

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 15, №4*

2016





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2016, Т.15, №4**

**Рецензируемый научно-практический журнал  
Основан в 2002 году**

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Смоленский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ**

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.  
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.  
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

**Подписка на печатную версию** – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

**Подписка на электронную версию** – <http://elibrary.ru>

**Официальный сайт журнала** – <http://sgma.info>

**Адрес редакции**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленский государственный медицинский университет  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

Подписано в печать 16.01.2017 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»  
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16  
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

## **Главный редактор**

И.В. Отвагин,  
докт. мед. наук, профессор  
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

## **Редакционная коллегия:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; профессор; В.Е. Шарбаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

## **Редакционный совет:**

Г. Хан, докт. мед. наук, профессор (Германия), Т. Ульрих, докт. мед. наук, профессор (Германия), А.М. Миронов, докт. мед. наук, профессор (Италия), И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Бузник Г.В., Шабанов П.Д. 5  
Новые данные о структуре и функциях ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса для понимания действия конвульсантов и антиконвульсантов
- Гнеушев И.М., Новиков В.Е., Катунина Н.П. 18  
Антигипоксический эффект производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В. 23  
Некоторые аспекты состояния здоровья детей в возрасте одного года при задержке роста плода
- Агафонов К.И., Трясунова М.А., Маслова Н.Н. 33  
Анализ летальности больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Смоленской области за 2015-2016 гг.
- Ячейкина Н.А., Алимova И.Л., Новикова О.Б. 38  
Конституциональные особенности детей и подростков с бронхиальной астмой
- Войтенкова О.В., Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Прохорова Г.М., Штыкова О.Н. 43  
Факторы риска развития поражений пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой
- Алимova И.Л., Каландия М.Р., Стунжас О.С., Горбатюк И.Б. 51  
Анализ динамики рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012-2015 гг. в Смоленской области
- Пунин А.А., Гусева И.И., Короткова Е.А., Пунин Д.А., Гуляева С.А., Пикалова О.С., Хоруженко О.М., Стрелков А.Н., Сахаритова Е.А. 58  
Выявление туберкулеза среди больных общесоматического стационара
- Тещенков А.В., Шумилов П.В., Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г. 64  
Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом
- Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., Безалтынных А.А. 72  
Применение препарата «Полигемостат» для обеспечения гемостаза при спонтанном разрыве кавернозной гемангиомы печени (клиническое наблюдение)
- Гирев Е.А., Заривчацкий М.Ф., Гуляева И.Л., Орлов О.А. 77  
Новый инструментальный метод создания операционного доступа в хирургии органов малого таза

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Shilov G.N., Bubel O.N., Buznik G.V., Shabanov P.D. 5  
New data on structure and functions of gaba-benzodiazepine receptor complex for understanding the effects of convulsive and anticonvulsive drugs
- Gneushev I.M., Novikov V.E., Katunina N.P. 18  
Antihypoxic effect of nicotinic acid derivatives in acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V. 23  
Some aspects of health status in intrauterine growth restriction infants at the age of one year
- Agafonov K.I., Triasunova M.A., Maslova N.N. 33  
Mortality analysis in patients with stroke in Smolensk region in 2015-2016
- Yacheykina N.A., Alimova I.L., Novikova O.B. 38  
Constitutional peculiarities of children and adolescents with bronchial asthma
- Voytenkova O.V., Legonkova T.I., Stepina T.G., Prohorova G.M., Shtykova O.N. 43  
Risk factors of digestive system diseases in children with bronchial asthma
- Alimova I.L., Kalandia M.R., Stunzhas O.S., Gorbatyuk I.B. 51  
Analysis of fertility, preterm birth and perinatal outcomes in 2012-2015 in the Smolensk region
- Punin A.A., Guseva I.I., Korotkova E.A., Punin D.A., Gulyaeva S.A., Pikalova O.S., Horuzhenko O.M., Strelkov A.N., Sakharitova E.A. 58  
Detection of tuberculosis cases among the patients of somatic hospital
- Teshchenkov A.V., Shumilov P.V., Myakisheva T.V., Avdeeva T.G. 64  
Mycobacterium tuberculosis infection as a predictor of the development, course and effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis in children
- Parhisenko Yu.A., Vorontsov A.K., Kalashnik R.S., Bezalтынnykh A.A. 72  
Application of "Polygemostat" drug to ensure hemostasis in spontaneous rupture of cavernous liver hemangioma (clinical observation)
- Girev E.A., Zfrivchackiyi M.F., Gulyaeva I.L., Orlov O.A. 77  
New instrumental method of the creation of the surgical approach in pelvic organs surgery

- Зуй В.С., Соловьев В.И., Семкина Е.Н., Гришина К.В. 84 Zuy V.S., Solovyov V.I., Semkina E.N., Grishina K.V.  
Диагностика и лечение больных раком почки в  
Смоленской области (2008-2010 гг.)  
Diagnostics and treatment of patients with renal cancer in  
Smolensk region (2008-2010)
- Зуй В.С., Соловьев В.И., Семкина Е.Н., Гришина К.В. 89 Zuy V.S., Solovyov V.I., Semkina E.N., Grishina K.V.  
Уровень диагностики и результаты лечения рака легких  
в Смоленской области (2004-2014 гг.)  
Diagnostics level and results of treatment lung cancer in  
Smolensk region (2004-2014)
- Круглов В.Н., Рубаненко А.О. Роль комбинаций генов в 95 Kruglov V.N., Rubanenko A.O. Role of combinations of  
прогнозе осложнений после стентирования коронарных  
артерий у пациентов с инфарктом миокарда  
genes on the prognosis of coronary artery stenting  
complications in patients with myocardial infarction
- Казущик В.Л., Карман А.Д. Эдемметрия – новый 102 Kazushchik V.L., Karman A.D. Edemometriya like a new  
метод изучения микроциркуляции  
method for microcirculation study
- Карман А.Д., Казущик В.Л. Интегральные показатели 109 Karman A.D., Kazuschik V.L. Integral indicators of the  
микроциркуляторной среды  
microcirculatory environment
- Васильева Л.В., Лакхин Д.И. Опыт применения 115 Vasilyeva L.V., Lakhin D.I. Experience of using rizedronic  
ризедроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом и  
метаболическим синдромом  
acid in patients with osteoarthritis and metabolic syndrome
- Баженов С.М., Дубенская Л.И., Парменова Л.П., 120 Bazhenov S.M., Dubenskaya L.I., Parmenova L.P.,  
Сурменев Д.В. Особенности фовеолярной  
(микроанатомической) поверхности слизистой  
оболочки желудка детей и подростков с функци-  
ональной диспепсией  
Surmenev D.V. Foveolar (microanatomical) surface of  
children and adolescents gastric mucosa with functional  
dyspepsia
- Северова Е.А., Охупкин А.С., Даутова М.А., Реутова 126 Severova E.A., Okhapkin A.S., Dautova M.A., Reutova  
Е.В. Алекситимия как феномен, объединяющий  
некоторые аспекты психической и психосоматической  
патологий  
E.V. Alexithymia as a phenomenon, combining some  
aspects of mental and psychosomatic disorders
- Северова Е.А., Охупкин А.С., Даутова М.А., Реутова 134 Severova E.A., Okhapkin A.S., Dautova M.A., Reutova  
Е.В., Соколов Н.В. Возможности изучения социального  
интеллекта у пациентов психиатрического стационара  
E.V., Sokolov N.V. Social intelligence assessment in  
psychiatric in-patients

#### ОБЗОРЫ

#### REVIEWS

- Привольнев В.В., Родин А.В. Перспективы применения 142 Privolnev V.V., Rodin A.V. Perspectives of using  
пробиотиков для снижения риска послеоперационных  
осложнений  
probiotics for the prevention of postoperative complications
- Уласень Т.В., Бобров А.Е. Детская депривация и 150 Ulasen T.V., Bobrov A.E. Child deprivation and mental  
формирование аномалий психического развития:  
состояние проблемы  
anomaly formation: current issues

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

##### ORIGINAL ARTICLES

- Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Иванишкина Е.В., 165 Avdeeva T.G., Krikova A.V., Ivanichkina E.V., Krutikova  
Крутикова Н.Ю., Мياкишева Т.В., Сосин Д.В. Рынок  
лекарственных препаратов группы анилидов и их  
применение в практической медицине  
N.Yu., Myakisheva T.V., Sosin D.V. Pharmaceutical  
market of the anilides group and their application in  
practical medicine

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

#### HYSTORY OF MEDICINE

- Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., 172 Parhisenko Yu.A., Vorontsov A.K., Kalashnik R.S.,  
Безалтынних А.А. История развития хирургической  
анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны  
Bezaltynnykh A.A. History of surgical anatomy of the  
hepato-pancreato-biliary zone
- Мицюк Н.А., Пушкарёва Н.Л. Внедрение практики 182 Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. Introduction of  
самостоятельного грудного вскармливания в высших  
слоях российского общества XIX века  
independent practice of breastfeeding in the higher strata of  
the russian society in XIX century

#### ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

#### IN MEMORY OF A COLLEAGUE

- Хибин Л.С., Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. 192 Hibin L.S., Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. In the memory of  
Вспоминая учителя. К 95-летию со дня рождения  
профессора Елены Ивановны Зайцевой  
the advisor. To 95 anniversary of birthday of professor  
Elena Zaytseva birthday

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-092.9

**НОВЫЕ ДАННЫЕ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИЯХ ГАМК-БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЕЦЕПТОРНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ПОНИМАНИЯ ДЕЙСТВИЯ КОНВУЛЬСАНТОВ И АНТИКОНВУЛЬСАНТОВ**© Шилов Г.Н.<sup>1</sup>, Бубель О.Н.<sup>2</sup>, Бузник Г.В.<sup>3</sup>, Шабанов П.Д.<sup>3</sup><sup>1</sup>Медицинская академия последипломного образования Беларуси, Республика Беларусь, 220013, Минск, ул. П. Бровки, 3<sup>2</sup>Белорусский государственный университет, Беларусь, 220050, Минск, Пр-т Независимости, 4<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

*Резюме:* методами изучения квантово-механических характеристик и молекулярной геометрии показано, что молекула ГАМК существует в трех конформационных состояниях: линейной (ГАМК-1 конформер), циклической (ГАМК-2 конформер) и ковшеобразной (ГАМК-3 конформер). Они, по-видимому, выполняют разную функцию в нейронах мозга: циклический и ковшеобразный конформеры играют роль эндогенных медиаторов, а линейный конформер участвует в метаболизме нейронов. Теоретический конформационный анализ показывает, что в нейронах ЦНС существуют два вида рецепторов ГАМК: ГАМК-2-рецепторы, агонистом для которых является циклический конформер ГАМК, глицин и β-аланин, а антагонистами – бемеград, пентилентетразол и стрихнин; и ГАМК-3-рецепторы, агонистом для которых является ковшеобразный конформер ГАМК, а антагонистами – пикротоксин и бикукуллин. Противосудорожный и другие поведенческие эффекты производных барбитуровой кислоты, бензазепина, бензодиазепина, гидантоина, сукцинимида и оксазолидиндиона, по-видимому, реализуются через ГАМК-2-рецепторы, для включения которых задействуются следующие активные центры его функционального скелета: α, γ и [δ-ε] для барбитуратов; β, [δ-ε] и γ для карбомазепина; β и [δ-ε] для производных бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина; α, β, γ и [δ-ε] для производных гидантоина и оксазолидиндиона; α, β, γ для производных сукцинимида. Выраженность того или иного поведенческого эффекта, характерного для различного рода антиконвульсантов и тормозных аминокислот, вероятно, зависит от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта или тормозной аминокислоты и активными центрами функционального скелета ГАМК-2-рецепторного комплекса, что, в частности, определяет отсутствие ноотропных свойств у антиконвульсантов и их наличие у тормозных аминокислот. Представляется перспективным синтез соединений, фармакофор которых по своей молекулярной геометрии и квантовомеханическим характеристикам имел бы схожесть с циклическим конформером ГАМК, β-аланином и глицином.

*Ключевые слова:* ГАМК, конформеры, рецепторы ГАМК, строение рецепторов, противосудорожные средства, судорожные агенты

**NEW DATA ON STRUCTURE AND FUNCTIONS OF GABA-BENZODIAZEPINE RECEPTOR COMPLEX FOR UNDERSTANDING THE EFFECTS OF CONVULSIVE AND ANTICONVULSIVE DRUGS**

Shilov G.N., Bubel O.N., Buznik G.V., Shabanov P.D.

