способы оптимизации технологического процесса производства препарата живой чумной сухой вакцины позволят улучшить качество готового препарата. Предлагаемые иммунологические тесты для оценки иммуногенности конечного продукта живой чумной вакцины могут лечь в основу составления надежного алгоритма оценки степени реакции организма на введение вакцинного штамма, которая свидетельствует о формировании иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абзаева Н.В. Повышение жизнеспособности *Yersinia pestis* EV в биомассе вакцины: дис. ... канд. бiol. наук. – Ставрополь, 2010. – 122 с.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Агеев С.А. Конструирование аттенуированных штаммов *Yersinia pestis* с пониженной реактогенностью: дис. ... канд. бiol. наук. – Оболенск, 2010. – 122 с.
4. Алутин И.М. Влияние температуры окружающей среды на биологическую активность возбудителя чумы: автореф. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1974. – 19 с.
5. Анисимов А.П. Факторы, обеспечивающие блокообразующую активность *Yersinia pestis* // Молекул. генетика. – 1999. – № 4. – С. 11–15.
6. Апарин Г.П., Вершинина Т.И. Методические рекомендации по определению степени иммуногенности авиарулентных штаммов чумного микроба для белых мышей. – Иркутск, 1984. – 8 с.
7. Будыка Д.А. Научно-методические основы совершенствования живой чумной вакцины: дис. ... докт. мед. наук. – Ставрополь, 2002. – 279 с.
8. Будыка Д.А., Абзаева Н.В., Руднев С.М. Бактерицидная активность полиморфноядерных лейкоцитов крови белых мышей привитых против чумы и в различных схемах инфицирования чумной инфекцией // Проблемы особо опасных инфекций. – Саратов, 2009. – № 2 (100). – С. 56–60.
9. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хайтова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
10. Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И., Голубинский Е.П. Методические рекомендации по использованию показателей клеточного состава иммунокомпетентных органов экспериментальных животных для оценки иммунной перестройки организма в процессе формирования иммунитета к чуме. – Иркутск, 2007. – 7 с.
11. Выбор тест-культуры для оценки качества питательных основ и сред, используемых в производстве вакцины чумной живой сухой / Е.В. Желудкова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2007. – № 2 (94). – С. 72–74.
12. Ефременко А.А. Разработка биотехнологии вакцины чумной живой сухой со сниженным количеством человеко-доз в производственной упаковке (ампуле): дис. ... канд. бiol. наук. – Ставрополь, 2005. – 117 с.
13. Иванова Г.Ф., Будыка Д.А., Абзаева Н.В. Сравнительное изучение эффективности противочумных вакцин, полученных из биомасс, выращенных при  $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$  // Фундаментальные исследования в биологии и медицине: сборник науч. трудов. – Ставрополь, 2007. – Вып. 2. – С. 186–188.
14. Индуцированная продукция IFN- $\gamma$  и IL-4 как показатель функциональной активности TH1- и TH2-клеток у вакцинированных против чумы людей / Т.Н. Щуковская [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 6. – С. 78–83.
15. Исследования по иммунизации против чумы. Сообщение 4. Опыт ревакцинации волонтеров «химической» и живой чумной вакцинами / С.М. Дальвадянц [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2006. – № 1 (91). – С. 57–61.
16. Исупов И.В., Бугоркова С.А., Кутырев В.В. Патоморфологические аспекты доклинических испытаний различных вакцин против чумы, сибирской язвы и холеры. – Саратов, 2004. – 180 с.
17. Кутырев В.В., Девдариани З.Л., Саяпина Л.В. Современное состояние научных исследований в области вакцинопрофилактики особо опасных бактериальных инфекций // Проблемы особо опасных инфекций. – 2006. – № 2 (92). – С. 18–24.
18. Математическое моделирование процесса приготовления таблетированной формы чумной живой вакцины / С.А. Швецов [и др.] // Биомедицина. – 2011. – № 1. – С. 64–71.
19. Медуницин Н.В. Вакцинология. – М.: «Триада-Х», 2010. – 512 с.
20. Медуницин Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2005. – 528 с.
21. Молдаван И.А. Экспериментальное обоснование преимуществ сочетанной специфической и экстренной профилактики чумы: дис. ... канд. бiol. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 172 с.
22. Основные требования к вакцинным штаммам чумного микроба : метод. указания. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. – 63 с.
23. Пат. 2260620 Российская Федерация, МПК7 C12N1/20, C12Q1/04. Питательная среда (жидкая) для культивирования чумного микроба вакцинного штамма ЕВ / Катунина Л.С., Старцева О.Л., Малецкая О.В., Головнева С.И., Смирнова Е.Б., Курилова А.А.; заявитель и патентообладатель Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. – № 2004104518/13; заявл. 16.02.2004. опубл. [20.09.2005]: URL: [http://www1.fips\\_serv/fips\\_servlet?lockId](http://www1.fips_serv/fips_servlet?lockId) (дата обращения: 22.02.2013).
24. Пат. 2260620 Российской Федерации, МПК7 C12N7/02, C12N7/00, A61K39/12, A61K39/175, A61K39/187. Способ получения концентрата микробных клеток в производстве чумных вакцин / Коваленко В.Н., Асяев А.А., Черкасов Н.А., Ежов А.В.,

- Багин С.В., Хонин А.З., Мохов Д.А.; заявитель и патентообладатель Научно-исследовательский институт микробиологии МО РФ. – № 2001117972/13; заявл. 27.06.2001. опубл. [20.07.2003]: URL: [http://www1.fips\\_serv1/fips\\_servlet?lockId](http://www1.fips_serv1/fips_servlet?lockId) (дата обращения: 22.02.2013).
25. Пигаревский Е.В. Лизосомально-катионный тест // Методические рекомендации. – М., 1979. – 29 с.
26. Получение биомассы бацилл методом глубинного периодического культивирования / А.А. Степин [и др.] // Биотехнология. – 1994. – № 3. – С. 31–33.
27. Регламент производства № 1542-04 Вакцина чумная живая сухая. – Ставрополь, 2004. – 256 с.
28. Регламент производства № 37-86 Вакцина чумная живая сухая. – Министерство здравоохранения СССР. – 303 с.
29. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.
30. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1982. – 464 с.
31. Старцева О.Л. Совершенствование биотехнологии производства питательных сред для культивирования чумного микробы на основе сырья животного и растительного происхождения: дис. ... канд. биол. наук. – Ставрополь, 2005. – 158 с.
32. Стратегия борьбы с инфекционными болезнями и санитарная охрана территорий в современных условиях / Г.Г. Онищенко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2006. – № 2 (92). – С. 5–9.
33. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
34. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific diversity of *Yersinia pestis* // Clinical Microbiology Reviews. – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 434–464.
35. Girard G. Immunity in plague. Acquisitions supplied by 30 years of work on the «pasteurella pestis ev» (girard and robic) strain // Biol. Med. (Paris). – 1963. – Vol. 52. – P. 631–731.
- 36 <http://www.sartorius> (дата обращения: 19.03.2013).
37. John M. The NBT test – a review // Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch. – 1980. – Vol. 107, N 3. – P. 358–371.
38. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague // Clin. Microbiol. Rev. – 1997. – Vol. 10, N 1. – P. 35–66.

#### Сведения об авторах

**Коновалова Жанна Анатольевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 220135, shanna75@mail.ru)

**Атлас Александр Гильельевич** – заведующий научно-производственным отделом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 220134)

**Дубровина Валентина Ивановна** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 220135)

**Е.А. Кунгурцева, О.Я. Лещенко, И.Н. Данусевич, С.М. Попкова, Н.М. Шабанова,  
У.М. Немченко, Ю.П. Джиоев**

## **МИКРОЭКОЛОГИЯ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГЕНИТАЛИЙ И НАРУШЕНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ**

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

Проведено микробиологическое обследование микробиоценоза влагалища у 324 женщин, страдающих неспецифическими воспалительными заболеваниями половых путей и с нарушениями репродуктивной функции. По состоянию микроэкологического баланса индигенной микрофлоры (концентрации лактобацилл) обследованных женщинами нами были выделены три типа влагалищного микробиоценоза: «нормоценоз», «дисбиоз», «глубокий дисбиоз». У каждой четвертой женщины с бесплодием и невынашиванием беременности отмечен дефицит лактобацилл (28%), а у каждой второй (53% в третьей группе) – глубокий дефицит – резкое угнетение индигенной микрофлоры и замещение её условно-патогенной (факультативно-анаэробной и obligato-анаэробной), что указывает на микроэкологическое неблагополучие в вагинальном биотопе и может быть одной из причин развития у них инфекционно-воспалительных заболеваний половой сферы и других репродуктивных нарушений. Показано, что доминирующими микроорганизмами условно-патогенной микрофлоры (УПМ) при воспалительных заболеваниях у женщин являются коагулазоотрицательный стафилококк (КОС), грибы рода *Candida*, *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* При анализе материала для представителей УПМ по группам с «нормоценозом», «дисбиозом» и «глубоким дисбиозом» был вычислен важный микроэкологический показатель - индекс видовой насыщенности (ивн) - среднее количество видов, входящих в состав и характеризующих микробиоценоз в целом.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные заболевания органов малого таза, микробиоценоз, дисбиоз влагалища, нормоценоз влагалища, УПМ (условно-патогенная микрофлора), коагулазоотрицательный стафилококк (КОС), ивн (индекс видовой насыщенности)

## **VAGINAL MICROECOLOGY IN WOMEN WITH THE NON-SPECIFIC GENITAL INFLAMMATORY DISEASES AND REPRODUCTIVE FUNCTION DISORDERS**

**Е.А. Kungurtseva, О.Я. Leschenko, И.Н. Danusevich, С.М. Popkova, Н.М. Shabanova,  
У.М. Nemchenko, Yu.P. Dzhioev**

**Scientific centre of the family health and human reproduction problems, Siberian branch of Russian  
academy of medical sciences (Irkutsk)**

We conducted the microbiological examination of vaginal microbiota in 324 women with non-specific inflammatory diseases of the genital tract and with reproductive dysfunction. According the condition of microecological balance of indigenous microflora (lactobacilli concentration) of women we have identified three types of vaginal microbiota: "normocenosis", "dysbiosis", "deep dysbiosis". We marked deficiency of lactobacilli in every fourth women (28%) with infertility and miscarriage, and deep deficit in every second (53% in the third group) – sharp depression of the indigenous microbiota and its replacement by opportunistic (facultative anaerobic and obligate anaerobic), what indicates microecological trouble in the vaginal biotope and can be one of the causes of infectious and inflammatory diseases of genitals and other reproductive disorders. It was shown that the dominant microorganisms of pathogenic microflora (UPM) of inflammatory diseases in women are coagulase-negative staphylococci (CNS), fungi of genus *Candida*, *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* During the analysis of UPM representatives material of groups with "normocenosis", "dysbiosis" and "deep dysbiosis" an important microecological indicator was calculated which characterizing microbiocenosis as a whole - index of species richness (ISR) – the average number of species in the composition.