<sup>1</sup>Medical Academy of Postgraduate Education of Belorussia, 220013, Minsk, P. Brovki St., 3<sup>2</sup>Belorussian State University, Minsk, 220050, Republic Belarus, Nezavisimosty Av., 4<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

*Summary:* the methods of quantum mechanic characteristics and molecular geometry reveal that the GABA molecule has three conformational states: linear (GABA-1 conformer), cyclic (GABA-2 conformer) and bucket-like (GABA-3 conformer). They play different functions in the brain neurons:

cyclic and bucket-like conformers play the role of endogenous transmitters, and the linear conformer participates in neuronal metabolism. The theoretical conformational analysis shows that there are two types of GABA receptors in the CNS neurons: GABA-2 receptors, agonists of which are cyclic conformers of GABA, glycine and  $\beta$ -alanine and antagonists are bemegride, pentilentetrazol and strychnine; and GABA-3 receptors, agonists of which are bucket-like conformer of GABA and antagonists are picrotoxin and bicuculline. Anticonvulsive and other behavioral effects of derivatives of barbituric acid, benzazepine, benzodiazepine, gidantoine, succinimide and oxasolidindione are probably realized via GABA-2 receptors to activate which the following functional centers of their structure are required:  $\alpha$ ,  $\gamma$  and  $[\delta-\epsilon]$  for barbitirates;  $\beta$ ,  $[\delta-\epsilon]$  and  $\gamma$  for carbamazepine;  $\beta$  and  $[\delta-\epsilon]$  for benzodiazepine derivatives, gabapentine and vigabatrine;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  and  $[\delta-\epsilon]$  for gidantoine and oxasolidindione derivatives;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  for succinimide derivatives. The power of any behavioral effect of anticonvulsants and inhibitory amino acids depends on the power, location and number of hydrogen bonds developed between active centers of anticonvulsant pharmacophore or inhibitory amino acids and active centers of the functional skeleton of GABA-2 receptor complex. These properties determine the absence of nootropic activity in anticonvulsive drugs and presence of them in inhibitory amino acids. It is concluded that there are perspectives of synthesis of compounds, pharmacophore of which resemble the cyclic conformer of GABA, glycine and  $\beta$ -alanine in their quantum mechanic characteristics and molecular geometry.

*Key words:* GABA, conformers, GABA receptors, receptor structure, anticonvulsive drugs, convulsive drugs

## Введение

Традиционным подходом к разработке новых лекарств является поиск таких соединений, которые бы по своей структуре и активности приближались к естественным физиологическим субстанциям (каковыми, в частности, являются широко представленные в ЦНС тормозные аминокислоты ГАМК, глицин,  $\beta$ -аланин, таурин) и не обладали бы рядом нежелательных побочных клинических фармакологических эффектов, присущих уже существующим препаратам. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется эффектам ГАМК, поиску новых агонистов ГАМК, ингибиторов ГАМК-трансферазы и ингибиторов обратного захвата ГАМК [4, 17, 19, 24, 25, 32, 36, 38, 46, 54, 56-61]. Актуальность поиска такого рода новых противосудорожных соединений, обладающих подобными характеристиками, не вызывает сомнений. Однако на практике сложность создания нового антиконвульсанта, впрочем, как и любого другого нейротропного соединения, заключается не только в обеспечении комплиментарности лиганд-рецепторного взаимодействия, связанного в первую очередь со структурой фармакофора антиконвульсанта и «активными центрами» рецептора, но и в наличии способности у нового соединения проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Эпилептологам хорошо известно, что вплоть до 1990-х гг. в клиниках различных стран применялось ограниченное число (порядка 12-16) основных противосудорожных препаратов [14, 26, 41], по мере поступления в клиническую практику подразделенных на поколения: 1-е поколение – барбитураты, бензодиазепины, сукцинимиды, оксазолидиндионы и гидантоины (в последующие годы появились такие препараты как карбамазепин и производные вальпроевой кислоты); 2-е поколение: фелбамат, габапентин, ламотриджин, топирамат, тиагабин, вигабатрин и аналоги; 3-е поколение: эсликабазепина ацетат и лакозамид [44, 48, 53].

Что касается механизма действия препаратов большинства перечисленных групп, то они по большей части сводятся к трём основным нейрофизиологическим эффектам: облегчению ГАМК-зависимой (то есть ингибиторной) передачи, подавлению возбуждающей (глутаматной или аспартатной) передачи и неспецифической модификации ионных токов. В тоже время считается, что наиболее эффективный контроль судорожной готовности реализуется именно через первый (ГАМК-ергический) механизм.

Известно, что тормозной эффект как ГАМК, так и глицина (антагонистом для которого является стрихнин) связан с повышением мембранной проницаемости для ионов хлора, что имитирует образование тормозного постсинаптического потенциала [13, 16, 19, 24, 26]. В свою очередь было показано, что рецепторы ГАМК делятся на ГАМК<sub>A</sub> подтип (антагонистами для которых являются пикротоксин и биккуллин) и ГАМК<sub>B</sub> подтип (антагонистом для которых является баклофен). По своей же биохимической природе ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс, сопряжённый с хлорным каналом, состоит из нескольких субъединиц, содержащих участки для специфического связывания бензодиазепинов и барбитуратов [29, 30, 32, 36, 38, 41, 42].

Следует, однако, признать, что все описанные в литературе фармакологические, биохимические и электрофизиологические эффекты как естественных тормозных нейромедиаторов, так и антиконвульсантов являются лишь следствием первичного мембранного взаимодействия лиганд-рецептор [1, 10, 30, 32]. Считается, что для понимания такого взаимодействия наиболее адекватным является изучение молекулярной геометрии фармакофоров в структуре агонистов и антагонистов изучаемых рецепторов, основанное на конформационных квантово-механических расчетах (КМХ), касающихся в первую очередь определения расстояний между «активными» атомами в структуре фармакофора действующего вещества и зарядов на них, то есть, на атомах, способных образовывать водородные связи с «активными» химическими группами (центрами) в функциональном скелете самого рецептора [9, 11, 23, 30, 31, 39, 45, 50].

Целью исследования явилось изучение квантово-механических характеристик (КМХ) и молекулярной геометрии (МГ) ряда антиконвульсантов разной химической структуры. В задачи исследования, в частности, входило: 1) изучение КМХ и МГ производных барбитуровой кислоты и бензодиазепина (антиконвульсантов, механизм действия которых непосредственно связан ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом), трех основных конформеров ГАМК (линейного, циклического, ковшеобразного), ГАМК-агониста с жесткой структурой изогувацина, естественных агонистов глициновых рецепторов глицина и  $\beta$ -аланина, а также антиконвульсантов 2-го поколения с ГАМК-ергической направленностью – вигабатрина и габапентина; 2) изучение механизмов взаимодействия разных конформеров ГАМК, глицина и  $\beta$ -аланина, а также ряда ГАМК-ергических соединений с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом с позиций новых представлений о его структуре и функции для объяснения защитного эффекта бензодиазепинов и барбитуратов при стрихниновых судорогах и антидотного эффекта дыхательного analeптика бемегида при отравлении барбитуратами; 3) объяснение возможного механизма противосудорожного действия других основных групп антиконвульсантов 1-го поколения на основе их взаимодействия с ГАМК-бензодиазепиновым рецепторным комплексом.

В связи с этим, были изучены молекулярная геометрия и квантово-механические характеристики основных групп 1-го поколения антиконвульсантов: производных барбитуровой кислоты – DBA-1 (5-этил-5-фенил-барбитуровая кислота), DBA-2 (5,5-диэтил-барбитуровая кислота), DBA-3 (5-этил-1-метил-5-фенил барбитуровая кислота), DBA-4 (5-этил-5-фенил-2-дезоксид-барбитуровая кислота); производных бензодиазепина – DBZ-1 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), DBZ-2 (7-бром-5-[2-хлорфенил]-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), DBZ-3 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2,4-дион), DBZ-4 (7-хлор-1-метил-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин); производных гидантоина – ДН-1 (5-этил-5-фенил-гидантоин), ДН-2 (5-этил-5-фенил-1-метил-гидантоин), ДН-3 (5,5-дифенил-гидантоин), ДН-4 (5-этил-5-фенил-1-метил-гидантоин); производных сукцинимидов – DS-1 (2-этил-2-метил-сукцинимид), DS-2 (М,2-диметил-2-фенил-сукцинимид); производных оксазолидиндиона – DO-1 (3,5-диметил-оксазолидин-2,4-дион), DO-2 (3,5,5-триметил-оксазолидин-2,4-дион); карбамазепина – КМЗР (5-карбомил-5Н-дибенз[1]азепин); трех основных конформеров ГАМК: ГАМК-1 (линейный конформер), ГАМК-2 (циклический конформер), ГАМК-3 (ковшеобразный конформер); агониста ГАМК рецептора с жесткой структурой изогувацина – IGZ (1,2,5,6-тетрагидропиридин-4-карбоновая кислота); дыхательного analeптика бемегида – BMG (2,6-диоксо-4-метил-4-этилпиперидин), антагонистов рецепторов ГАМК пикротоксина (PCT) и биккуллина (BCK); тормозного медиатора спинальных мотонейронов глицина (GLZ); агониста глициновых рецепторов  $\beta$ -аланина, а также антагониста глициновых рецепторов стрихнина (STRN).

## Методика

Расчет параметров геометрического строения исследуемых молекул приведен в приближении молекулярной механики с использованием силового поля ММ-2 [16]. Квантово-механические расчеты зарядов на атомах выполнены в рамках ССП МО ЛКАО АМ-1 [20].

В **таблицах 1-3** представлены расстояния между активными атомами в фармакофорах изученных соединений, то есть, между атомами, которые способны образовывать водородные связи с активными «центрами» (химическими группами) функционального скелета рецептора, теплота образования, процентное соотношение конформеров, а также заряды на этих атомах.

На основе анализа молекулярной геометрии и квантово-механических расчетов нами было показано, что введение в структуру фармакофора всех изученных антиконвульсантов неполярных химических групп (металльных, этильных, фенильных) практически не изменяло расстояний между активными атомами фармакофора, а также незначительно влияло на величину зарядов на этих

атомах. Исходя из этих фактов, в таблицах приведены параметры только одного представителя для каждой группы антиконвульсантов.

Таблица 1. Молекулярная геометрия и некоторые квантовые характеристики различных ГАМК-конформеров, глицина,  $\beta$ -аланина и изогувацина

Название соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)			Заряды на атомах (в атом. ед.)			Теплота образования (ккал/мол)	% соотношения конформеров
	N-O карб	N-O гидр	O карб-O гидр	N	O карб	O гидр		
ГАМК-1 (линия)	5,821	5,301	2,196	-0,514	-0,386	-0,262	-106,571	45,5
ГАМК-2 (ковш)	3,854	2,729	2,195	-0,507	-0,394	-0,277	-106,307	29,5
ГАМК-3 (цикл)	4,890	5,188	2,192	-0,510	-0,285	-0,385	-106,271	25,1
Глицин	3,462	2,830	2,192	-0,512	-0,388	-0,268	-102,816	99,6
Изогувацин	4,890	5,221	2,192	-0,202	-0,402	-0,304	-	-
$\beta$ -аланин-1 (линия)	4,325	4,985	2,245	-0,511	-0,382	-0,266	-104,275	42,6
$\beta$ -аланин-2 (ковш)	2,901	3,415	2,277	-0,504	-0,398	-0,281	-104,112	31,2
$\beta$ -аланин-3 (цикл)	2,728	3,605	2,239	-0,509	-0,278	-0,376	-104,125	27,0

Таблица 2. Молекулярная геометрия и некоторые квантовые характеристики различных конформеров вигабатрина и габапентина

Название соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)			Заряды на атомах (в атом. ед.)			Теплота образования (ккал/мол)	% соотношения конформиров
	N-O карб	N-O гидр	O карб-O гидр	N	O карб	O гидр		
Вигабатрин-1	5,529	5,056	2,232	-0,336	-0,355	-0,329	-91,27	48,2
Вигабатрин-2	3,831	3,001	2,232	-0,354	-0,363	-0,322	-90,72	27,4
Вигабатрин-3	4,322	2,400	2,423	-0,326	-0,326	-0,408	-88,96	18,3
Вигабатрин-4	3,968	2,843	2,251	-0,349	-0,305	-0,324	-83,81	6,1
Габапентин-1	4,126	2,856	2,165	-0,352	-0,366	-0,321	-118,617	38,2
Габапентин-2	3,987	2,857	2,221	-0,349	-0,352	-0,334	-118,346	31,8
Габапентин-3	3,874	3,072	2,212	-0,350	-0,353	-0,325	-117,525	18,3
Габапентин-4	4,496	4,921	2,214	-0,343	-0,357	-0,321	-116,4	7,7

Для выявления закономерности молекулярной геометрии фармакофоров, а также структуры (локализации активных центров) функционального скелета рецепторного комплекса нами были построены абстрактные схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах изученных соединений (рис. 1-4), где сплошными линиями изображены расстояния между активными атомами рассматриваемого соединения (антиконвульсанта, конвульсанта, агониста, антагониста и т. д.), а прерывистыми линиями обозначены расстояния между активными атомами фармакофоров других типов соединений, которые имеют схожую молекулярную геометрию.