**Key words:** chronic inflammatory diseases of small pelvic organs, vagina dysbiosis, vagina normocenosis, opportunistic microbiota, coagulase negative staphylococcus, index of species richness

### **ВВЕДЕНИЕ**

Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов занимают особое место в структуре общей заболеваемости на планете. Их значимость обусловлена прежде всего тем, что эти болезни затрагивают органы и ткани, относящиеся к репродуктивной системе, а следовательно, имеют непосредственное влияние на репродуктивную функцию и продолжение рода.

В последнее время исследователи отмечают рост стертых и первично хронических форм воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов [12].

Воспалительные заболевания полового тракта ведут к нарушению овариально-менструального цикла, снижению fertильности, повышению частоты

невынашивания беременности и являются этиологическим фактором анте- и интранатального инфицирования плода [8]. Нередко развитие воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин происходит на фоне нарушений баланса микрофлоры влагалища и цервикального канала, являясь следствием дисбаланса защитных сил организма, повышением патогенного потенциала бактерий [2, 10, 15, 18, 19, 22] и отражением крайней степени дисбиоза.

Микрофлора влагалища играет исключительно важную роль и ее следует рассматривать как своеобразную экологическую систему, реагирующую на любые изменения состояния организма женщины.

Клинически выраженные генитальные инфекции этиологически связаны с УПМ в 20–60 % случаев. При этом прежние представления о диагностически

значимых концентрациях УПМ в настоящее время изменились (заметно снизились на 1–2 порядка) из-за всеобщего снижения естественной резистентности организма человека [3, 4].

Однако около половины нарушений микробного баланса влагалища протекает бессимптомно, хотя влияние этих форм дисбиоза «на репродуктивное здоровье женщин едва ли не более значимое, чем при наличии жалоб, т.к. они остаются невыявленными и, следовательно, без лечения» [1]. В настоящее время доказано, что способность УПМ вызывать заболевание – полидетерминированное свойство, обусловленное совокупностью действия различных факторов патогенности бактерий [5].

Самыми распространенными возбудителями являются стрептококки группы А (19 %), на втором месте по частоте – синегнойная палочка (11 %), на третьем – *Candida spp.* (9 %).

Отмечено также, что стафилококк по-прежнему занимает видное место в этиологии воспалительных заболеваний гениталий (40 %) [20].

Многие исследователи считают, что практически все микроорганизмы (за исключением бифидо- и лактобактерий) могут принимать участие в воспалительном процессе. Наиболее многочисленным и физиологически значимым представителем вагинального микробиоценоза являются лактобациллы. Еще Додерлейн сформулировал гипотезу о защитной роли лактобацилл влагалища в отношении патогенных бактерий. По силе antimикробного действия они могут иногда даже превосходить антибиотики [6].

Снижение популяционной плотности лактобактерий может служить указанием на возможное микробиологическое неблагополучие [21].

В связи с этим, целью настоящего исследования являлось сравнительное (бактериологическое) изучение микробиологического баланса индигенной микробиоты и представителей УПМ вагинального биотопа у городских женщин Иркутской области, с неспецифическими воспалительными заболеваниями половых путей и репродуктивными нарушениями.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Микробиологическое обследование вагинального биотопа у 324 женщин репродуктивного возраста (от 17 до 40 лет), страдающих неспецифическими воспалительными заболеваниями половых путей и нарушениями репродуктивной функции проводилось на базе лаборатории микробиологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН. В статье приведены материалы, полученные с 2008 по 2012 гг. Из исследования были исключены женщины с урогенитальными инфекциями, передаваемыми половым путем, и беременные.

Изучался состав УПМ и концентрация лактобактерий.

Микробиологические исследования биотопа влагалища проводили согласно [11, 16, 17].

Для сбора, транспортировки и хранения всех групп микроорганизмов использовали транспортную среду AMIES без угеля (модификация среды STUART (HIMEDIA)). Родовую и видовую идентификацию куль-

тур осуществляли на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных микроорганизмов. Культивирование микрофлоры вагинального отделяемого проводили в аэробных и микроаэрофильных условиях. Для выделения лактобактерий и представителей УПМ использовали мясопептонный агар с добавлением донорской крови. Грибы рода *Candida* выращивали на среде Сабуро. Инкубировали посевы при 37 °C. Для интегральной оценки микробиологических характеристик в аналитической части работы были использованы следующие показатели: индекс видовой насыщенности (ИВН) – среднее количество видов, входящих в состав биоценоза; показатель постоянства (c) – для выявления долевого участия различных видов в структуре биоценоза по формуле  $c = (p/P)100\%$ , (где c – показатель постоянства, p – число наблюдений, содержащих изучаемый вид; P – общее число наблюдений). Интерпретация: > 50 % – постоянный вид; 25–50 % – добавочный вид; < 25 % – случайный вид, а также спектр УПМ [9].

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ «STATISTICA»-6.0, Microsoft Excel 2003.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

В соответствии с характером репродуктивных нарушений у пациенток были сформированы три клинические группы (табл. 1). Первые две группы разделены на основании особенностей патологического процесса и анатомо-этиологического принципа [14]. Первая группа – 187 женщин с воспалительными заболеваниями наружных половых органов и влагалища и шейки матки (кольпит и цервицит (эррозия)). Вторая группа – 73 женщины с воспалительными заболеваниями матки и придатков матки (хронический эндометрит и хронический сальпингоофорит). Третья клиническая группа – 64 женщины с бесплодием (отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни) и с невынашиванием беременности.

Мы исключили из исследования другие инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелит, пиелонефрит), все абсцессы малого таза (дугласова пространства, окломаточные, межэпителиальные и др.) и острые состояния воспалительного процесса.

По состоянию микробиологического баланса индигенной микрофлоры (концентрации лактобацилл) обследованных женщинами были выделены три типа влагалищного микробиоценоза (рис. 1). Первый тип – «нормоценоз», содержание лактобацилл 6 Lg KOE/г выше. При «дисбиозе» (второй тип) содержание лактобактерий 4–5 Lg KOE/мг. «Глубокий дисбиоз» – незначительная концентрация (менее 4 Lg KOE/мг) или полное отсутствие роста лактобактерий в вагинальном содержимом.

По типу «нормоценоз» доля женщин во всех трех группах наименьшая (от 17 % при бесплодии и невынашивании беременности до 19 % при воспалительных заболеваниях нижнего этажа полового тракта). Доля лиц с «дисбиозом» в трех группах заметно выше (от 28 % в группе с репродуктивными нарушениями до 34–37 % во второй и первой группах соответственно). Максимальное количество женщин с «глубоким дис-

Таблица 1

Частота и виды воспалительных заболеваний у женщин Иркутска (2008–2012 гг.)

Группа	Кол-во/%	Виды воспалительных заболеваний и группа с репродуктивными нарушениями	Нозологические формы (МКБ 10)	Кол-во/%
1	187/58	Цервицит (эррозия шейки матки)	72	121 / 65
		Кольпит	76	66 / 35
2	73/23	Хронический сальпингофорит	70.1	64 / 88
		Хронический эндометрит	71	10 / 14
3	64/20	Бесплодие	97.9	35 / 55
		Невынашивание беременности	026.2	29 / 45

биозом», когда плотность лактобактерий незначительна, либо не регистрировалась культуральными методами, отмечено в 44 % при воспалительных заболеваниях нижнего и 49 % верхнего этажа полового тракта (рис. 1). Таким образом, у каждой четвертой женщины с бесплодием и невынашиванием беременности отмечен дефицит лактобацилл (28 %), а у каждой второй (53 % в третьей группе) – глубокий дефицит, что указывает на микроэкологическое неблагополучие в вагинальном биотопе и может быть одной из причин развития у них инфекционно-воспалительных заболеваний половой сферы и других репродуктивных нарушений.

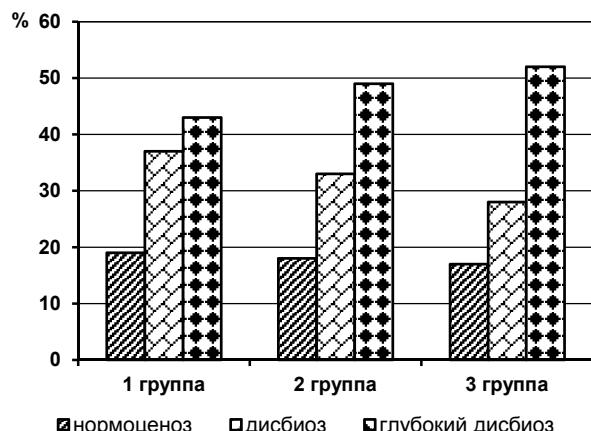


Рис. 1. Характеристика групп по соотношению разных типов микроэкологических отклонений влагалища женщин (в соответствии с содержанием лактобактерий).

Важным микроэкологическим показателем, характеризующим микробиоценоз в целом, является индекс видовой насыщенности (ИВН) – среднее количество видов, входящих в состав биоценоза (табл. 2). При анализе материала был вычислен ивн для представителей УПМ по группам с «нормоценозом», «дисбиозом» и «глубоким дисбиозом». В первой группе средний ивн имел значения от 1,4 до 1,9 для разных состояний микробиоценоза влагалища, во второй и третьей группах – от 1,3 до 2. При анализе вариантов индекса внутри каждой группы были установлены различия в значениях показателя для разных форм заболеваний. А именно, при цервиците (эррозии шейки матки) наименьший индекс соответствовал «глубокому дисбиозу» (1,6–1,4 соответственно). У женщин с кольпитом наименьший ивн при «нормоценозе» (1,5), но более значимый рост показателя от «нормоценоза» до «глубокого дисбиоза» (1,7), что, возможно, обу-

словлено особенностью протекания воспалительного процесса (воспаление слизистой оболочки влагалища, расположенной ниже в половом тракте по сравнению с цервикальным каналом). При сальпингофорите при разной глубине «дисбиоза» отсутствуют резкие отличия в показателях ИВН (ИВН = 1,8–1,9–1,8 соответственно) что, возможно, связано с длительностью хронического воспалительного процесса и снижением защитной роли индигенной микрофлоры (лактобациллы) влагалища. При хроническом эндометрите ивн наибольший (2) зарегистрирован на фоне «глубокого дисбиоза» и ивн наименьший (1,3) – на фоне «дисбиоза» и «нормы», что свидетельствует о хронической персистенции УПМ, то есть такой форме существования бактерий, при которой замедлен метаболизм, низка скорость размножения и возможна смена возбудителей при циклическом отторжении эндометрия (при хроническом эндометрите) [7].

В третьей группе (и при невынашивании, и при бесплодии) ивн наибольший при «нормоценозе» (2 и 1,6 соответственно), а наименьший – при «глубоком дисбиозе» (ИВН = 1,3). Некоторая противоречивость результатов в показателях ивн требует дополнительного осмыслиния, хотя, возможно, эти наблюдения обусловлены индивидуальными особенностями антигенической активности индигенных лактобацилл пациенток [23] с формированием патологических связей с транзиторной микрофлорой. По некоторым данным, в 63 % случаев оппортунистическая микрофлора не обнаруживается, поскольку локализуется в толще пораженных воспалением тканей [13].

В иерархии бактериального сообщества в исследуемых группах и внутри них прослеживалась четкая закономерность (табл. 2). Наиболее часто встречающимися видами и постоянными участниками вагинального биотопа (с – коэффициент постоянства) у женщин регистрировались лактобактерии во всех исследуемых группах при нормоценозе и дисбиозе (хотя при низкой их плотности, 4–5 LgKOE/мл). Коагулазоотрицательные стафилококки (преимущественно *Staphylococcus epidermidis*) были постоянными участниками влагалища у женщин с цервицитом и эрозией на фоне «нормы» (содержание лактобацилл  $\geq 6$  LgKOE/мл и выше) и при «глубоком дисбиозе»; у женщин с сальпингофоритом – при «глубоком дисбиозе», а также на фоне «нормы» при невынашивании беременности. Коагулазоотрицательный стафилококк в 9 случаях регистрировался также и в разряде добавочного вида: при цервиците, эрозии, кольпите и сальпингофорите на фоне «дис-

Таблица 2

**Спектр УПМ и показатель постоянства (с, %) микроорганизмов, выделенных из вагинального биотопа исследуемых женщин**

Группа	Виды воспалительных заболеваний и нарушений репродуктивной функции	Состояние биотопа	Lactobact. spp.	S. aureus (КПС)	KOC	Candida spp.	E. coli	Enterocc. spp.	Strept. spp.	Proteus spp.	Klebs. spp.	Кол-во видов УПМ	иВН
1	Цервицит	норма										1	1,8
		дисбиоз										2	11,9
		гл. дисбиоз	СВ			СВ		СВ	СВ	СВ		6	11,6
	Кольпит	норма			СВ	СВ		СВ		СВ	СВ	5	11,5
		дисбиоз				СВ	СВ		СВ	СВ		5	11,7
		гл. дисбиоз	СВ					СВ	СВ	СВ	СВ	8	11,7
	Эрозия	норма				СВ				СВ		3	11,9
		дисбиоз				СВ				СВ		3	11,7
		гл. дисбиоз	СВ			СВ	СВ		СВ		СВ	7	11,4
2	Хронический сальпингофорит	норма			СВ	СВ	СВ	СВ	Св	Св		6	11,8
		дисбиоз				СВ	СВ	СВ	Св	Св		6	11,9
		гл. дисбиоз	СВ					СВ	Св	Св	Св	7	11,8
	Хронический эндометрит	норма										1	11,3
		дисбиоз					СВ					1	11,3
		гл. дисбиоз	СВ		СВ	СВ		СВ		СВ		4	11,2
3	Невынашивание беременности	норма				СВ				СВ		3	11,2
		дисбиоз			СВ							1	11,3
		гл. дисбиоз	СВ						Св	Св		6	11,3
	Бесплодие	норма								СВ		2	11,6
		дисбиоз						СВ		СВ		4	11,5
		гл. дисбиоз	СВ			СВ	СВ		Св	Св	Св	8	11,3

**Примечание:** постоянный вид (цвет серый); добавочный вид (тип узора – темная сетка); вид – *S. aureus* (КПС) (тип узора – темный горизонтальный); случайный вид – все остальные УПМ (белый); КПС – коагулазоположительный стафилококк; КОС – коагулазоотрицательный стафилококк.

биоза», на фоне «глубокого дисбиоза» – при кольпите и невынашивании беременности, а при бесплодии – на фоне всех трех типов вагинального микробиоценоза («норма», «дисбиоз» и «глубокий дисбиоз»). При эндометrite КОС был определен как случайный вид на фоне «глубокого дисбиоза».

Добавочным видом на фоне только «глубокого дисбиоза» определялись *E. coli* у женщин с цервицитом, кольпитом и сальпингофоритом, *Candida spp.* (при кольпите, сальпингофорите и невынашивании беременности) и *Enterococcus spp.* (при эрозии, невынашивании и бесплодии). Все остальные выделенные УПМ были отнесены к случайным видам.

Спектр вегетирующих УПМ во всех исследованных группах заметно увеличивался по мере уменьшения (до полного отсутствия при культивировании) в биотопе лактобактерий. При цервиците количественный спектр видов колебался от 1 до 6 видов (от нормоценоза до глубокого дисбиоза соответственно), при кольпите – от 5 до 8, при эрозии шейки матки от 3 до 7, при сальпингофорите от 6 до 7, при эндоме-

трите – от 1 до 4, при невынашивании – от 3 до 6, при бесплодии от 2 до 8.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о характере динамических изменений микробиологического состояния вагинального биотопа у женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями и репродуктивными нарушениями. В основном плотность и спектр вегетирующих УПМ зависел от концентрации лактобацилл, показатели которых резко возрастили с глубиной дефицита лактофлоры.

Сравнение значений показателя иВН, используемого в экологических исследованиях для характеристики биотопа, с качественной картиной микробиоценоза влагалища (табл. 2), при интерпретации результатов, на первый взгляд, выявило определенную противоречивость. Это связано с тем, что иВН отражает средний показатель количественного присутствия видов УПМ в биотопе, тогда как качественная характеристика представляет собой спектр вегетирующих во влагалище ви-