Таблица 3. Молекулярная геометрия и некоторые квантово-химические характеристики представителей основных групп барбитуратов, бензодиазепинов и бемегирида

Шифр соединения	Расстояние между атомами, способными образовывать водородные связи (в Å)						Заряды на атомах (в атом. ед.)			
	N1-Oc6		N3-Oc4		N1-N3		Oc6-Oc4			
DBA-1	2.205	2.202	3.885	3.887	2.292	4.472	-0.351	-0.359	-0.220	-0.218
DBA-4	2.205	0.202	3.884	3.887	2.292	4.472	-0.351	-0.359	-0.220	-0.219
BMG	2.237	2.238	3.894	-	-	-	-0.318	-0.319	-0.303	-
DBZ-1	2.221	3.444	2.895	-	-	-	-0.241	-0.328	-0.199	-
DBZ-2	2.221	3.444	2.895	-	-	-	-0.241	-0.328	-0.199	-
DBZ-3	2.247	2.239	4.126	4.131	2.754	4.363	-0.310	-0.261	-0.344	0.336
DBZ-4	-	-	2.888	-	-	-	-0.379	-	-0.223	-

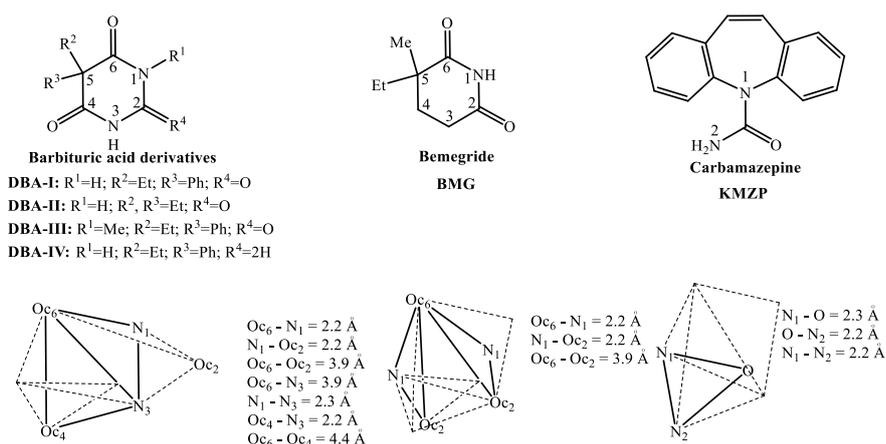


Рис. 1. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных барбитуровой кислоты (DBA I-IV), бемегирида (BMG) и карбамазепина (KMZP)

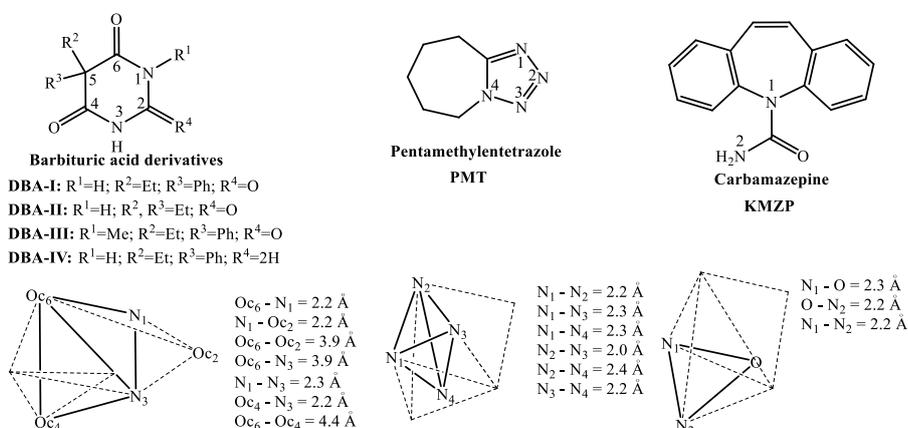


Рис. 2. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных барбитуровой кислоты (DBA I-IV), пентаметилтетразола (PMT) и карбамазепина (KMZP)

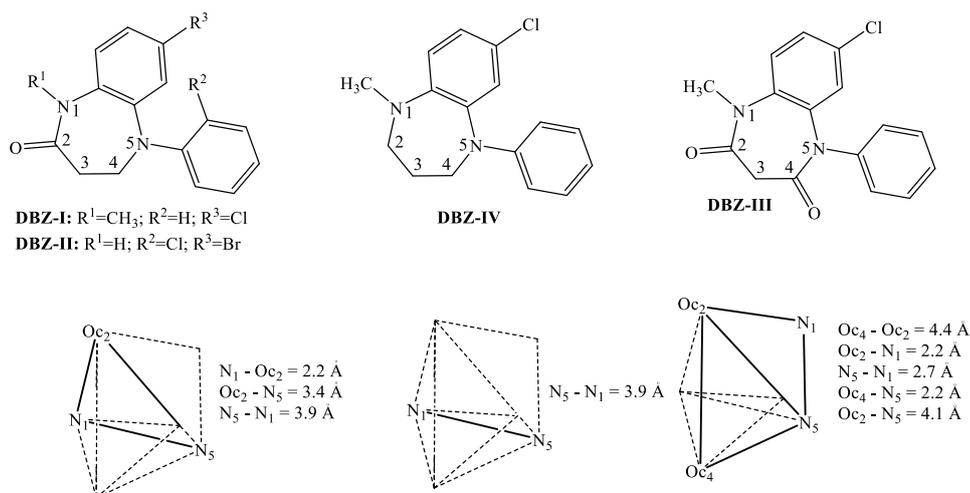


Рис. 3. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных бензодиазепина

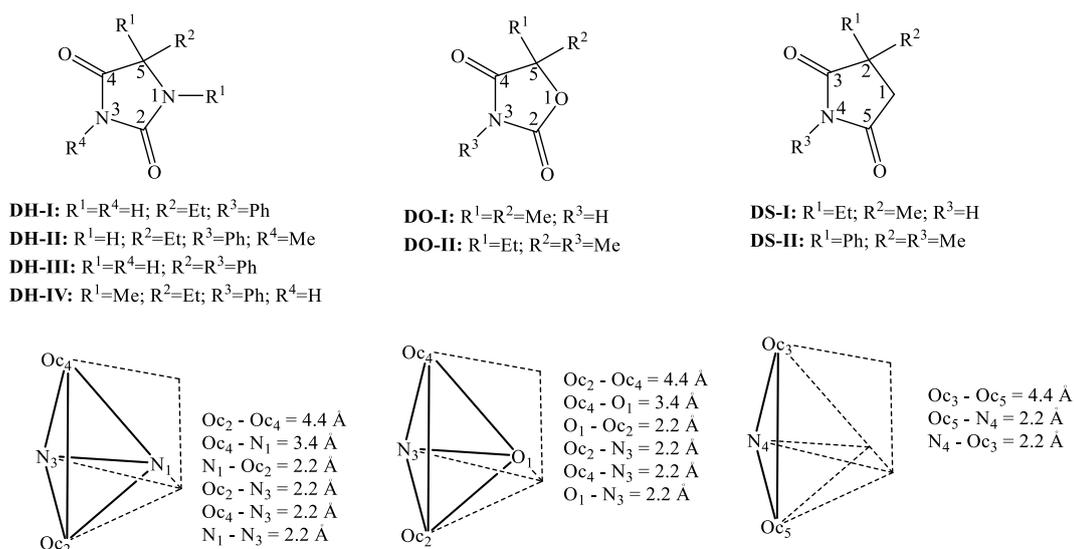


Рис. 4. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах некоторых производных гидантоинов (DH I-IV), оксазолидиндионов (DO I, II), сукцинимидов (DS I, II)

На рис. 5 и 6 изображена молекулярная геометрия основных конформеров ГАМК, глицина и  $\beta$ -аланина, на рис. 7 – стрихнина. На рис. 8 приведена молекулярная геометрия функционального скелета гипотетического (циклического) ГАМК-2 рецепторного комплекса, то есть, пространственного расположения активных групп в его функциональном скелете.

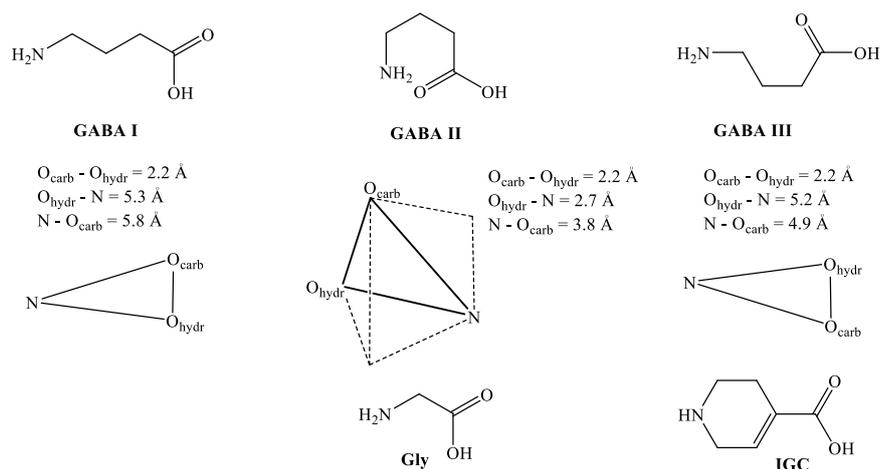


Рис. 5. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах трех конформеров ГАМК, глицина и агониста ГАМК с жесткой структурой изогуацина (IGC)

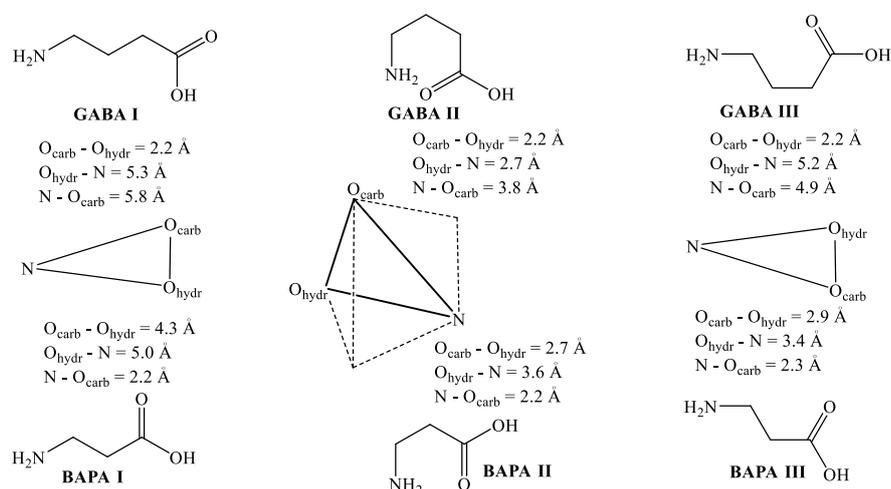


Рис. 6. Структурные формулы и схемы пространственного расположения активных атомов в фармакофорах трех конформеров ГАМК и  $\beta$ -аминопропионовой кислоты (ВАРА I-III)

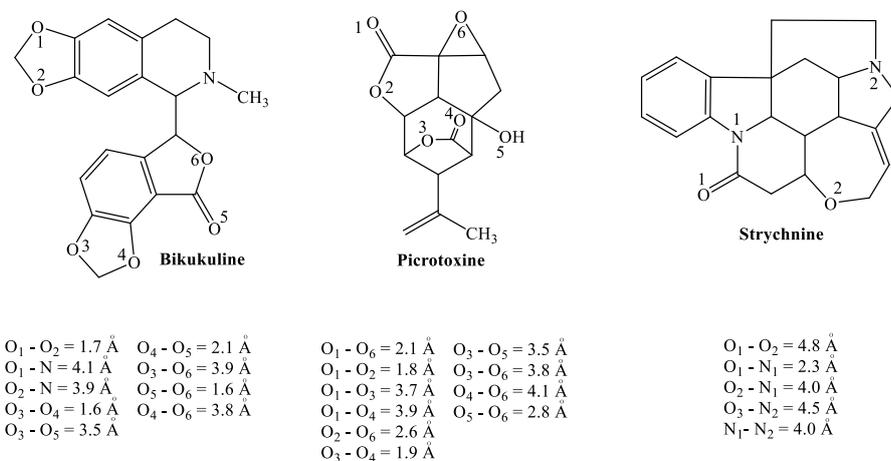


Рис. 7. Структурные формулы антагонистов ГАМК рецепторов бикукуллина, пикротоксина и антагониста глициновых рецепторов стрихнина.

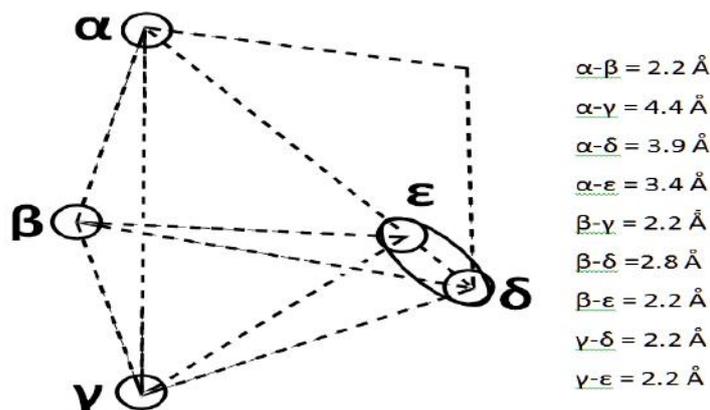


Рис. 8. Схема пространственного расположения активных центров в функциональном скелете единого гипотетического ГАМК-2-ергического комплекса

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ молекулярной геометрии производных барбитуровой кислоты (рис. 1) показал, что замена атома кислорода связанного с атомом углерода в положении 2 барбитурового кольца (в дальнейшем обозначен как Ос2) на два атома водорода (см. молекулярную геометрию DBA-4) не лишает это соединение противосудорожной активности. Точно так же, комбинация гидрофобных групп R1, R2 и R3 не влияет на молекулярную геометрию фармакофора этих соединений (в данном случае барбитурового кольца) и лишь в незначительной степени понижает отрицательный заряд на 1-ом атоме азота (рис. 1 и табл. 3).