дов оппортунистической микробиоты. Хотя некоторая несогласованность значения иви с глубиной дисбиотических нарушений может быть обусловлена «патологическим симбиозом» [9] индигенной лактофлоры с УПМ или(и) свидетельствует об индивидуальной реакции как организма, так и низкой антагонистической активности индигенных популяций лактофлоры [23]. Однако в любом случае устойчивое и значительное снижение (или полное отсутствие культурального роста) резидентных лактобацилл является неблагоприятным признаком и требует соответствующей коррекции для предупреждения инфекционно-воспалительных осложнений. Приведенные данные свидетельствуют об информативности используемых экологических показателей в оценке микробиологического статуса влагалищного микробиоценоза.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаркова Л.А. Сравнительная оценка лечения воспаления придатков матки с применением различных факторов физического воздействия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Т., 2000.
2. Бычков В.И. Консервативное лечение неспецифического цервицита при фоновых и предраковых процессах слизистой оболочки шейки матки // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 4. – С. 55–58.
3. Белобородов С.М. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 3.
4. Блинов А.И, Глушанова Н.А, Бахаев В.В. Вагинальные лактобациллы как показатель состояния микроэкологии репродуктивного тракта // Вестн. межрегион. ассоциации «Здравоохранение Сибири». – 2002. – № 2–3. – С. 42–44.
5. Бондаренко В.М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 5. – С. 34–39.
6. Брилис В.И. [и др.] // Лаб. дело. – 1986. – № 4. – С. 210–212.
7. Бухарин О.В. От персистенции к симбиозу микроорганизмов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 4–9.
8. Голубев А.В. Ассоциации *Enterobacteriaceae* и *Candida* слизистых родовых путей женщин с нормальным течением беременности и с угрозой невынашивания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 1993. – 25 с.
9. Захарова Е.А., Азизов И.С. Микроэкологическая характеристика кишечного микробиоценоза часто болеющих детей // Журн. микробиологии. – 2012. – № 2. – С. 63–68.
10. Зубков М.Н. // Клин. химиотер. – 1999. – № 1. – С. 13–16.
11. Кира Е.Ф. Клиника и диагностика бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 2. – С. 32–35.
12. Кира Е.Ф, Цвелеев Ю.В. Терминология и классификация бактериальных инфекционных заболеваний женских половых органов // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1998. – № 2.
13. Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 2008.
14. Леденева Л.И. Диагностические критерии проведения общей бактериальной терапии у беременных с наличием очага инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1996. – 27 с.
15. Лещенко О.Я. Современные особенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток с бесплодием. – 2011.
16. Приказ МЗ СССР № 535 от 22 апр. 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М., 1989.
17. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. – 1200 с.
18. Сидельникова В.М., Слепцова С.И., Чаклин А.В. // Акуш. и гин. – 1988. – № 2. – С. 3–5.
19. Соколова К.Я. [и др.] // Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция : сб. науч. трудов / под ред. И.Н. Блохиной. – Горький, 1988. – С. 144–148.
20. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш., Латыпова Н.Х. Влагалище как микроэкосистема в норме и при воспалительных процессах различной этиологии // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 4. – С. 26–39.
21. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции / О.В. Бухарин [и др.] // Журн. микробиол. – 1999. – № 4. – С. 63–65.
22. Ovalle A. [et al.] // Rev. Chil. Obstet. Gynec. – 1993. – Vol. 58, № 2. – P. 103–112.
23. Poltavskaya O.A, Kovalenko N.K. B18. Antimicrobial activity of Bifidobacterial bacteriocin-like substances // Conference: «Bacteriophages and Probiotics – Alternatives to Antibiotics». – Tbilisi, 2012. – P. 120.

### Сведения об авторах

- Кунгурцева Екатерина Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8(3952)33-34-41)
- Лещенко Ольга Ярославна** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-76-32)
- Данусевич Ирина Николаевна** – врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-76-32)
- Попкова София Марковна** – доктор биологических наук, руководитель лаборатории микроэкологии Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8(3952)33-34-41)
- Шабанова Наталья Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8(3952)33-34-41)
- Немченко Ульяна Михайловна** – младший научный сотрудник лаборатории микроэкологии Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8(3952)33-34-41)
- Джоев Юрий Павлович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3; тел. 8(3952)33-34-41)

А.К. Носков, В.А. Вишняков, М.В. Чеснокова

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ  
СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ  
СИТУАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ,  
ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.  
СООБЩЕНИЕ 1. ПОНЯТИЯ, ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

**ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего  
Востока» Роспотребнадзора (Иркутск)**

Вспышки и эпидемии инфекционных болезней, представляющих опасность для населения, в последнее десятилетие обуславливают напряженность эпидемиологической обстановки в мире и в Российской Федерации. Эпидемические проявления этих болезней имеют признаки чрезвычайных ситуаций и требуют привлечения дополнительных сил и средств системы общественного здравоохранения, а также административно-правового и финансового обеспечения. Цель настоящего исследования: сформулировать понятие «чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, ассоциированные с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения».

При рассмотрении определений «чрезвычайной ситуации», «болезни» и «события», закрепленных в международном и национальном законодательстве, находит свое подтверждение тезис о том, что эпидемические проявления инфекционных болезней, представляющих опасность для населения, несут признаки чрезвычайных ситуаций. Кроме того, при интерпретации указанных терминов акцентируется внимание на разграничении потенциальной опасности и фактической ее реализации. Следовательно, угрозы возникновения чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения необходимо рассматривать с позиции методологии рисков, в рамках которой нами предложено оценивать внешние и внутренние эпидемиологические риски с определением их доминирования в конкретных муниципальных районах субъекта РФ.

Инфекционные болезни, представляющие опасность для населения, способные вызывать чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, можно разделить на три группы:

1. Заболевания, формирующие внешний эпидемиологический риск – опасные инфекционные болезни, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации.
2. Заболевания, формирующие внутренний эпидемиологический риск – опасные инфекционные болезни, регистрация как единичных, так и массовых местных случаев которых требует экстренного реагирования и привлечения дополнительных ресурсов системы общественного здравоохранения субъекта.
3. Инфекционные болезни, имеющие значение в региональной патологии, профилактика которых заключается в реализации долгосрочных целевых программ.

Предложенное в рамках настоящей работы определение «чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения» ориентирует на целесообразность модернизации подходов к приоритетным направлениям обеспечения противоэпидемической готовности субъекта РФ с учетом вероятности реализации эпидемиологических рисков.

**Ключевые слова:** эпидемиологический риск, опасная инфекционная болезнь, чрезвычайная ситуация, общественное здравоохранение, противоэпидемическая готовность

**CURRENT ISSUES OF ANTI-EPIDEMIC READINESS OF A RUSSIAN FEDERATION  
REGION FOR EMERGENCY SITUATIONS ASSOCIATED WITH INFECTIOUS DISEASES  
DANGEROUS FOR HUMANS.**

**REPORT 1. CONCEPTS, TERMS, DEFINITIONS**

**A.K. Noskov, V.A. Vishnyakov, M.V. Chesnokova**

**Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Irkutsk)**

In the last decade outbreaks and epidemics of infectious diseases dangerous for humans cause tension epidemiological situation in the world and in the Russian Federation. Epidemic manifestation of these diseases has symptoms of emergency situations and requires the use of additional forces and means of Public Health, as well as administrative, legal and financial support.

The purpose of this study is formulation of the concept of “public health emergency situations associated with diseases dangerous for humans”

In considering of definitions “emergency situation”, “disease” and “event” in international and national law, the thesis is confirmed that epidemic manifestation of infectious diseases dangerous for humans, are signs of an emergency. In addition, the interpretation of these terms focuses on the distinction between potential risk and its actual implementation. Consequently, the threat of public health emergency situations should be viewed from the risk methodology, by which we proposed to evaluate internal and external epidemiological risks and to define its dominance for each municipality of the Russian Federation Region.

Infectious diseases dangerous for humans which able to cause public health emergency situations, can be divided into three groups.

1. Diseases that form the external epidemiological risk – dangerous infectious diseases requiring measures for sanitary protection of the territory of the Russian Federation.
2. Diseases that form the internal epidemiological risk – dangerous infectious diseases, registration both single and mass indigenous events requires emergency response and using of additional forces and means of public health of the Region.
3. Infectious diseases of importance in regional pathology, prevention of which is to implement long-term programs.

*In the framework of this paper the definition of "public health emergency situations associated with diseases dangerous for humans" is proposed. It focuses on the feasibility of upgrading approaches to priority directions of anti-epidemic readiness of the Russian Federation Region, taking into account the probability of epidemiological risks.*

**Key words:** anti-epidemic readiness, dangerous disease, emergency situation, epidemiological risk, Public Health

В последнее десятилетие напряженность эпидемиологической обстановки в мире и в Российской Федерации обусловлена возникновением вспышек и эпидемий инфекционных болезней, представляющих опасность для населения [8–11]. Эпидемические проявления этих болезней несут признаки чрезвычайных ситуаций и требуют привлечения дополнительных материально-технических, кадровых, научно-методических и информационных ресурсов, а также административно-правового и финансового обеспечения противоэпидемических мероприятий. Следовательно, целесообразно модернизировать подходы к формированию противоэпидемической готовности субъекта Российской Федерации с учетом вероятности реализации эпидемиологических рисков опасных инфекционных болезней на конкретных территориях.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сформулировать понятие «чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, ассоциированные с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения».

Для обоснования определения «чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения» необходимо рассмотреть ряд терминов, закрепленных в международном и национальном санитарном законодательстве, в частности: «чрезвычайная ситуация», «болезнь», «событие», «инфекционные заболевания», представляющие опасность для окружающих».

В Международных медико-санитарных правилах (2005 г.) (далее ММСП (2005 г.)) [3] «чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение» определяется как экстраординарное событие, во-первых, представляющее риск для здоровья населения в других государствах в результате международного распространения болезни и, во-вторых, способное потребовать скоординированных международных ответных мер.

В соответствии с Федеральным законом от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территории от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» [4], «Чрезвычайная ситуация – это обстановка на определенной территории, сложившаяся в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, которые могут повлечь или повлекли за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей или окружающей среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей».

Также в ММСП (2005 г.) даны определения «болезни» и «события». «Болезнь» означает заболевание или медицинское состояние, независимо от происхождения или источника, которое наносит или может

нанести значительный вред людям. Под термином «событие» подразумевается проявление болезни или такое событие, которое создает потенциал для болезни.

В российском законодательстве [5] употребляется термин «инфекционные заболевания, представляющие опасность для окружающих», который подразумевает инфекционные заболевания человека, возникновение и распространение которых обусловлено воздействием на человека биологических факторов среди обитания (возбудителя инфекционных заболеваний) и возможностью передачи болезней от заболевшего человека, животного к здоровому человеку.

При детальном рассмотрении вышеизложенных терминов и определений становится очевидным, что эпидемические проявления инфекционных болезней, представляющих опасность для населения, также несут признаки чрезвычайных ситуаций, к которым можно отнести:

1. Формирование риска для здоровья населения.
2. Фактический или потенциальный риск значительного ущерба здоровью людей, нарушения условий жизнедеятельности населения (ограничительные мероприятия), существенных материальных потерь в виде прямого экономического ущерба и в результате необходимости незапланированного дополнительного финансирования противоэпидемических мероприятий.
3. Необходимость координации сил и средств общественного здравоохранения при организации ответных мер (профилактических и противоэпидемических мероприятий).