Изучение молекулярной геометрии производных бензодиазепинов показало, что структура фармакофора DBZ-3 практически не отличается от таковой фармакофора DBA-4 (рис. 1 и 3), тогда как структуры фармакофоров других бензодиазепинов: DBZ-1, DBZ-2 и DBZ-4 в значительной степени отличаются (рис. 3). В тоже время известно [9], что поведенческие реакции животных, вызванные введением соединений DBZ-1, DBZ-2, DBZ-3 и DBZ-4, так же как и их степень сродства к бензодиазепиновым рецепторам, практически не отличаются. Из вышеизложенного видно, что если для проявления противосудорожной активности производными барбитуровой кислоты и DBZ-3 необходимо, чтобы в их фармакофорах присутствовали четыре отрицательно заряженных атома (рис. 1 и 3), то для проявления противосудорожных свойств DBZ-1 и DBZ-2 достаточно наличие трех, а для DBZ-4 – даже двух отрицательно заряженных атома, расположенных в пространстве на соответствующем расстоянии.

Этот факт еще раз свидетельствует в пользу того, что противосудорожное действие как барбитуратов, так и бензодиазепинов, по-видимому, реализуется через один и тот же локус ГАМК-ергического рецепторного комплекса. В тоже время, можно предположить, что выраженность сопутствующих поведенческих эффектов (седативного, транквилизирующего, снотворного и т. д.), характерных для того или иного антиконвульсанта, зависит, вероятнее всего, от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта и активными группами функционального скелета этого локуса ГАМК-ергического комплекса.

Таким образом, анализ пространственного расположения активных атомов в фармакофорах барбитуратов и бензодиазепинов, а также многочисленные литературные данные [1, 2, 10, 17, 18, 25] позволили нам предположить, что как барбитураты, так и бензодиазепины реализуют своих эффекты через один и тот же локус ГАМК-ергического рецепторного комплекса, и в соответствии с вышеизложенным позволило построить пространственную схему функционального скелета, единого для связывания барбитуратов и бензодиазепинов на ГАМК-ергическом комплексе (рис. 8). Расстояние между активными группами функционального скелета этого локуса ГАМК-ергического комплекса рассчитывалось как среднее арифметическое между соответствующими комплементарно расположенными атомами в фармакофорах изученных групп антиконвульсантов (рис. 1-4 и табл. 1 и 2).

Однако, предположение о существовании такого единого локуса ГАМК-ергического рецепторного комплекса подразумевает и существование соответствующего эндогенного агониста, которым (вероятнее всего) мог бы оказаться один из конформеров ГАМК. В тоже время из литературы

известно [19, 30], что именно ковшеобразный конформер ГАМК является агонистом для ГАМК-рецепторов, что в свою очередь доказывается схожестью его молекулярной геометрии и ГАМК-агониста с жёсткой структурой изогуваина (табл. 1, рис. 5).

В этой связи нами была изучена молекулярная геометрия и квантово-химические характеристики (рис. 5 и 6, табл. 1) трех основных конформеров ГАМК: ГАМК-1 (линейный конформер), ГАМК-2 (циклический конформер) и ГАМК-3 (ковшеобразный конформер). Было показано, что процентное соотношение (исходя из термодинамических расчётов) возможности существования в клетке конформеров ГАМК-2 и ГАМК-3 практически одинаково (см. табл. 1), тогда как конформера ГАМК-1 почти вдвое больше. Этот факт наводит на мысль, что, по-видимому, вышеописанные конформеры выполняют в нейронах различные функции: конформеры ГАМК-2 и ГАМК-3 выполняют медиаторные функции, тогда как конформер ГАМК-1 в большей мере принимает участие в нейрональном метаболизме. Это же отличие молекулярной геометрии конформеров ГАМК, по-видимому, не позволяет смешиваться метаболическому и медиаторным путям этой аминокислоты, что и дает возможность выполнять различным конформерам ГАМК разнообразные функции в нейронах.

В тоже время анализ молекулярной геометрии и квантово-механических характеристик всех трех конформеров ГАМК и наиболее вероятных конформеров габапентина и вигабатрина (см. табл. 2 и рис. 5), показал, что только циклический конформер ГАМК-2 (в силу своей комплиментарности фармакофору вышеупомянутого локуса) потенциально способен образовывать водородные связи с активными группами его функционального скелета (рис. 8). Именно через этот локус и реализуются противосудорожный и другие поведенческие эффекты барбитуратов, бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина (рис. 1, 3, 5, 8). В свою очередь, молекулярная геометрия других тормозных нейромедиаторов (агонистов глициновых рецепторов) глицина и  $\beta$ -аланина (табл. 1, рис. 5 и 6) продемонстрировала выраженную комплиментарность расположения активных атомов своего фармакофора и активных групп гипотетического ГАМК-2-ергического комплекса, для которого агонистом являлся именно циклический ГАМК-2-конформер. Это, в свою очередь, также хорошо объясняет феномен защитного эффекта бензодиазепинов при судорогах, вызванных антагонистом глициновых рецепторов стрихнином. Следует особо обратить внимание на тот факт, что величина заряда (а значит и сила водородных связей между атомами фармакофора активного соединения или медиатора и активными центрами рецептора) у бензодиазепинов и барбитуратов значительно превосходила таковую у тормозных аминокислот, что, по-видимому, объясняет превалирование у барбитуратов и бензодиазепинов (которые являются для клетки ксенобиотиками) противосудорожной активности, и отсутствие ноотропных эффектов, тогда как тормозные аминокислоты, являясь естественными «биотиками», помимо противосудорожных свойств обладают и достаточно выраженными ноотропными свойствами, поскольку значительно легче разрывают лиганд-рецепторное взаимодействие.

В тоже время, предположение о существовании такого единого ГАМК-2 рецептора, для которого агонистом является циклический конформер ГАМК, подразумевает и наличие соответствующего антагониста. В этой связи нами была изучена молекулярная геометрия и квантово-химические характеристики дыхательного аналептика бемегида (BMG) (рис. 1 и табл. 1), который ранее широко использовался в клинике в качестве антидота при отравлении барбитуратами. Следует также напомнить, что в больших дозах бемегид вызывает судороги, которые хорошо устраняются барбитуратами и бензодиазепинами (то есть, как видно, эти соединения являются конкурентными антагонистами).

Молекулярная геометрия фармакофора BMG и фармакофоров барбитуратов продемонстрировала их схожесть (рис. 1), однако, расстояние между активными атомами кислорода в фармакофорах вышеупомянутых антиконвульсантов равнялось 4,4 Å, тогда как в фармакофоре BMG только 3,9 Å, что, по-видимому, и приводит к экранированию одного из активных групп ГАМК-2 рецептора и появлению у BMG свойств конкурентного антагониста единого ГАМК-2-ергического рецепторного комплекса (рис. 1 и 8).

Таким образом, нами сформулирована гипотеза о том, что в ЦНС существуют два разных рецептора ГАМК: общеизвестный и хорошо описанный ГАМК-1-рецептор (ковш), для которого агонистом является ковшеобразный конформер ГАМК и изогуваин, а антагонистами – пикротоксин и бикуккуллин, и ГАМК-2-рецептор (цикл), для которого агонистом является циклический конформер ГАМК (а также глицин и  $\beta$ -аланин), а антагонистом – бемегид (и, по-видимому, пентилентетразол – рис. 2).

В свою очередь исследование молекулярной геометрии производных гидантоина, оксазолидина и сукцинимиды (рис. 3) продемонстрировало чрезвычайную схожесть их фармакофоров между собой, а также комплиментарность расположения активных (отрицательно заряженных N и O) атомов как в собственных фармакофорах, так и в фармакофорах производных барбитуровой

кислоты и бензодиазепинов (рис. 1, 3, 4). Всё вышеизложенное подтверждает реальность предположения о том, что противосудорожное действие производных гидантоина, сукцинимиды и оксазолидона, так же как и производных бензодиазепинов и барбитуровой кислоты, может реализоваться через один и тот же рецепторный комплекс, для включения которого достаточно образование только двух водородных связей между активными атомами в их фармакофорах (рис. 3) и активными группами функционального скелета единого ГАМК-ергического рецепторного комплекса (рис. 8).

Эта же концепция подтверждается и молекулярной геометрией фармакофора карбамазепина (рис. 1), что в свою очередь заставляет предположить реализацию противосудорожного эффекта КМЗР через единый ГАМК-ергический комплекс (рис. 8).

В тоже время предположение о том, что не только ковшеобразный конформер ГАМК (то есть ГАМК-3), но и циклический конформер (то есть ГАМК-2) может выполнять медиаторную функцию, заставило нас проанализировать и молекулярную геометрию классических антагонистов ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов – бикукуллина (конкурентного антагониста) и пикротоксина (неконкурентного антагониста), а также антагониста глициновых рецепторов стрихнина (рис. 7).

Анализ молекулярной геометрии ВСК показал, что в фармакофоре этого соединения нет двух активных атомов, расположенных на таком расстоянии друг от друга, что позволило бы им образовать водородные связи с активными группами ГАМК-2-рецептора, то есть, с [α-γ]- и [δ-ε]-центрами (рис. 7 и 8) и, следовательно, активировать его. Более того, расстояния между первым, вторым атомами кислорода и атомом азота в фармакофоре этого конвульсанта равняются в среднем 4,1 Å и 3,9 Å соответственно (рис. 7), а расстояния между 3-м и 5-м, 3-м и 6-м атомами кислорода равняются 3,5 Å и 3,9 Å соответственно, что позволяет двухатомной комбинации из этих активных атомов экранировать α и [δ-ε] активные центры точно так же, как и бемегриду и пентилентетразолу (рис. 1 и 2).

Молекулярная геометрия РСТ позволила предположить, что комбинация 4-го и 6-го (расстояние 4,1 Å), 3-го и 6-го (расстояние 3,8 Å), 3-го и 5-го (расстояние 3,5 Å) активных атомов кислорода в фармакофоре РСТ позволяет экранировать им α и [δ-ε] активные центры в ГАМК-2-рецепторе (см. табл. 3, схему 6), тогда как комбинация 1-го и 2-го (расстояние 1,8 Å), 3-го и 4-го (расстояние 1,8 Å), 1-го и 6-го (расстояние 2,1 Å) атомов кислорода позволяет им вероятнее всего экранировать α и β или β и γ активные центры ГАМК-2-рецептора, что в свою очередь приводит к появлению у этого соединения ГАМК-блокирующих свойств.

Анализ молекулярной геометрии стрихнина продемонстрировал, что в его фармакофоре комбинации 1-го и 2-го атомов азота (расстояние 4,0 Å), а также 1-го атома азота и 2-го атома кислорода (расстояние 4,0 Å), так же, как и в фармакофоре бикукуллина, позволяют экранировать α и [δ-ε] активные центры единого ГАМК-рецептора, что свидетельствует в пользу того, что, по-видимому, STR, так же, как и ВСК и РСТ, является блокатором ГАМК-2-рецепторов (рис. 5 и 6), и что в свою очередь хорошо объясняет защитный эффект барбитуратов и бензодиазепинов от стрихниновых судорог.

Неврологам хорошо известно, что эпилепсия занимает 3-е место среди заболеваний головного мозга [5, 15, 26, 48]. Статистика свидетельствует, что распространённость эпилепсии среди населения высокоразвитых стран в среднем составляет около 1% [26, 48]. При этом стандартная терапия только у 80% пациентов предотвращает развитие эпилептических приступов, тогда оставшихся 20% страдают от так называемых неконтролируемых приступов [15, 26]. В настоящее время хорошо известно, что основные группы антиконвульсантов (в частности, барбитураты и бензодиазепины), будучи «ксенобиотиками» (т.е. чужеродными для организма соединениями), при их длительном применении могут приводить к снижению интеллекта и качества жизни больного в целом [5, 48]. С позиции нейрофизиологии это обусловлено повышением порога возбудимости нейрональных мембран, что в свою очередь ведёт к снижению скорости проведения межнейронального импульса, а следовательно, ослаблению когнитивных процессов и праксиса. В этой связи разработка и внедрение в неврологическую практику новых антиконвульсантов, не обладающих недостатками уже существующих групп препаратов по-прежнему является актуальной задачей современной нейрофармакологии.

На сегодняшний день разработка новых антиконвульсантов, как правило, ведётся в двух направлениях: 1) выявление противосудорожной активности у новых перспективных соединений на судорожных моделях (в первую очередь, модель переносимости максимального электрического шока, которая наиболее приближена к проявлению парциальных судорог у человека, и пентилентетразоловая модель, в большей степени соответствующая генерализованным приступам) и 2) установление связи структура-активность (или, что то же самое, установление взаимосвязи молекулярной геометрии и фармакологической активности) с помощью специальных

компьютерных программ типа «QSAR» (quantum-chemical structure-activity relations), что можно рассматривать как более рациональное направление. Известно, что такого рода программы, учитывающие квантово-химические характеристики и пространственную структуру молекул биологически активных соединений, позволяют вести целенаправленный поиск веществ с заранее прогнозируемой фармакологической активностью, что в свою очередь значительно облегчает скрининг и значительно снижает материальные затраты на исследование [6, 18, 20, 22, 30, 34, 39]. С другой стороны, следует отметить, что идеальных программ для такого рода поиска пока не существует, так как в основу той или иной программы закладываются свои подходы и алгоритмы к установлению связи структура-активность, ограничивающие свободу выбора некоторых параметров для исследователя. Тем не менее, на сегодняшний день классическими считаются программы, учитывающие именно квантово-механические характеристики (КМХ) и молекулярную геометрию (МГ) соединений и их влияние на биологическую активность [8, 9, 18, 23, 30, 35, 47, 65].

## Выводы

1. Молекула ГАМК, существуя в нейронах во всех трех конформационных состояниях, то есть, линейной (ГАМК-1 конформер), циклической (ГАМК-2 конформер) и ковшеобразной (ГАМК-3 конформер), дает возможность выполнять этим конформерам различные функции: линейный конформер, по-видимому, участвует в метаболизме нейронов, а циклический и ковшеобразный конформеры играют роль эндогенных медиаторов.
2. Теоретический конформационный анализ показывает, что в нейронах ЦНС, по-видимому, существуют два вида рецепторов ГАМК: ГАМК-2-рецепторы, агонистом для которых является циклический конформер ГАМК, глицин и  $\beta$ -аланин, а антагонистами – бемеград, пентилентетразол и стрихнин; и ГАМК-3-рецепторы, агонистом для которых является ковшеобразный конформер ГАМК, а антагонистами – пикротоксин и бикукулин.
3. Противосудорожный и другие поведенческие эффекты производных барбитуровой кислоты, бензазефина, бензодиазефина, гидантоина, сукцинимида и оксазолидиндиона, по-видимому, реализуются через ГАМК-2-рецепторы, для включения которых задействуются следующие активные центры его функционального скелета:  $\alpha$ ,  $\gamma$  и  $[\delta-\epsilon]$  для барбитуратов;  $\beta$ ,  $[\delta-\epsilon]$  и  $\gamma$  для карбамазефина;  $\beta$  и  $[\delta-\epsilon]$  для производных бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $[\delta-\epsilon]$  для производных гидантоина и оксазолидиндиона;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  для производных сукцинимида.
4. Выраженность того или иного поведенческого эффекта, характерного для различного рода антиконвульсантов и тормозных аминокислот, вероятно, зависит от силы, локализации и числа водородных связей, образованных между активными атомами фармакофора антиконвульсанта или тормозной аминокислоты и активными центрами функционального скелета ГАМК-2-рецепторного комплекса, что, в частности, определяет отсутствие ноотропных свойств у антиконвульсантов и их наличие у тормозных аминокислот.
5. Представляется перспективным синтез соединений, фармакофор которых по своей молекулярной геометрии и квантовомеханическим характеристикам имел бы схожесть с циклическим конформером ГАМК,  $\beta$ -аланином и глицином.

## Литература

1. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран. – М.: Высшая школа, 1986. – 109 с.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология. – М.: Бином, 2000. – 667 с.
3. Вислобоков, А.И., Игнатов, Ю.Д., Галенко-Ярошевский, П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. – СПб; Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. – 528 с.
4. Воронина Т.А. Фармакология современных противосудорожных средств// Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике / Ред. А.М. Вейн, С.Н. Мосолов. – СПб.: Мед. инф. Агентство, 1994. – С. 3-30.
5. Гусев, Е.И., Коновалов, А.Н. и др. Неврология: нац. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 961 с.
6. Игнатов С.К. Квантово-химическое моделирование молекулярной структуры, физико-химических свойств и реакционной способности. – Нижний Новгород: ННГУ, 2010. – Ч.2. – 76 с.
7. Игнатов С.К. Квантово-химическое моделирование молекулярной структуры, физико-химических свойств и реакционной способности. Обзор современных методов электронной структуры и теории функционала плотности. – Нижний Новгород: ННГУ, 2007. – Ч. 1. – 84 с.

8. Кларк Т. Компьютерная химия. Практическое руководство по расчетам структуры и энергии молекулы. – М.: Мир, 1990. – 385 с.
9. Кон В. Электронная структура вещества – волновые функции и функционалы плотности // Усп. физ. наук. – 2002. – Т. 172, № 3. – С. 336–348.
10. Конев С.В., Аксентев С.Л. Откровения двухмерного мира. – Минск: Наука, 1981. – 173 с.
11. Ладик Я. Квантовая биохимия для химиков и биологов. – М.: Мир, 1975. – 256 с.
12. Ландау М.А. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. – М.: Наука, 1981. – 262 с.
13. Легг Н.Дж. Нейротрансмитторные системы. – М.: Медицина, 1982. – 224 с.
14. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1986. – Т.1. – 624 с.; Т.2. – 575 с. Мументалер, М., Меттле, Х. Неврология. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 917 с.
15. Поздеев В.К. Медиаторные процессы и эпилепсия. – Л.: Наука, 1983. – 112 с.
16. Прозоровский В.Б. Тормозные аминокислоты // Химия и жизнь. – 2006. – № 7. – С.29-30.
17. Розенблит А.Б. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. – Рига: Знание, 1983. – 351 с.
18. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 396 с.
19. Стьюпер Э. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности. – М.: Мир, 1982. – 240 с.
20. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: МЗ РФ, 2005. – С. 277-293.
21. Хенч К. Об использовании количественных соотношений структура-активность при конструировании лекарств // Хим.-фарм. журн. – 1980. – №10. – С.15-30.
22. Хурсан С.Л. Лекции по квантовой механике и квантовой химии [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.qchem.ru/lectures/>. – Дата доступа: 23.03.2010.
23. Шилов Г.Н., Балаклеевский А.И., Бубель О.Н., Гоголинский В.И. Новый подход к классификации ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов на основе анализа молекулярной геометрии и квантово-химических характеристик основных групп антиконвульсантов // Здоровоохранение (Минск). – 1997. – №5. – С. 23-28.
24. Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Пушкарчук А.Л. Перспективы обоснования назначения глицина в комплексной противосудорожной терапии на основе некоторых новых представлений о структуре ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов // Человек и лекарство. Тезисы докладов XI-й Российский национальный конгресс. – М., 2004. – С. 45-46.
25. Эди М.Ж., Тайлер Дж.Х. Противосудорожная терапия. – М.: Медицина, 1983. – 380 с.
26. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы. – М.: Медицина, 2003. – 509 с.
27. Bawden D. Computerised chemical structure -handling techniques in structure-activity studies and molecular properties prediction // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 1983. – N1. – P. 14-22.
28. Braestrup C., Nielsen M. Benzodiazepine receptors // Arzneimittel Forschung. – 1980. – N30. – S. 552-557.
29. Brugen A. Conformational changes and drug action // Federation Proceedings. – 1981. – N40. – P. 2723-2728.
30. Burkert U., Allinger N.L. Molecular mechanics. – 1980. – 260 p.
31. Cooper J.R., Bloom F.E., Roth R.H. The biochemical basis of neuropharmacology, 6<sup>th</sup> ed. – Oxford Univ. Press, 1991. – 416 p.
32. Dam M., Gram L. Comprehensive Epileptology. – New-York: Raven Press, 1991. – 520 p.
33. Darvas F., Darvas L. A coman mathematical description of QSAR methods // Quantitative structure-activity analysis / Ed. by R. Franke, P. Oehme. – Berlin: Akademie Verlag, 1978. – P. 337-342.
34. Dean P.M. Computer modeling of drug receptor // Trends in Pharmacological Sciences. – 1983. – N3. – P. 122-125.
35. Feudis F.V. Recent studies on the pharmacology GABA: therapeutic perspectives // Trends in Pharmacological Sciences. – 1981. – N2. – P. 6-9.
36. Dewar M.J.S., Zoebich E.G., Healy E.F. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model // Journal of American Chemical Society. – 1985. – V.107. – P. 3902.
37. Enna S.J. GABA receptors // Trends in Pharmacological Sciences. – 1981. – N2. – P. 62-64.
38. Foresman J.B. Exploring chemistry with electronic structure methods: A guide to using Gaussian 1993. – Gaussian, Inc., 1995-1996. – P. 1-179.
39. Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual density functional theory // Chemical Review. – 2003. – N103. – 1793-1873.
40. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 10<sup>th</sup> ed. – New York: McGraw-Hill, 2001. – 1905 p.
41. Haefely W. Benzodiazepine interaction with GABA receptors. – Neuroscience Letters. – 1984. – N47. – P. 201-206.
42. Johanssen L.C., Patsolos P.N. Drug interaction involving the new second- and third-generation antiepileptic

- drugs // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2010. – V.10, N1. – P. 119-140.
43. Johnson R.T., Griffin J.W., McArthur J.C. Current therapy in neurologic disease. – NY: Mosby Inc., 2002. – P. 27-58.
44. Koch W., Holthausen M.C. A chemists guide to density functional theory. 2<sup>nd</sup> ed. – NY: Wiley-VCH, 2001. – 502 p.
45. Macdonald R.L., Kelly K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action // Epilepsia. – 1993. – V. 34, Suppl.5. – S. 1-8.
46. Matsunaga N., Koseki S. Modeling of spin-forbidden reactions // Review of Computer Chemistry. V.20 / Ed by K.B. Lipkowitz. – NY: Wiley VCH, 2004. – P. 101-152.
47. Merritt's Neurology. 10<sup>th</sup> ed. – NY: Lippincott W@Wilkins, 2001. – 530 p.
48. McNamara J.O. Development of new pharmacological agents for epilepsy: lessons from the kindling model // Epilepsia. – 1989. – V.30, Suppl.1. – S. 13-18.
49. McNamara J.O. Cellular and molecular basis of epilepsy // Journal of Neuroscience. – 1994. – V.14. – P. 3413-3425.
50. McNamara J.O, Bonhaus D.W., Shin S. The kindling model. Epilepsy // Concepts and models in epilepsy research / Ed by P. Schwartzkroin. – London; NY: Cambridge Univ Press, 1993. – P. 27-47.
51. Parr R.G., Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. – NY: Oxford University Press, 1989. – 336 p.
52. Porter R.J. New antiepileptic agents: Strategices for drug development // Lancet. – 1990. – P. 336-423.
53. Richards J.G., Mochler H. Benzodiazepine receptors // Neuropharmacology. – 1984. – V.23. P. 233-240.
54. Schafer D.E. Measurement of receptor-ligand binding theory and practice // Lecture Notes in Biomathematics. – 1983. – V.48. – P. 445-507.
55. Shilov G.N, Balakleevsky A.I., Bubel O.N. New concept of understanding the mechanism of action of main groups of anticonvulsant and some convulsive agents on the basis of their molecular and quantum-chemical structure // 3<sup>rd</sup> European Congress of Epileptology, Poland // Epilepsia. – 1998. – V.39, Suppl.2. – S. 99.
56. Shilov G.N. Interaction GABA and glycine receptors in CNS's anticonvulsive control // 12<sup>th</sup> Congress of Federal Neurology Society. – Spain, 2008. – P. 65.
57. Shilov G.N. GABA and glycine receptors interaction as a main mechanism of seizure control in CNS. EFNS // European Journal of Neurology. – 2008. – V.15, Suppl.3. – P. 220.
58. Shilov G.N. Some new conception of the GABA-benzodiazepine receptors structure and perspective of seizure therapy with antiepileptic drugs with glycine pharmacophore // 9<sup>th</sup> European Congress of Epileptology. – Rhodes, 2010. – P. 75.
59. Shilov G.N. Relationship of the molecular geometry and quantum-chemical characteristics some aminoacids with their inhibitor possibility in CNS // 29<sup>th</sup> International Epilepsy Congress. – Rome, 2011. – P. 75-76.
60. Shilov G.N. View at the cyclic GABA's conformer and Glycine, as at natural endogen agonist GABA-benzodiazepine's receptor complex // 30<sup>th</sup> International Epilepsy Congress. – Toronto, 2013. – P. 68.
61. Shilov G.N. Cyclic GABA conformer and Glycine as natural endogen agonists of GABA-benzodiazepine-receptor complex // 31<sup>st</sup> International Epilepsy Congress. Istanbul. – Turkey, 2015. – P. 223.
62. Schou J.S. Drug interactions pharmacodynamically active receptor sites // Pharmacology and Therapeutics. – 1982. –V.17. – P. 199-210.
63. Somjen G.G. Ions in the brain: Normal function, seizures, and stroke. – London; NY: Oxford university press, 2004. – 470 p.
64. Von Barth U. Basic density-functional theory – an overview // Physica Scripta. – 2004. –V.109. – P. 9-39.

### Информация об авторах

*Шилов Георгий Нолианович* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: george\_shilau@mail.ru

*Бубель Олег Николаевич* – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии Белорусского государственного университета. E-mail: george\_shilau@mail.ru

*Бузник Галина Викторовна* – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

УДК 612.273+615.2

## АНТИГИПОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ И ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

© Гнеушев И.М.<sup>1</sup>, Новиков В.Е.<sup>2</sup>, Катунина Н.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Брянская городская больница №1, Россия, 241034, Брянск, ул. Камозина, 11

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>3</sup>Брянский государственный университет имени акад. И.Г. Петровского, Россия, 241036, Брянск, ул. Бежицкая, 14

*Резюме:* целью экспериментального исследования явилось изучение антигипоксического эффекта новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии. Опыты проведены на мышах-самцах линии SHR массой 22-26 г. Острую гипоксию с гиперкапнией вызывали помещением мышей в аптечный штанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Острую гемическую гипоксию моделировали введением под кожу животных натрия нитрита в дозе 400 мг/кг (ЛД<sub>100</sub>). Регистрировали продолжительность жизни животных в минутах. В ряду изученных новых производных никотиновой кислоты выявлено комплексное соединение цинка под шифром πQ-1043, которое в условиях воздействия острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии в диапазоне доз 10-100 мг/кг увеличивало продолжительность жизни опытных мышей на 26-41%. По этому показателю антигипоксической активности соединение превосходило препараты сравнения натрия оксибутират и гипоксен. Соединение πQ-1043 представляет интерес в качестве перспективного антигипоксанта и рекомендуется для дальнейшего более глубокого экспериментального изучения его фармакологических свойств и возможного механизма действия.