Важно, что при интерпретации понятий «чрезвычайная ситуация», «болезнь» и «событие» акцентируется внимание на разграничении потенциальной угрозы и фактической ее реализации. В нормативных документах [3, 4] это отражается при употреблении следующих оборотов речи: «...которые могут повлечь или повлекли...», «...наносит или может нанести...», «...явление болезни или такое событие, которое создает потенциал для распространения болезни».

Исходя из этого, при обеспечении противоэпидемической готовности системы общественного здравоохранения необходимо учитывать как фактическую реализацию угрозы (наличие заболеваемости), так и потенциальную опасность возникновения этих инфекционных болезней на территории субъекта. Следовательно, такие угрозы необходимо рассматривать с позиции методологии рисков [7], в рамках которой нами предложено оценивать внешние и внутренние эпидемиологические риски с определением их доминирования в конкретных муниципальных районах субъекта РФ [1].

Инфекционные болезни, представляющие опасность для населения, способные вызывать чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения, условно можно разделить на три группы (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Инфекционные болезни, представляющие опасность для населения, способные вызывать чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения**

Заболевания, формирующие внешний эпидемиологический риск	Заболевания, формирующие внутренний эпидемиологический риск	
Опасные инфекционные болезни, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ	Опасные инфекционные болезни, регистрация как единичных, так и массовых местных случаев которых требует экстренного реагирования и привлечения дополнительных ресурсов	Инфекционные болезни, имеющие значение в региональной патологии, профилактика которых заключается в реализации долгосрочных целевых программ
<b>Оспа</b>		
<b>Полиомиелит, вызванный диким полиовирусом</b>	<b>Природно-очаговые инфекционные заболевания: чума, крымская геморрагическая лихорадка, бешенство, лихорадка Западного Нила</b>	
<b>Человеческий грипп, вызванный новым подтиповом</b>		
<b>Тяжелый острый респираторный синдром</b>		
<b>Холера</b>		
<b>Чума</b>	<b>Болезни, общие для человека и животных: бруцеллез, сибирская язва</b>	
<b>Желтая лихорадка</b>		
<b>Лихорадка Ласса</b>		
<b>Болезнь, вызванная вирусом Марбург</b>	<b>Холера</b>	
<b>Болезнь, вызванная вирусом Эбола</b>		
<b>Малария</b>		
<b>Лихорадка Западного Нила</b>	<b>Малария</b>	
<b>Крымская геморрагическая лихорадка</b>		
<b>Лихорадка Денге</b>	<b>Риск внутрилабораторного заражения при работе с ПБА I–IV групп патогенности на биологически опасных объектах</b>	
<b>Лихорадка Рифт-Вали (долины Рифт)</b>		
<b>Менингококковая болезнь</b>		

1. Заболевания, формирующие внешний эпидемиологический риск – опасные инфекционные болезни, ассоциируемые с завозом и требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации. Перечень этих болезней определен национальным санитарным законодательством [2, 6].

2. Заболевания, формирующие внутренний эпидемиологический риск – опасные инфекционные болезни, регистрация как единичных, так и массовых местных случаев которых требует экстренного реагирования и привлечения дополнительных ресурсов системы общественного здравоохранения субъекта.

3. Инфекционные болезни, имеющие значение в региональной патологии, профилактика которых заключается в реализации долгосрочных целевых программ. Эти заболевания вносят существенный вклад в формирование внутреннего эпидемиологического риска.

Таким образом, проявления инфекционных болезней, а также события и условия, способствующие их возникновению, рационально рассматривать как эпидемиологические риски чрезвычайных ситуаций. Предложенное нами определение «чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения» ориентирует на целесообразность модернизации подходов к приоритетным направлениям обеспечения противоэпидемической готовности субъекта РФ с учетом вероятности реализации эпидемиологических рисков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение 1. Принципы дифференцированного подхода к организации мероприятий по санитарной охране территории на уровне муниципальных районов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 360–362.
2. Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08». Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2366-08. – М., 2008.
3. Международные медико-санитарные правила (2005 г.). – ВОЗ, Женева, 2006.
4. О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. ФЗ № 68-ФЗ от 21.12.1994 г.
5. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения. ФЗ № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.
6. Санитарная охрана территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2318-08. – М., 2008.
7. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. – М.: Практическая медицина, 2007.
8. <http://rosпотребnadzor.ru/documents>
9. <http://www.promedmail.org>
10. <http://www.who.int/csr/don/ru>
11. <http://www.who.int/wer>

**Сведения об авторах**

**Носков Алексей Кимович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 220143, noskov-epid@mail.ru)

**Вишняков Владимир Александрович** – младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 220143, vladimir.vishnyakov.85@mail.ru)

**Чеснокова Маргарита Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, раб. тел.: 8 (3952) 221312)

М.Г. Шурыгин<sup>1,2</sup>, И.А. Шурыгина<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дремина<sup>1</sup>, О.В. Каня<sup>1</sup>

## ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК ЗАЩИТА ОТ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup>ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

В статье обсуждается феномен метаболической адаптации к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения перфузии миокарда. Показано, что феномен ишемического прекондиционирования заключается в существенном повышении устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающему после нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии. При этом ишемическое прекондиционирование является многофакторным явлением, реализуемым как через адаптацию внутриклеточных каскадов к изменениям метаболических условий, так и структурной перестройкой миокарда с повышением его толерантности к снижению перфузии. Использование внешних воздействий, направленных на отдельные звенья этого процесса или их совокупность, позволит улучшить исходы ишемических эпизодов и сохранение функции миокарда при компрометированном сосудистом русле. Особо подчеркнуто, что одним из значимых стимулов ишемического прекондиционирования могут выступать факторы роста — FGF2 и VEGF. При этом защитный эффект реализуется как путем повышения жизнеспособности клеток сократительного миокарда и эндотелиоцитов сосудов миокарда в очаге ишемического повреждения, так и за счет неоангиогенеза и повышения регенераторной способности зрелых кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** ишемия, прекондиционирование, факторы роста, FGF2, VEGF

## PRECONDITIONING AS PROTECTION AGAINST ISCHEMIC MYOCARDIAL INJURY

М.Г. Шурыгин<sup>1,2</sup>, И.А. Шурыгина<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дремина<sup>1</sup>, О.В. Каня<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup>Irkutsk Scientific Center of the SB Russian Academy of Sciences, Irkutsk

The article discusses the phenomenon of metabolic adaptation to ischemia after repeated episodes of transient reduction in myocardial perfusion. It is shown that the phenomenon of ischemic preconditioning is to significantly improve the stability of the ischemic tissue and reperfusion injury that occurs after a few brief episodes of ischemia-reperfusion. Thus ischemic preconditioning is a multifactorial phenomenon, as implemented through adaptation to changes in the intracellular cascade of metabolic conditions and the restructuring of the myocardium with increased tolerance to its lower perfusion. The use of external actions aimed at the individual links of the process or set of them, will improve the outcomes of ischemic episodes, and better preservation of myocardial function in a compromised vascular bed. It is shown that one of the major incentives of ischemic preconditioning may make growth factors - FGF2 and VEGF. In this case, the protective effect is realized as by increasing the viability of myocardial contractile cells and vascular endothelial cells in myocardial ischemic damage of the heart, and by neo-angiogenesis and improve the regenerative ability of mature cardiomyocytes.

**Key words:** ischemia preconditioning, growth factors, FGF2, VEGF

Изменениям миокарда при недостаточном обеспечении его метаболическими субстанциями посвящено очень большое количество исследований. Это неудивительно, так как ишемическая болезнь сердца является одной из наиболее значимых причин развития хронической сердечной недостаточности [10], а повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к значительным изменениям в структуре и функции сердца [1, 4].

Однако эпизоды ишемии миокарда несут не только негативные последствия.

Достаточно широко в последнее десятилетие обсуждается феномен метаболической адаптации к ишемии после повторяющихся кратковременных эпизодов снижения перфузии («прекондиционирование»), который филогенетически обусловлен и типичен для всех органов организма млекопитающих [5, 31, 42].

До середины 90-х годов считалось, что протективный эффект ишемического прекондиционирования проявляется непосредственно после кратковременных эпизодов ишемии-реперфузии, а затем теряет свои защитные свойства. В 1994 г. G.F. Baxter

в соавторстве с D. Yellon [18] показали, что феномен «постишемического прекондиционирования» может вновь развиться через 12–24 часа с длительностью до 72 часов, но в ослабленной форме. Эта отдаленная фаза толерантности к ишемическому повреждению была определена как «второе окно защиты» [23].

Проявления этого феномена в клинической практике описаны, например, в виде кардиопротективной роли прединфарктной стенокардии. Однако механизмы данного явления требуют дальнейшего изучения.

Описанный в 1986 г. C.E. Murry et al. феномен ишемического прекондиционирования в настоящее время детально изучен и продемонстрирован на множестве экспериментальных моделей [43].

Феномен ишемического прекондиционирования заключается в существенном повышении устойчивости ткани к ишемическому и реперфузионному повреждению, возникающему после нескольких коротких эпизодов ишемии-реперфузии. В экспериментальных исследованиях показано, что прекондиционирование миокарда обладает значительной инфаркт-лимитирующей и антиаритмической

эффективностью, а также способно ослаблять постишемическую сократительную и эндотелиальную дисфункцию [29].