*Ключевые слова:* гипоксия, антигипоксанты, цинксодержащие производные никотиновой кислоты, антигипоксический эффект

## ANTIHYPOXIC EFFECT OF NICOTINIC ACID DERIVATIVES IN ACUTE HYPOXIA WITH HYPERCAPNIA AND ACUTE HEMIC HYPOXIA

Gneushev I.M.<sup>1</sup>, Novikov V.E.<sup>2</sup>, Katunina N.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bryansk City Hospital №1, Russia, 241034, Bryansk, Kamozin St., 11

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>3</sup>Bryansk State University named after academician I.G. Petrovsky, Russia, 241036, Bryansk, Bezhitskaya St., 14

*Summary:* the aim of the pilot study was to evaluate the effect of new antihypoxic zinc-containing nicotinic acid derivatives in acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia. Experiments were carried out on male mice of the SHR line weighing 22-26 g. Acute hypoxia with hypercapnia was caused by placing the mice in the pharmacy shtanglass made of transparent glass with a ground glass stopper, 250 ml in volume. Acute hemic hypoxia was simulated by subcutaneous administration of sodium nitrite at a dose of 400 mg/kg (LD<sub>100</sub>). We recorded the duration of animal life in minutes. In the series of the new studied derivatives of nicotinic acid, a zinc complex compound with the πQ-1043 code was revealed, which in conditions of acute hypoxia with hypercapnia and acute hemic hypoxia at the dose ranging from 10 to 100 mg/kg increased the survival of mice by 26-41%. This indicator the antihypoxic activity of the compound was higher than that in the sodium hydroxybutyrate and hypoxen. The πQ-1043 compound is of interest as a promising antihypoxant and can be recommended for further more in-depth pilot study of its pharmacological properties and the possible mechanism of action.

*Key words:* hypoxia, antihypoxants, zinc-containing nicotinic acid, antihypoxic effect

## Введение

Гипоксия часто осложняет клиническое течение основного заболевания, сочетается с нарушением регуляторных функций различных систем организма и включением типовых и специфических патологических реакций [6, 15]. Явления гипоксии сопровождаются самыми различными патологическими состояниями, которые встречаются при хирургических вмешательствах, при патологии родовой деятельности и осложненной беременности, при заболеваниях сердечно-

сосудистой системы, дыхательного аппарата, а также при некоторых инфекционных болезнях и острых отравлениях [7, 8].

В связи с этим очевидна актуальность проблемы разработки комплекса мероприятий по профилактике и коррекции состояний, вызванных гипоксией. Для обеспечения выживаемости человека в условиях кислородной недостаточности используют в основном индивидуальные средства защиты, тренировки. Однако снижение метаболических запросов организма при гипоксии может быть обеспечено применением лекарственных средств специфического действия, относящихся к классу антигипоксантов [5]. Поддержание жизнедеятельности организма на достаточно высоком уровне в условиях гипоксии с помощью эффективных фармакологических средств специфического действия имеет ряд преимуществ. В зависимости от возникающей ситуации, возможно, их применение, как с профилактической, так и с лечебной целью [1, 9]. В настоящее время арсенал лекарственных препаратов подобного спектра действия не полностью отвечает требованиям практической медицины [2, 16]. Поэтому поиск новых химических соединений и разработка на их основе лекарственных средств, быстро и адекватно повышающих продолжительность жизни в условиях острой гипоксии, является одним из важных вопросов экспериментальной и клинической фармакологии [3, 10].

Целью исследования явилось изучение антигипоксического эффекта новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии.

## Методика

Опыты проведены на 920 мышах-самцах линии SHR массой 22-26 г. Так как влияние биологически активных веществ на организм зависит от времени суток, все исследования проводились в одно и то же время. Эксперименты проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986).

В сравнительном аспекте изучено влияние девяти новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты, относящихся к группе физиологически совместимых антиоксидантов (ФСаО), под шифрами  $\pi$ Q-1042,  $\pi$ Q-1043,  $\pi$ Q-1044,  $\pi$ Q-1045,  $\pi$ Q-1047,  $\pi$ Q-1048,  $\pi$ Q-1050,  $\pi$ Q-1051 и  $\pi$ Q-1052. Все соединения синтезированы доктором химических наук Э.А. Парфеновым в РОНЦ имени академика Н.Н. Блохина РАМН, и любезно предоставлены нам для изучения [17]. ФСаО вводили опытным животным в дозах 5, 10, 25, 50 и 100 мг/кг. Антигипоксическую активность новых соединений сравнивали с действием известных антигипоксантов - поли(дигидроксифенилен)тиосульфатом натрия (гипоксен) и натрия оксидом (натрия оксидбутират), которые применяли в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Все вещества вводили внутрибрюшинно за 1 ч. до воздействия гипоксического фактора. Контрольным животным вводили в те же сроки и тем же путем равный объем растворителя.

Антигипоксическую активность соединений оценивали в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» [4]. Острую гемическую гипоксию (ОГсГ) моделировали введением под кожу животного натрия нитрита в дозе 400 мг/кг (ЛД<sub>100</sub>). Острую гипоксию с гиперкапнией (ОГсГк) вызывали помещением каждого животного в аптечный шанглаз из прозрачного стекла с притертой стеклянной пробкой объемом 250 мл. Регистрировали продолжительность жизни животных в минутах.

Статистическую обработку экспериментальных данных опытов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку (m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из табл. 1, исследованные химические соединения оказывали неоднозначное влияние на выживаемость экспериментальных животных при воздействии ОГсГк и ОГсГ.

Таблица 1. Влияние цинксодержащих производных никотиновой кислоты и препаратов сравнения на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии

№ п/п	Шифр соединения	Доза, мг/кг	Кол-во мышей	Время жизни мышей в условиях ОГсГк, мин		Время жизни мышей в условиях ОГеГ, мин	
				M ± m	%	M ± m	%
А. Цинксодержащие производные никотиновой кислоты							
1	Контроль	-	10	29,8 ± 1,1	100	19,1 ± 1,2	100
	πQ-1042	10	10	33,1 ± 1,2	111	18,6 ± 0,4	97
	πQ-1042	25	10	36,1 ± 1,4	121*	22,7 ± 1,1	119*
	πQ-1042	50	10	30,9 ± 1,2	104	-	-
2	Контроль	-	10	28,7 ± 1,0	100	19,4 ± 0,6	100
	πQ-1043	5	10	31,1 ± 2,0	108	20,5 ± 1,1	105
	πQ-1043	10	10	37,8 ± 1,0	132*	24,4 ± 0,9	126*
	πQ-1043	25	10	38,2 ± 1,0	133*	24,8 ± 1,1	128*
	πQ-1043	50	10	37,9 ± 1,4	132*	25,9 ± 1,5	134*
	πQ-1043	100	10	36,2 ± 1,8	126*	27,4 ± 1,6	141*
3	Контроль	-	10	29,4 ± 1,0	100	19,2 ± 0,8	100
	πQ-1044	10	10	30,6 ± 1,6	104	20,4 ± 1,2	106
	πQ-1044	25	10	29,0 ± 1,2	99	19,4 ± 1,2	101
4	Контроль	-	10	27,9 ± 1,2	100	19,4 ± 0,9	100
	πQ-1045	10	10	27,4 ± 1,3	98	18,0 ± 1,3	93
	πQ-1045	25	10	26,1 ± 1,6	94	18,3 ± 1,4	94
5	Контроль	-	10	28,1 ± 0,4	100	19,2 ± 0,7	100
	πQ-1047	10	10	29,1 ± 0,5	104	20,9 ± 0,8	109
	πQ-1047	25	10	28,9 ± 0,5	103	20,3 ± 1,6	106
6	Контроль	-	10	28,5 ± 0,9	100	19,8 ± 0,7	100
	πQ-1048	10	10	27,4 ± 0,8	96	24,0 ± 0,5	121*
	πQ-1048	25	10	28,8 ± 1,9	101	24,5 ± 1,1	124*
	πQ-1048	50	10	-	-	25,1 ± 0,9	127*
7	Контроль	-	10	28,3 ± 1,3	100	18,8 ± 0,7	100
	πQ-1050	5	10	31,9 ± 1,8	110	-	-
	πQ-1050	10	10	33,6 ± 1,3	115	17,1 ± 1,4	91
	πQ-1050	25	10	34,2 ± 1,1	121*	19,1 ± 1,8	102
	πQ-1050	50	10	35,6 ± 1,6	126*	-	-
	πQ-1050	100	10	35,9 ± 1,8	127*	-	-
8	Контроль	-	10	27,8 ± 0,9	100	19,3 ± 1,1	100
	πQ-1051	5	10	27,5 ± 0,6	99	20,0 ± 1,2	104
	πQ-1051	10	10	33,1 ± 0,4	119*	23,7 ± 1,0	123*
	πQ-1051	25	10	29,6 ± 2,0	103	24,3 ± 0,8	126*
	πQ-1051	50	10	-	-	25,1 ± 0,8	130*
9	Контроль	-	10	29,0 ± 0,9	100	19,3 ± 1,1	100
	πQ-1052	10	10	24,6 ± 1,1	85*	20,6 ± 1,1	107
	πQ-1052	25	10	24,4 ± 0,9	84*	20,4 ± 1,2	106
Б. Лекарственные средства сравнения							
1	Контроль	-	10	27,7 ± 1,2	100	14,1 ± 0,7	100
	Гипоксен	25	10	25,9 ± 1,7	94	15,5 ± 0,9	110
	Гипоксен	50	10	30,0 ± 1,9	109	16,0 ± 0,3	114
	Гипоксен	100	10	34,2 ± 1,7	124*	16,8 ± 0,8	119*
2	Контроль	-	10	28,8 ± 1,1	100	17,2 ± 1,5	100
	Na оксибутират	25	10	29,0 ± 1,5	101	17,2 ± 0,6	100
	Na оксибутират	50	10	32,8 ± 2,8	114	20,3 ± 0,5	118
	Na оксибутират	100	10	34,9 ± 1,5*	121*	21,6 ± 0,9	126*

Примечание: \* – различия с контролем достоверны (p&lt;0,05)

В ряду изученных производных никотиновой кислоты выявлено пять химических соединений (πQ-1042, πQ-1043, πQ-1048, πQ-1050 и πQ-1051), которые увеличивали продолжительность жизни мышей при острой гипоксии. Из них наиболее активным было соединение под шифром πQ-1043, которое увеличивало время жизни подопытных животных в четырех дозах, равных 10, 25, 50 и 100 мг/кг на обеих моделях гипоксии. В условиях ОГсГк этот показатель увеличился соответственно на 32, 33, 32 и 26%, а в условиях ОГеГ – соответственно на 26, 28, 34 и 41%.

Соединение  $\pi$ Q-1042 повышало резистентность мышей к ОГсГк и ОГеГ незначительно (около 20%) в одной дозе, равной 25 мг/кг. Соединение  $\pi$ Q-1050 было эффективно только в условиях ОГсГк и увеличивало время жизни мышей в дозах 25, 50 и 100 мг/кг соответственно на 21, 26 и 27% при сравнении с контролем. При моделировании ОГеГ данное соединение существенно не влияло на продолжительность жизни подопытных животных. Соединения  $\pi$ Q-1048 и  $\pi$ Q-1051, наоборот, проявляли антигипоксический эффект только на модели ОГеГ в трех дозах 10, 25 и 50 мг/кг, увеличивая продолжительность жизни мышей соответственно на 21, 24, 27% и на 23, 26 и 30%.

Соединения под шифрами  $\pi$ Q-1044,  $\pi$ Q-1045 и  $\pi$ Q-1047 в исследованных дозах не оказывали какого-либо эффекта на продолжительность жизни мышей как при моделировании ОГсГк, так и в условиях ОГеГ. Вещество под шифром  $\pi$ Q-1052 оказывало негативное влияние на продолжительность жизни мышей в условиях ОГсГк. При введении этого вещества в дозах 10 и 25 мг/кг время жизни мышей уменьшалось на 15-16%.

При исследовании препаратов сравнения установлено, что гипоксен и натрия оксibuтират увеличивают время жизни мышей в условиях ОГсГк и ОГеГ в дозах 100 мг/кг. Оба препарата при моделировании ОГсГк и ОГеГ проявляли антигипоксическую активность, увеличивая продолжительность жизни животных соответственно на 24 и 19% (гипоксен) и 21 и 26% (натрия оксibuтират) в сравнении с контролем.