При поиске возможных механизмов реализации данных эффектов наибольшую поддержку получила теория, согласно которой запуск ишемического прекондиционирования осуществляется взаимодействием эндогенных факторов (триггеров), выделяющихся при «прекондиционировании», с их специфическими рецепторами. Триггеры – биологические активные вещества, выделяющиеся из кардиомиоцитов при ишемических эпизодах и реперфузии (аденозин, брадикинин, простаноиды, катехоламины, эндорфины, NO, активные формы кислорода и др.), реализуют свои эффекты разными путями внутриклеточной сигнализации.

Основным источником реактивных форм кислорода в нормальном сосуде является семейство мембранассоциированных NADPH оксидаз, которые выявлены в нейтрофилах и эндотелиальных клетках в сочетании с цитохромом b558. Нейтрофилы в условиях ишемии прикрепляются к сосудистому эндотелию. Их активация ведет к повреждению этого эндотелия путем генерации большого количества метаболитов кислорода и выброса лизосомальных ферментов. Реактивные формы кислорода, включая супeroxид, перекись водорода, гидроксил-анион, реактивные соединения азота (NO и пероксинитрит), биологически активные органические радикалы, играют значительную роль в запуске внутриклеточных сигнальных путей [9, 28].

Одним из них является вовлечение комплекса NF-кВ через активацию нескольких семейств (TNFR и TLR) рецепторов клеточной мембранны и последующий каскад реакций. Образовавшийся на конечной стадии этого процесса димер NF-кВ транслоцируется в ядро клетки и активирует транскрипцию ряда генов [20].

Также имеются данные, что, наряду с NF-кВ – редокс-чувствительным фактором транскрипции, – другой редокс-чувствительной сигнальной молекулой и важным регулятором экспрессии генов является белок AP-1, который индуцируется разнообразными стрессовыми сигналами (включая экогеномные), а также окислительным и ишемическим стрессом. AP-1 реагирует на окислительный стресс, и активные формы кислорода играют ключевую роль в его активации [39].

Исследованием F.G. Cai et al. [19] на модели частичной ишемии/реперфузии печени у крыс продемонстрировано участие в механизмах противишемической защиты белка cyclin D1. При ишемическом прекондиционировании (дважды 5 мин ишемии) перед длительным (1 час) эпизодом ишемии-реперфузии уровни АлАТ с 1 по 4 час были значительно ниже наблюдаемых в группе животных без прекондиционирования. Уменьшение ишемического повреждения, кроме снижения цитолиза, выражалось и в сохранности регенераторного потенциала у животных с прекондиционированием – у них сохранялся достаточно высокий индекс пролиферации. К сожалению, кроме экспрессии мРНК cyclin D1 и определения уровня

этого белка авторами не анализировались известные пути внутриклеточной сигнализации, сопряженные с регуляцией геномных процессов.

Еще одним выявленным механизмом прекондиционирования стал каскад, связанный с белком HIF-1 $\alpha$ . В настоящее время этот белок считается критичным для регуляции гликолитического пути обеспечения клетки энергией. При отсутствии HIF-1 $\alpha$  пул АТФ в клетке резко снижен. Тканевая ишемия приводит к быстрой стимуляции экспрессии фракталкина (fractalkine), а на модели ишемии задних конечностей инъекции фракталкина приводили к значительному повышению выживаемости миоцитов [15].

Однако, кроме запуска некоторых эндогенных в отношении клетки путей повышения ее толерантности к ишемии, предложены варианты воздействий, направленные на подавление оксидативного стресса и повреждения ткани при нем. В частности, установлено, что при удалении гена p66ShcA у животных на модели ишемии задних конечностей развивается меньшее повреждение мышц. Более того, у лишенных гена животных раньше начиналась и раньше завершалась регенерация мышцы после иссечения бедренной артерии в сравнении с обычными животными. Авторы связывают ускорение регенерации с тем, что при количественном паритете в отношении сателлитных клеток у обычных и лишенных гена животных у последних повышалась скорость пролиферации и дифференцировки сателлитов, а также наблюдалась выраженная миогенная конверсия фибробластов. Однако, в отличие от различного ответа на ишемическое повреждение, независимо от наличия гена p66ShcA при повреждении кардиотоксином различий выявлено не было [37].

Конечной целью активации внутриклеточных сигнальных путей, запущенных редокс-триггерными стимулами, является снижение накопления клетками продуктов распада гликогена и адениновых нуклеотидов, таких как ионы H<sup>+</sup>, NH<sub>3</sub>, лактат, неорганические фосфаты, аденоzin, а также повышение активности или синтеза ферментных систем, оказывающих протективный эффект от ишемического повреждения [33].

Инактивация кислород-зависимых триггерных стимулов осуществляется в первую очередь внутриклеточными антиоксидантами, такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза. В качестве защитного рубежа выступают и белки теплового шока, экспрессия которых повышается в ответ на окислительный стресс [3, 36].

После описания ишемического прекондиционирования органа рядом авторов было обнаружено, что устойчивость ткани к ишемии существенно повышается не только после нескольких эпизодов ишемии-реперфузии непосредственно подвергающейся ишемическому повреждению тканей, но также и при ишемическом прекондиционировании анатомически удаленных органов. Так, оказалось, что «тренировка» кратковременными эпизодами ишемии-реперфузии таких органов, как скелетные мышцы, почки, тонкая кишка, приводит к повышению толерантности к

ишемическому повреждению миокарда. Это явление получило название удаленного ишемического прекондиционирования в противоположность ранее описанному локальному варианту [40].

Внутрисердечный вариант «удаленного» ишемического прекондиционирования описан в 1993 г., когда авторы в условиях эксперимента описали меньшее ишемическое повреждение в зоне кровоснабжения до этого интактной артерии, в то время как предшествующие кратковременные эпизоды ишемии развивались в участках, получающих кровоснабжение из другого сосуда [38].

Предполагая, что медиаторы удаленного прекондиционирования действуют на ткани органа-мишени, поступая с током крови от тканей, подвергающихся ишемическим эпизодам, E.W. Dickson et al. [21] выявили, что при трансфузии крови от животного, которого подвергали ишемическому прекондиционированию, интактному животному у последнего уменьшалось повреждающее влияние ишемии так, как будто его ткани подвергались «тренировке» кратковременными ишемическими эпизодами. Дальнейшее развитие идеи удаленного прекондиционирования привело к описанию развития эффекта прекондиционирования от донорского органа к акцептору, достигнутому на изолированных сердцах [34]. Так как в описанном эксперименте между двумя органами отсутствовала какая-либо связь, кроме раствора перфузата, становится очевидным гуморальный характер развития толерантности к ишемическому повреждению в случае удаленного ишемического прекондиционирования.

Однако взгляд на механизмы развития феномена прекондиционирования далеко неоднозначен. Более того, высказываются мнения, что они могут различаться в зависимости от органа, в котором создается дистантная ишемия-реперфузия.

Так, для органов с богатой сенсорной иннервацией большое значение придается висцеральной афферентной стимуляции аденоzinом и брадикинином, рост концентрации которых отмечается в процессе кратковременных повторных эпизодов ишемии-реперфузии. По мнению B.C. Gho et al. [32], в отношении миокарда как мишени прекондиционирования это приводит к увеличению ответной симпатической стимуляции через сердечные нервы. Медиатором протективного ответа при этом должны выступать катехоламины.

В подтверждение данного механизма приводятся данные о блокирующем влиянии фармакологических средств, направленных на разрыв вегетативной рефлекторной дуги (гангиоблокаторы, капсацин) [44], а также возможности получить сходный защитный эффект и без прекондиционирования, заменяя это воздействие стимуляцией паравертебральных симпатических ганглиев [26]. Однако в сходных работах не было подтверждено нивелирование эффекта удаленного прекондиционирования путем блокады вегетативной стимуляции, в результате чего авторы считали основным медиатором прекондиционирования прямую стимуляцию опиоидных, аденоzinовых и брадикининовых рецепторов, реализующуюся по-

средством гуморального транспорта. Это мнение было основано на том, что при кратковременных эпизодах ишемии-реперфузии задних конечностей эффекты прекондиционирования были блокированы при внутривенном введении антагонистов аденоzinовых, опиоидных и антигензиновых рецепторов [35].

В отличие от медиаторов удаленного прекондиционирования механизмам внутриклеточной передачи сигнала и реализации защитного эффекта посвящено значительно меньше исследований. Имеются подтверждения, что, как и при обычном ишемическом прекондиционировании ткани, при удаленном варианте процедуры также имеет значение активация К<sup>+</sup>-АТФ каналов и протеинкиназ [16].

Несомненный интерес с точки зрения понимания механизмов прекондиционирования имеет тот факт, что развитие этого эффекта неоднозначно во времени. Как было показано, существует классический, ранний вариант – в этом случае для реализации защитного эффекта интервал времени от эпизодов ишемии-реперфузии до события некротизирующей ишемии не должен превышать 3 часов. После этого различий в ишемическом повреждении ткани с прекондиционированием или без него не наблюдается. Однако X.M. Yang et al. [25] было выявлено, что через 12 часов после эпизодов прекондиционирования вновь начинает проявляться эффект и «натренированные» к ишемии ткани демонстрируют большую толерантность к повреждению. Отсроченный эффект, получивший название «второго окна» прекондиционирования, характеризуется меньшим проявлением защиты клеток от ишемического повреждения в сравнении с ранним прекондиционированием. В показателях относительного объема подвергающихся некрозу тканей при окклюзии питающей артерии различие достигает 2-кратного.