Сравнительный анализ результатов опытов позволяет заключить, что цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром  $\pi$ Q-1043 по выраженности антигипоксического действия, проявляющегося в увеличении продолжительности жизни экспериментальных животных в условиях ОГсГк и ОГеГ, и широте эффективных доз значительно превосходит другие исследованные соединения никотиновой кислоты, а также известные лекарственные средства с антигипоксической активностью (гипоксен и натрия оксibuтират). На наш взгляд, это соединение представляет интерес для дальнейшей разработки в качестве перспективного антигипоксанта и требует более глубокого изучения его фармакологических свойств и возможного механизма действия.

Выявленный антигипоксический эффект в ряду новых цинксодержащих производных никотиновой кислоты, в том числе соединения  $\pi$ Q-1043, может быть обусловлен несколькими механизмами. Например, регуляцией прооксидантно-оксидантного баланса, нарушаемого в условиях гипоксии вплоть до развития оксидативного стресса [13]. Возможно также влияние изученных соединений на энергетический обмен клетки, например, через митохондриальные мишени [11, 12, 14]. Не исключаются и другие механизмы. Учитывая, что данные производные представляют собой комплексные соединения природных антиоксидантов с металлами переходной валентности, можно предполагать, что их антигипоксический эффект реализуется с участием различных регуляторных систем и механизмов адаптации.

## Выводы

1. Цинксодержащее производное никотиновой кислоты под шифром  $\pi$ Q-1043 в диапазоне доз 10-100 мг/кг проявляет высокую антигипоксическую активность на моделях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии, увеличивая продолжительность жизни экспериментальных животных на 26-41%.
2. Соединение  $\pi$ Q-1043 по влиянию на продолжительность жизни экспериментальных животных в условиях острой гипоксии превосходит препараты сравнения поли(дигидроксифенилен) тиосульфат натрия (гипоксен) и натрия оксидат (натрия оксibuтират) и заслуживает внимания для дальнейшего экспериментального изучения в качестве перспективного антигипоксанта.

## Литература

1. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
2. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.

3. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 18 с.
5. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
6. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
7. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
8. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
9. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
11. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
12. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
13. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21.
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
15. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
16. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
17. Parfenov E.A., Zaikov G.E. Biometalls and Ligands for Anticancer Drug Design: Superoxide Dismutase Models for Combined Tumor Therapy // Nova Science Publishers. – New York. – 2001. – P. 278.

### **Информация об авторах**

*Гнеушев Игорь Михайлович* – врач-хирург ГАУЗ «Брянская городская больница №1» Минздрава России. E-mail: gneushev68@mail.ru

*Новиков Василий Егорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

*Катунина Наталья Павловна* – доктор биологических наук, профессор кафедры физического воспитания и основ медицинских знаний ФГБОУ ВО «Брянский государственный университет им. акад. И.Г. Петровского» Минобрнауки России. E-mail: npkatunina@mail.ru

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-053.36:618.3-06

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОДНОГО ГОДА ПРИ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА ПЛОДА**© Козлова Л.В.<sup>1</sup>, Иванов Д.О.<sup>2</sup>, Деревцов В.В.<sup>3</sup><sup>1</sup>Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, Россия, 103426, Москва, ул. Б. Дмитровка, 26<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>3</sup>Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

*Резюме:* на основании клинико-anamnestических, физикальных, лабораторных, электрофизиологических, ультразвуковых, статистических методов, изучили некоторые аспекты состояния здоровья при ЗРП у детей первого года жизни. Установлено, что задержка роста плода у детей одного года способствует: меньшим антропометрическим данным; гипотрофии разной степени выраженности (особенно гипотрофии II степени тяжести (у 73,91%)); большей частоте ОРВИ (в 1,39 раз) и меньшей частоте анемии (в 3,45 раз), atopического дерматита (в 4,48 раз); отставанию по следующим линиям нервно-психического развития: движение общие (в 2,3 раза), движения руки (в 2,36 раз), активная (в 1,92 раза) и понимаемая (в 1,77 раз) речь, навыкам (в 1,66 раз); вегетативной дисфункции с истощением резервов адаптации (у 21,15%); миграции водителя ритма сердца по предсердиям (в 4,97 раз), нарушению реполяризационных процессов в миокарде и синдрому ранней реполяризации желудочков (в 2,23 раза), сопоставимой частоте нарушений внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса (у 28,57%); прогибу передней створки митрального клапана (в 4,42 раза) и сопоставимой частоте функционирования межпредсердного сообщения (у 34,88%). У детей, рожденных с ЗРП и у детей, рожденных без ЗРП, в сравнении с практически здоровыми детьми, имели место схожие изменения подобные «гипертрофической» кардиопатии с снижением сократительной функции миокарда, являющиеся результатом гипоксии, более выраженные у детей, рожденных без задержки роста плода.

*Ключевые слова:* задержка роста плода, дети, здоровье

**SOME ASPECTS OF HEALTH STATUS IN INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION INFANTS AT THE AGE OF ONE YEAR**Kozlova L.V.<sup>1</sup>, Ivanov D.O.<sup>2</sup>, Derevtsov V.V.<sup>3</sup><sup>1</sup>The Council of Federation of the Federal Assembly of the Russian Federation, Russia, 103426, Moscow, B. Dmitrovka St., 26<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, St.-Petersburg, Litovskaya St., 2<sup>3</sup>Federal North-West Medical Research Center, Russia, 197341, St.-Petersburg, Akkuratov St., 2

*Summary:* on the basis of clinical, anamnestic, physical, laboratory, electrophysiological, ultrasound and statistical surveys we investigated some aspects of the health status of infants with intrauterine growth restriction at the age of one year. It was found that in infants at the age of one year intrauterine growth restriction induces smaller anthropometric sizes, hypotrophy of various degrees of intensity (especially second-degree hypotrophy (in 73.91%)), higher frequency of ARVI (by 1.39 times higher), lower frequency of anaemia (by 3.45 times lower) and atopical dermatitis (by 4.48 times lower); retardation of the following lines of neurophysiological development: general movements (by 2.3 times more frequent), arm movements (by 2.36 times more frequent), active speech (by 1.92 times more frequent), speech comprehension (by 1.77 times more frequent), and skills (by 1.66 times more frequent); autonomic dysfunction accompanied by depletion of adaptive reserves (in 21,15%); wandering of atrial pacemaker (by 4.97 times more frequent), myocardial repolarization defect and ventricular early repolarization syndrome (by 2.23 times more frequent), comparable frequency of intraventricular conduction defect in the right bundle branch (in 28,57%); anterior mitral leaflet prolapse (by 4.42 times more frequent), and comparable frequency of interatrial communication (in 34.88%). Infants born with IURG and infants born

without IUGR, in comparison with healthy infants, encountered identical changes, similar to hypertrophic cardiopathy with myocardial hypocontractility, resulting from hypoxia, which were more intense in those born without IUGR.

*Key words:* intrauterine growth restriction, infants, health

## Введение

Задержка роста плода (ЗРП) – полиэтиологичное, сложное многокомпонентное патологическое состояние с многообразными вариантами клинического течения, значимый фактор риска менее продолжительной и весьма болезненной жизни. Однако, несмотря на существующие знания и опыт в отношении ЗРП [1, 4, 7, 10, 16, 28, 31-34], в настоящее время у ученых не сложилось единого понимания, в том числе, и в отношении последствий ЗРП у детей одного года, да и работы выполнены в учреждениях разного уровня, что привлекло и наше внимание.

Целью исследования явилась оценка некоторых аспектов состояния здоровья при ЗРП у детей в один год жизни.

## Методика

Под наблюдением находились 166 детей, из них 72 (25 мальчиков и 47 девочек) ребенка, рожденных с ЗРП (1 группа), и 69 (34 мальчика и 35 девочек) детей, рожденных без ЗРП (2 группа). Практически здоровые дети, 25 (12 мальчиков и 13 девочек) детей, составили 3 группу. Симметричный тип ЗРП диагностирован у 15 (20,83%) детей, асимметричный тип ЗРП – у 57 (79,17%) пациентов 1 группы. Дети 3 группы рождены, вагинально от практически здоровых матерей, первый год жизни у них протекал благоприятно.

Использовали клинико-anamnestические, физикальные, лабораторные, электрофизиологические, ультразвуковые, статистические методы, выполненные по стандартным методикам [6, 8, 11, 17]. Оценивали анамнез, физическое развитие, адаптацию, функционирование вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей.

Все дети рождены доношенными в отделении физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия. Исключали детей, имеющих ЗРП, обусловленную наследственными и инфекционными факторами.

Подобраны статистически равнозначные выборочные совокупности, воспроизводящие генеральную совокупность. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением t-критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса (критерий Шапиро-Вилкса,  $p < 0,05$ ). Использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона в случаях, когда данные исследования не соответствовали нормальному закону распределения. Статистический анализ данных проводили с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 10.

## Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения возраста у отцов ( $33,0 \pm 6,0$  лет) и у матерей ( $29,51 \pm 4,99$  лет) 1 группы превышали ( $p < 0,05$ ), показатели у 2 группы – ( $31,0 \pm 6,5$  лет) и ( $28,44 \pm 4,09$  лет) соответственно. Средние значения массы тела ( $60,51 \pm 12,29$  кг), длины тела ( $164,18 \pm 6,2$  см), прибавок в весе во время беременности ( $9,78 \pm 5,1$  кг) у матерей 1 группы меньше ( $p < 0,05$ ), чем у матерей 2 группы – ( $65,18 \pm 12,6$  кг), ( $166,45 \pm 5,93$  см), ( $10,56 \pm 4,4$  кг) соответственно.

Хронические соматические заболевания имела практически каждая мать 1 группы, особенно настораживало сочетанное поражение органов и систем (у 90,28%). Среди экстрагинетальных заболеваний у матерей 1 группы доминировала патология сердечно-сосудистой (у 91,67%) и эндокринной (у 75%) систем, дефицит массы тела и поливалентная аллергия встречались соответственно в 5,63 раза и в 1,48 раз чаще, чем у матерей 2 группы. Следует отметить хоть и не преобладающий, в сравнении с матерями 2 группы (у 43,48%), но высокий процент аборт у матерей 1 группы (у 34,72%).

Отягощенность соматического и акушерско-гинекологического анамнеза с учетом более поздних сроков постановки на учет в женской консультации при наступлении беременности сказались на ее течении. В первом триместре беременности у женщин 1 группы отмечались: у 8,33% токсикоз

легкой и средней степеней тяжести (у 14,49% 2 группы), у 26,39% угроза прерывания (у 36,23% 2 группы), у 70,83% гематологические отклонения (у 88,41% 2 группы), у 23,61% преэклампсия легкой и умеренной степеней тяжести (у 27,54% 2 группы), у 13,89% гестационный диабет (у 10,15% 2 группы), у 16,67% изменение количества (преобладало маловодие) околоплодных вод (у 15,94% 2 группы, преобладало многоводие), у 6,94% гипертензия (у 7,25% 2 группы), у 9,72% ревакцинация (у 13,04% 2 группы), у 18,06% отеки (у 24,64% 2 группы).

С учетом особенностей соматического, акушерско-гинекологического анамнеза плоды, имеющие ЗРП, оказались более чувствительны к повреждающим факторам, о чем свидетельствовало наличие у них признаков гипоксии (у 54,17%), что в 4,15 раз выше, чем у 2 группы.

Дети, имеющие ЗРП, как и дети, не имеющие ЗРП, чаще рождались от первой беременности (47,22% детей 1 группы), от первых родов (69,44% детей 1 группы). Патологическое течение родов наблюдалось у 59,72% женщин 1 группы. Так, у женщин 1 группы преждевременный разрыв околоплодных оболочек имел место у 40,28% (у 55,07% 2 группы), безводный промежуток 12 часов и более – у 9,72% (у 13,04% 2 группы), слабость родовой деятельности – у 5,56% (у 8,7% 2 группы). Дети 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, в 1,63 раза чаще рождались оперированным путем (23,61%), а роды через естественные пути в 3,83 раза, чаще осложнялись отхождением мекония.

Переходные состояния регистрировались у 86,11% детей 1 группы (у 71,01% детей 2 группы), чаще представлены: в 1,72 раза токсической эритемой (у 12,5%), в 1,2 раза неонатальной желтухой I-II степеней тяжести (у 68,06%), в 1,22 раза неонатальной полицитемией (у 30,51%), в 1,13 раз неонатальной гипогликемией (у 33,33%). Церебральную ишемию I-II степеней тяжести имели 65,28% детей, что в 1,36 раз чаще, чем у детей 2 группы. У детей 1 группы реже наблюдали: в 2,79 раз анемию (у 15,25%), в 2,51 раз геморрагический синдром (у 6,94%), в 1,77 раз родовую опухоль (у 13,89%).

Отметим, что в возрасте 1 мес. жизни у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, чаще фиксировались ОРВИ (в 1,38 раз) и реже – атопический дерматит (в 2,54 раза); в возрасте 3 мес. жизни чаще – ОРВИ (в 1,16 раз), анемия (в 1,39 раз), атопический дерматит (в 3,21 раза); в возрасте 6 мес. жизни частота заболеваемости ОРВИ, анемиями, атопическим дерматитом не различалась; в возрасте 9 мес. жизни частота заболеваемости ОРВИ реже в 1,3 раза, а частота развития анемий, атопического дерматита не различалась; у детей первого года жизни жизни чаще – ОРВИ (в 1,39 раз) и реже – анемии (в 3,45 раз), атопический дерматит (в 4,48 раз) (рис.).