Исследования внеклеточных медиаторов «второго окна» защиты не принесли откровений и выявили участие все тех же аденоzина, брадикинина, активных форм кислорода, NO [17, 22]. При этом формат проведения данных исследований не позволяет разделить «ранние» внеклеточные сигналы от «поздних». В отношении же внутриклеточных сигнальных цепей выявлена активация тирозинкиназ, каскада МАРК и протеинкиназы С. Так как активность этих сигнальных систем приводит к ядерной транслокации внутриклеточных мессенджеров и регуляции транскрипции [7], то неудивительно, что при отсроченном варианте прекондиционирования были выявлены изменения экспрессии белков, выполняющих защитную функцию и участвующих в окислительных процессах (супероксиддисмутаза, циклооксигеназа, индуциальная NO синтаза и белки теплового шока) [17, 30].

В механизмах удаленного прекондиционирования одним из медиаторов выступает активация A1-рецептора аденоzина, модулирующее влияние системы, генерирующей NO, которая опосредует, в свою очередь, активацию синтеза белков теплового шока [41].

Исследования, проведенные нашим коллективом по изучению взаимосвязи изменения гуморального статуса при ишемическом повреждении миокарда

[13] позволяют предполагать, что одним из значимых стимулов ишемического прекондиционирования могут выступать факторы роста, в частности основной фактор роста фибробластов (FGF2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). При этом защитный эффект реализуется как путем повышения жизнеспособности клеток сократительного миокарда и эндотелиоцитов сосудов миокарда в очаге ишемического повреждения [11, 12], так и за счет неоангиогенеза, обеспечивающего лучшие условия метаболического обеспечения, и повышения регенераторной способности зрелых кардиомиоцитов [1, 2, 14].

Таким образом, ишемическое прекондиционирование является многофакторным явлением, реализуемым как через адаптацию внутриклеточных каскадов к изменениям метаболических условий, так и структурной перестройкой миокарда с повышением его толерантности к снижению перфузии. Использование внешних воздействий, направленных на отдельные звенья этого процесса или их совокупность, позволит улучшить исходы ишемических эпизодов и лучше сохранить функции миокарда при компрометированном сосудистом русле.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс / Н.Н. Дремина [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
2. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 73–75.
3. Критерии оценки дисфункции эндотелия и пути ее коррекции / Т.А. Пушкарева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 1–8.
4. Лебединский В.Ю., Шурыгин М.Г., Дудкин В.В. Внутримиокардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации): метод. рекомендации. – Иркутск: Реаниматор, 1991. – 76 с.
5. Писаренко О.И. Ишемическое прекондиционирование: от теории к практике // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 62–72.
6. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца / Л.М. Непомнящих [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
7. Роль тар-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) / И.А. Шурыгина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 36–40.
8. Сайдова М.А. Современные методы диагностики жизнеспособного миокарда // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 47–54.
9. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: ферментативная активность и морфологические параметры / С.Л. Богородская [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 132–135.
10. Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Дремина Н.Н. Закономерности ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2007. – 196 с.
11. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние основного фибропластического фактора роста на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 58–60.
12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 59, № 1. – С. 68–71.
13. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибропластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 169–174.
14. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.
15. Activation of fractalkine/CX3CR1 by vascular endothelial cells induces angiogenesis through VEGF-A/KDR and reverses hindlimb ischemia / J. Ryu [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78, N 2. – P. 333–340.
16. A role for the RISK pathway and K(ATP) channels in pre- and post-conditioning induced by levosimendan in the isolated guinea pig heart / E.F. du Toit [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 154, N 1. – P. 41–50.
17. Baxter G.F., Ferdinand P. Delayed preconditioning of myocardium: current perspectives // Basic. Res. Cardiol. – 2001. – Vol. 96, N 4. – P. 329–344.
18. Baxter G.F., Yellon D.M. Ischaemic preconditioning of myocardium: a new paradigm for clinical cardioprotection? // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1994. – Vol. 38, N 5. – P. 381–387.
19. Cai F.G. Xiao J.S., Ye Q.F. Effects of ischemic preconditioning on cyclinD1 expression during early ischemic reperfusion in rats // World. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 18. – P. 2936–2940.
20. Cardiac-specific blockade of NF-κappaB in cardiac pathophysiology: differences between acute and chronic stimuli in vivo / M. Brown [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 289, N 1. – H. 466–476.
21. Dickson E.W., Reinhardt C.P., Renzi F.P. et al. Ischemic preconditioning may be transferable via whole blood transfusion: preliminary evidence // J. Thromb. Thrombolysis. – 1999. – Vol. 8, N 2. – P. 123–129.
22. Endothelial protective effects of preconditioning / K. Laude [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 466–473.
23. Evidence for enhanced eNOS function in coronary microvessels during the second window of protection / S.J. Kim [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 292, N 5. – P. 2152–2158.
24. Heat shock protein gp96 interacts with protein phosphatase 5 and controls toll-like receptor 2 (TLR2)-mediated activation of extracellular signal-regulated

- kinase (ERK) 1/2 in post-hypoxic kidney cells / S.B. Mkaddem [et al.] // J. Biol. Chem. – 2009. – Vol. 284, N 18. – P. 12541–12549.
25. Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model / X.M. Yang [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol. 31, N 5. – P. 777–783.
26. Ischemic preconditioning suppresses the noradrenaline turnover in the rat heart / Y. Takasaki [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1998. – Vol. 39, N 2. – P. 373–380.
27. Griendling K.K., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and *in vivo* monitoring of ROS // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1912–1916.
28. Griendling K.K., Fitzgerald G.A. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2034–2040.
29. Loke K.E., Woodman O.L. Preconditioning improves myocardial function and reflow, but not vasodilator reactivity, after ischaemia and reperfusion in anaesthetized dogs // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1998. – Vol. 25, N 7–8. – P. 552–558.
30. Loubani M., Hassouna A., Galinanes M. Delayed preconditioning of the human myocardium: signal transduction and clinical implications // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61, N 3. – P. 600–609.
31. Myocardial adaptation of energy metabolism to elevated preload depends on calcineurin activity : a proteomic approach / P. Schott [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, N 3. – P. 232–243.
32. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue / B.C. Gho [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N 9. – P. 2193–2200.
33. Peart J., Headrick J.P. Adenosine-mediated early preconditioning in mouse: protective signaling and concentration dependent effects // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 58, N 3. – P. 589–601.
34. “Preconditioning at a distance” in the isolated rabbit heart / E.W. Dickson [et al.] // Acad. Emerg. Med. – 2000. – Vol. 7, N 4. – P. 311–317.
35. Protection of the ischaemic heart: investigations into the phenomenon of ischaemic preconditioning / A. Lochner [et al.] // Cardiovasc. J. Afr. – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 43–51.
36. Protective Effect of Adeno-Mediated Human Bcl-xL Gene Transfer to the Mouse Liver in a Partial Ischemia/Reperfusion Model / K. Honda [et al.] // J. Surg. Res. – 2008. – N 21. [Epub ahead of print].
37. p66(ShcA) and oxidative stress modulate myogenic differentiation and skeletal muscle regeneration after hind limb ischemia / G. Zaccagnini [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, N 43. – P. 31453–31459.
38. Regional ischemic ‘preconditioning’ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion / K. Przyklenk [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 87, N 3. – P. 893–899.
39. Regulation of cardiomyocyte apoptosis by redox-sensitive transcription factors / N. Maulik [et al.] // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 485, N 1. – P. 7–12.
40. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury – a review / N. Tapuria [et al.] // J. Surg. Res. – 2008. – Vol. 150, N 2. – P. 304–330.
41. Remote preconditioning reduces ischemic injury in the explanted heart by a KATP channel-dependent mechanism / S.B. Kristiansen [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288, N 3. – P. 1252–1256.
42. Quaglietta D., Belanger M.P., Wittnich C. Ventricle-specific metabolic differences in the newborn piglet myocardium *in vivo* and during arrested global ischemia // Pediatr. Res. – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 15–19.
43. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology // Physiol. Rev. – 2003. – Vol. 83, N 4. – P. 1113–1151.
44. Zhou F.W. Li Y.J., Deng H.W. Mediation of calcitonin gene-related peptide in protection of ischemic preconditioning in rat hindlimbs // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1998. – Vol. 19, N 5. – P. 477–480.

#### Сведения об авторах

**Шурыгин Михаил Геннадьевич** – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел. (3952) 29-03-69)

**Шурыгина Ирина Александровна** – доктор медицинских наук, зам. директора по научной и инновационной деятельности, заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1, тел. (3952) 29-03-38)

**Дремина Наталья Николаевна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

**Каня Олег Витославович** – аспирант ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-092.9:612.123

Н.П. Судаков<sup>1,2</sup>, И.В. Клименков<sup>2</sup>, М.В. Пастухов<sup>3</sup>, В.В. Пастухов<sup>4</sup>,  
С.Б. Никифоров<sup>1</sup>, Б.Г. Пушкирев<sup>1</sup>, В.А. Фиалков<sup>4</sup>

### ВИДОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНЫХ СПЕКТРОВ КРОВИ У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ БЫЧКОВЫХ РЫБ ОЗЕРА БАЙКАЛ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ УСТОЙЧИВОСТИ К ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ И АТЕРОСКЛЕРОЗУ

<sup>1</sup> ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

<sup>2</sup> ФГБУН Лимнологический институт СО РАН (Иркутск)

<sup>3</sup> ФГБУН Институт геохимии им. А.П. Виноградова СО РАН (Иркутск)

<sup>4</sup> Байкальский музей ИНЦ СО РАН (Иркутск)

### SPECIES PECULIARITIES OF LIPID SPECTRA OF BLOOD IN REPRESENTATIVES OF GOBY FISH IN LAKE BAIKAL: NEW OPPORTUNITIES OF RESEARCH OF MECHANISMS OF RESISTANCE TO DYSLIPOPROTEIDEMIA AND ATHEROSCLEROSIS

Н.П. Sudakov<sup>1,2</sup>, И.В. Klimenkov<sup>2</sup>, М.В. Pastukhov<sup>3</sup>, В.В. Pastukhov<sup>4</sup>, С.Б. Nikiforov<sup>1</sup>,  
Б.Г. Pushkarev<sup>1</sup>, В.А. Fialkov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

<sup>2</sup> Limnology Institute SB RAS, Irkutsk

<sup>3</sup> Institute of Geochemistry named after A.P. Vinogradov SB RAS, Irkutsk

<sup>4</sup> Baikal museum SB RAS, Irkutsk

Различные виды животных обладают индивидуальными особенностями системы липидного обмена крови, определяющими степень устойчивости к развитию дислипопротеидемии и атеросклероза [1]. Такие видоспецифичные различия в системах обмена липопротеидов крови являются уникальным материалом для выявления механизмов резистентности к дислипопротеидемии и атеросклерозу и в дальнейшем могут способствовать созданию новых технологий лечения атеросклероза у человека. С этой целью изучаются различные модели данного заболевания на животных (млекопитающие, птицы, рыбы), вызываемые атерогенной диетой, или нокаутом генов [2, 4, 5–8]. В рамках поиска новых модельных объектов для изучения механизмов устойчивости липидного обмена крови к дислипопротеидемии нам представляется перспективным комплекс эндемичных близкородственных представителей бычковых рыб озера Байкал (*Cottoidei*). Потенциальная уникальность данной модели определяется: широким разнообразием родственных видов *Cottoidei*, адаптировавшихся к различным условиям обитания и пищевому рациону с различным уровнем атерогенного риска; обитанием в условиях озера Байкал, отличающегося минимальным антропогенным загрязнением [3].

### МЕТОДИКА

В качестве объектов исследования было выбрано несколько видов рогатковидных рыб: *Procottus major*, *Cottocomephorus inermis*, *Limnocottus bergianus* и *Batrachocottus baicalensis*. Животные отловлены в прибрежной зоне Южного Байкала в количестве 7 особей для каждого вида. Показатели липидного обмена крови (концентрацию общего холестерола – Хс, ХсЛПОНП, ХсЛПНП и ХсЛПВП) оценивали на биохимическом анализаторе Beckman synchro 4 (Beckman coulter, США) с использованием наборов реагентов «Human GmbH» (Германия) согласно инструкции производителя. Коэффициент атерогенности (Ka) рассчитывали, используя формулу:  $Ка = (ХсЛПНП + ХсЛПОНП) / ХсЛПВП$ . Для анализа данных использовали непараметрическую статистику, межгрупповые различия оценивали критерием Краскела-Уоллиса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Установлено, что липидные спектры изучаемых представителей *Cottoidei* обладают четко выраженным видоспецифичными особенностями (табл. 1).

Показано, что наименьшим уровнем общего холестерола обладает пелагический вид – *C. inermis*. Донные виды (*P. major*, *L. bergianus* и *B. baicalensis*) характеризуются более высокими значениями

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови *Cottoidei* озера Байкал

Вид	Показатели липидного спектра крови	Медиана	25-й процентиль	75-й процентиль
<i>Cottocotomorphorus inermis</i>	Общий Хс (ммоль/л)	3,70	3,18	3,90
	ХсЛПВП (ммоль/л)	1,55	1,33	1,63
	ХсЛПНП (ммоль/л)	1,65	1,40	1,83
	ХсЛПОНП (ммоль/л)	0,35	0,23	0,53
	Ка (ед)	1,40	1,39	1,43
<i>Procottus major</i>	Общий Хс (ммоль/л)	12,40	12,13	12,51
	ХсЛПВП (ммоль/л)	8,00	7,82	8,11
	ХсЛПНП (ммоль/л)	2,30	2,19	2,42
	ХсЛПОНП (ммоль/л)	2,10	2,01	2,23
	Ка (ед)	0,60	0,58	0,61
<i>Limnocottus bergianus</i>	Общий Хс (ммоль/л)	14,40	13,50	14,98
	ХсЛПВП (ммоль/л)	5,40	5,05	5,65
	ХсЛПНП (ммоль/л)	7,60	7,10	7,85
	ХсЛПОНП (ммоль/л)	1,40	1,25	1,45
	Ка (ед)	0,90	0,80	0,95
<i>Batrachocottus baicalensis</i>	Общий Хс (ммоль/л)	8,40	7,95	8,62
	ХсЛПВП (ммоль/л)	3,40	3,20	3,75
	ХсЛПНП (ммоль/л)	4,20	3,95	4,60
	ХсЛПОНП (ммоль/л)	0,8	0,75	0,90
	Ка (ед)	1,5	1,45	1,60

данного показателя (от 8,40 до 14,40 ммоль/л). Наибольший уровень Хс антиатерогенной фракции ЛПВП (8,00 ммоль/л) выявлен у *P. major*, наименьший – у *C. inermis* (1,55 ммоль/л). Содержание ХсЛПНП более низкое у *C. inermis* и *P. major*, высокое – у *L. bergianus* и *B. baicalensis*. Концентрация ХсЛПОНП крови изучаемых видов варьирует в небольшом диапазоне: от 0,35 (*C. inermis*) до 2,10 ммоль/л (*P. major*). Обнаруженные особенности липидных спектров определяют различную степень антиатерогенного потенциала крови: преобладанием уровня ХсЛПВП над атерогенными фракциями холестерола (ХсЛПНП и ХсЛПОНП) характеризуются *P. major* и *L. bergianus*, а более высокий уровень атерогенного холестерола, чем антиатерогенного выявлен у *C. inermis* и *B. baicalensis*. В целом, ярко выраженная видовая специфичность показателей холестерола крови может быть следствием адаптации метаболизма к особенностям питания и условиям обитания этих животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изученные нами родственные эндемичные виды *Cottoidei* озера Байкал обладают индивидуальными особенностями липидного спектра крови. Несмотря на общность происхождения данных видов, среди них встречаются организмы с широким диапазоном уровня общего холестерола, фракционный состав которого также в значитель-

ной степени варьирует. Большой интерес представляет разделение данных видов по соотношению атерогенной и антиатерогенной фракции Хс: среди них встречаются представители с преобладанием как антиатерогенных, так и атерогенных липопротеидов. Все это характеризует исследованные объекты как уникальный комплекс модельных организмов, позволяющий изучать генетические, физиологические и экологические механизмы устойчивости к развитию дислипопротеидемии и атеросклероза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 11-04-01231-а, стипендии Президента Российской Федерации (проект СП-285.2012.4).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
2. Структурно-функциональные нарушения митохондрий печени при атеросклерозе в эксперименте / Н.П. Судаков [и др.] // Изв. ИГУ, серия «Биология. Экология». – 2008. – Т.1, № 2. – С. 15–19.
3. Талиев Д.Н. Бычки-подкаменщики Байкала (*Cottoidei*). – М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1955. – 603 с.
4. Ультра- и наноструктурные нарушения митохондрий клеток печени при экспериментальной дислипопротеидемии / Н.П. Судаков [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 197–201.

5. Atherosclerosis associated with pericardial effusion in a central bearded dragon (*Pogona vitticeps*) / L. Schilliger [et al.] // J. Vet. Diagn. Invest. – 2010. – Vol. 22. – P. 789–792.
6. Arteriosclerosis in Atlantic salmon. Effects of dietary cholesterol and maturation / A.P. Farrell [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1986. – Vol. 6. – P. 453–461.
7. Coronary Myointimal Hyperplasia in Freshwater Lake Michigan Salmon (Genus *Oncorhynchus*) / R.P. Eaton [et al.] // Am. J. Pathol. – 1984. – Vol. 116. – P. 311–318.
8. Vascular Lipid Accumulation, Lipoprotein Oxidation, and Macrophage Lipid Uptake in Hypercholesterolemic Zebrafish / K. Stoletov [et al.] // Circ. Res. – 2009. – Vol. 104. – P. 952–960.

**Сведения об авторах**

**Судаков Николай Петрович** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

**Никифоров Сергей Борисович** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

**Пушкирев Борис Георгиевич** – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1)

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

### К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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. № 2124-1 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 именуемым «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: scrss.irk@gmail.com в форматах doc, docx или rtf.

**Образец оформления рукописи статьи** см. на сайтах: [http://www.scrss.ru/byulleten\\_vsnts\\_so\\_ramn](http://www.scrss.ru/byulleten_vsnts_so_ramn), [http://www.vsnrc.ru/bulleten\\_pravila.htm](http://www.vsnrc.ru/bulleten_pravila.htm).

Таблицы 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 подчёркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата \*.tif, \*.jpg с разрешением не менее 300x300 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 (16,5x22 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 о всех авторах (фамилия, имя, отчество, ученое звание, ученая степень, название учреждения, должность, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты).

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме – 1000 знаков с пробелами. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объём оригинальных статей – 8 страниц, научного обзора литературы – 12–15 страниц, кратких сообщений – 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение – в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы – приводятся количественные и качественные характеристики обследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

### Библиография

Список литературы составляется в алфавитном порядке (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 обзора – 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. Редколлегия 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**

Редколлегия не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, поручает Редколлегии обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редколлегия при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, соглашается с тем, что Редколлегии переходят 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 Редколлегии без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редколлегия 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 Редколлегии материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редколлегии Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редколлегия 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 Редколлегии 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 Редколлегии, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

**Правила публикации**

Публикация статьи платная и составляет в 2013 году 2300 рублей (до 8 страниц включительно), свыше – производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).

---

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 13.08.2013. Подписано в печать 04.09.2013.  
Печ. л. 27. Усл. печ. л. 25,1. Уч. изд. л. 21,1. Зак. 064-13. Тир. 500.

---

РИО НЦРВХ СО РАМН  
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)