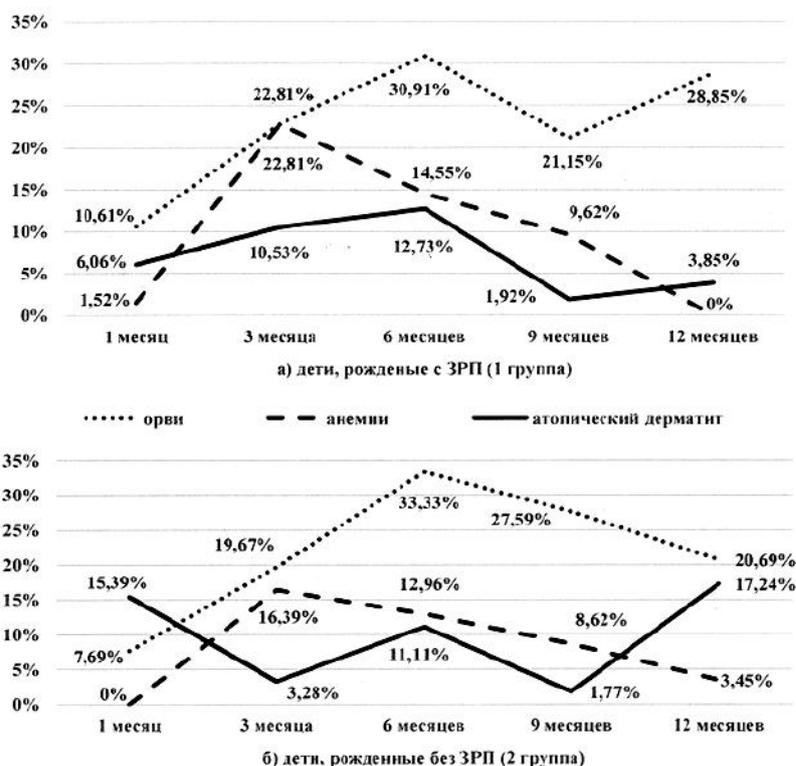


Рис. Частота заболеваемости некоторыми нозологиями у детей на первом году жизни (%)

Как видно из рисунка, пики заболеваемости ОРВИ у детей, рожденных с ЗРП, (1 группа) приходится на 6 мес. и на 12 мес. жизни. В тоже время у детей, рожденных без ЗРП, (2 группа) – на 6 мес. жизни. Пики развития анемий у детей 1 группы и у детей 2 группы фиксируются в 3 мес. жизни. Однако если при рождении частота анемий у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, ниже, то в 3 мес. жизни у детей 1 группы частота развития анемий в 1,39 раз выше. Пик манифестации атопического дерматита у детей 1 группы приходится на 6 мес. жизни, а вот у детей 2 группы имеет место 3 пика манифестации атопического дерматита: в 1 месяц, в 6 мес. и в 12 мес. жизни (рис.).

Таким образом, изменения в анамнезе свидетельствовали о его отягощении у детей 1 группы и у детей 2 группы. Однако плоды, имеющие ЗРП, оказались более чувствительны к повреждающим факторам, что объясняет большую частоту операций кесарева сечения, осложнений вагинальных родов, а также переходных состояний и церебральной ишемии. Отметим, что при ЗРП у детей большая частота неонатальной полицитемии и неонатальной гипогликемии, пики манифестации атопического дерматита приходится на 6 мес. жизни, а повышенной заболеваемости ОРВИ (в 1,39 раз) – на 12 мес. жизни. ЗРП у детей в один год жизни способствует меньшей частоте анемии (в 3,45 раз), атопического дерматита (в 4,48 раз).

В литературе исследователи отмечают при ЗРП у детей токсическую эритему, отечный синдром, неонатальную желтуху, неонатальную полицитемию, неонатальную гипогликемию, церебральную ишемию, вегетативную дисфункцию, но частота их различна [3, 19, 22 – 24], а также имеются указания на удовлетворительное течение неонатального периода жизни [5]. На первом году жизни при ЗРП у детей отмечается склонность к повышенной заболеваемости острыми респираторными и кишечными инфекциями, пневмониями, экссудативным диатезом, анемией, рахитом [12, 28, 29, 30].

Уровень физического развития детей в один год жизни определили у 46 детей 1 группы, у 48 детей 2 группы, у 25 детей 3 группы. У детей 1 группы средние значения массы тела, длины тела, окружности головы, окружности грудной клетки меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 группы (табл. 1) и у детей 3 группы, где средние значения массы тела ( $10875 \pm 459$  г), длины тела ( $76,3 \pm 2,98$  см), окружности головы ( $47,55 \pm 1,05$  см), окружности грудной клетки ( $49,63 \pm 1,75$  см).

У детей 1 группы, у детей 2 группы, у пациентов 3 группы, преобладало физическое развитие в области «средних» величин, чаще фиксировалось в области «очень низких» (в 2,61 раза), «низких» (в 1,56 раз), «ниже средних» величин (в 1,83 раза). Гармоничное физическое развитие встречалось у детей 1 группы и у детей 2 группы примерно с одинаковой частотой, но меньшей чем, у детей 3 группы. У детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, в 1,21 раз чаще фиксировалось дисгармоничное физическое развитие (табл. 1).

Средние значения индекса Коула и индекса Брока у детей 1 группы меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 группы. У детей 1 группы среднее значение индекса Коула указывало на преобладание дефицита массы тела к длине тела, среднее значение индекса Брока – о преобладании гипотрофии разных степеней тяжести, в 1,69 раз чаще выявлялась гипотрофия II степени тяжести (табл. 1).

ЗРП у детей в один год жизни способствует меньшим антропометрическим данным, гипотрофии разной степени выраженности (особенно гипотрофии II степени тяжести (у 73,91%)). В литературе также отмечена связь ЗРП с отставанием физического развития, но подчеркнуты разная выраженность и глубина нарушений [2, 15, 21, 25].

Нервно-психическое развитие детей в один год жизни оценили у 44 детей 1 группы, у 39 детей 2 группы, у 25 детей 3 группы. Нормальное нервно-психическое развитие имело место практически в одинаковом проценте случаев у детей 1 группы (у 27,27%) и у детей 2 группы (у 30,77%), что реже, чем у детей 3 группы (у каждого ребенка). Нижнегармоничное развитие наблюдалось у 75% детей 1 группы и у 56,41% детей 2 группы. Однако у 12,82% детей, рожденных без ЗРП, фиксировалось негармоничное нервно-психическое развитие. Среди детей 1 группы составили: группу внимания 54,55%, группу риска 11,36%, группу высокого риска 4,55%, диспансерную группу 2,27%. В тоже время среди детей 2 группы составили: группу внимания 53,85%, группу риска 12,82%, группу высокого риска 2,56%.

Отмечались изменения по следующим линиям развития: движения общие (не могли самостоятельно ходить, чаще стояли без опоры и начинали делать первые шаги) – у 59,09% детей 1 группы (у 25,64% детей 2 группы), движения руки (не начинали спокойно играть, чаще ставили кубики один на один, надевали кольца пирамидки) – у 18,18% детей 1 группы (у 7,69% детей 2 группы), активная речь (не произносили 8-10 отдельных элементарных слов, чаще произносили первые слова обозначения, реже подражали обычным слогам взрослого) – у 59,09% детей 1 группы (у 30,77% детей 2 группы), понимаемой речи (не выполняли элементарных требований

взрослых, не понимали запрет, чаще сформировано первое общение) – у 27,27% детей 1 группы (у 15,38% детей 2 группы), навыкам (сами не брали чашку и не пили из нее, в основном пили из чашки, которую держал взрослый) – у 34,09% детей 1 группы (у 20,51% детей 2 группы), социальному поведению (не сформировали избирательного отношения к разным детям) – у 2,27% детей 1 группы (у 5,13% детей 2 группы). Таким образом, именно у лиц, имевших ЗРП, чаще наблюдалось отставание развития по описанным выше линиям в основном до 1 степени тяжести (преимущественно по линиям развития: движения общие, активная речь и навыки) у 52,27% детей 1 группы и у 46,15% детей 2 группы. Отставание в развитии 2 степени тяжести имели 13,64% детей 1 группы и 10,26% детей 2 группы. Отставание в развитии 3 степени тяжести отмечено только у 6,82% детей 1 группы преимущественно по линии движения общие. Ускоренное развитие, опережение на 1 эпикризный строк, преимущественно по линии движения общие (ходили длительное время, приседали, наклонялись), имели 15,91% детей 1 группы и 25,64% детей 2 группы.

Таблица 1. Антропометрические данные, некоторые индексы и их оценка у детей в один год жизни

показатель	1 группа (n=46)	2 группа (n=48)
масса тела, г	8985,66±795,1	9736,15±1158,06*
длина тела, см	74,16±2,77	76,08±3,15*
окружность головы, см	45,25±1,25	46,17±1,27*
окружность грудной клетки, см	45,89±2,08	46,8±2,06*
индекс Коула по центильным таблицам	83,49±6,0	87,82±8,37*
индекс Брока по центильным таблицам	-19,67±6,81	-13,71±9,93*
оценка физического развития по центильным таблицам		
область «очень низких» величин	5 (10,87%)	2 (4,17%)
область «низких» величин	3 (6,52%)	2 (4,17%)
область «ниже средних» величин	7 (15,22%)	4 (8,33%)
область «средних» величин	25 (54,35%)	24 (50%)
область «выше средних» величин	4 (8,7%)	9 (18,75%)
область «высоких» величин	2 (4,35%)	5 (10,42%)
область «очень высоких» величин	-	2 (4,17%)
оценка гармоничности физического развития по центильным таблицам		
гармоничное развитие	14 (30,43%)	18 (37,5%)
дисгармоничное развитие	28 (60,87%)	24 (50%)
резко дисгармоничное развитие	4 (8,7%)	6 (12,5%)
оценка индекса Коула по центильным таблицам		
дефицит массы тела к длине тела	41 (89,13%)	33 (68,75%)
норма	5 (10,87%)	15 (31,25%)
оценка индекса Брока по центильным таблицам		
гипотрофия III степени тяжести	2 (4,35%)	2 (4,17%)
гипотрофия II степени тяжести	34 (73,91%)	21 (43,75%)
гипотрофия I степени тяжести	7 (15,22%)	10 (20,83%)
нормотрофия	3 (6,52%)	15 (31,25%)

Примечание: для значений, отмеченных \* $p<0,05$  – между 1 группой и 2 группой

Проценты распределения детей по группам нервно-психического развития существенно не различались, однако при ЗРП чаще фиксировали отставание по следующим линиям развития: движение общие (в 2,3 раза), движения руки (в 2,36 раз), активная (в 1,92 раза) и понимаемая (в 1,77 раз) речь, навыкам (в 1,66 раз).

В литературе отмечена связь ЗРП с задержкой психомоторного развития [13]. Чаще наблюдалось уменьшение объема эмоциональных связей [30], отставание моторно-статического развития ребенка [26], к году жизни практически все дети начинали говорить, но словарный запас у них резко уменьшен [35], дети плохо сосредотачивались в игре, интеллект их снижен, причем наиболее низкие уровни эмоционального реагирования зарегистрированы у детей в 12 мес. жизни [27]. Нервно-психическое развитие у детей, родившихся с ЗРП, соответствует нормативным значениям только по основным статико-моторным характеристикам (крупная моторика) и понимаемой (пассивной) речи, сенсорной активности. Более сложная моторная деятельность (мелкая моторика), формирование навыков, активные речевые функции, эмоциональная сфера и

социальная адаптация у детей при ЗРП значительно запаздывают, при этом доминируют нарушения речевого развития и тонкая двигательная активность [25].

Уровень функционирования вегетативной нервной системы у детей в один год жизни изучили у 52 детей 1 группы и у 58 детей 2 группы, у 25 детей 3 группы. Проявления вегетативной дисфункции у 32,69% детей, рожденных с ЗРП, представлены в основном изменениями сердечно-сосудистой системы. Васкулярные расстройства разной степени выраженности в виде нарушений микроциркуляции и периферической гемодинамики, проявляющиеся изменениями окраски кожи (бледность или покраснение кожных покровов) и характера дермографизма (преобладал «белый» дермографизм), «мраморностью» рисунка кожи и акроцианозом, проходящим цианозом, охлаждением дистальных отделов конечностей, вегетативными пятнами Труссо, выявлены у 12,5% детей 1 группы. Нарушения микроциркуляции, сочетавшиеся с лабильностью пульса, изменением звучности кардиальных тонов, функциональным систолическим шумом, регистрировались у 25% детей.

У детей 1 группы ( $AM_{01}(34,85 \pm 11,3)$ ) и у детей 2 группы ( $AM_{01}(33,31 \pm 10,14)$ ) активность симпатического отдела вегетативной нервной системы не различалась и выше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 3 группы ( $AM_{01}(35,0 \pm 3,86)$ ). Средние значения показателей  $IN_1$ , указывали на состояние компенсаторных резервов, которые у детей 1 группы ( $IN_1(367,33 \pm 171,53)$ ) не различались с детьми 3 группы ( $IN_1(376,32 \pm 93,71)$ ), а у детей 2 группы оказались истощенными ( $IN_1(310,6 \pm 141,4)$ ).

В исходном вегетативном тоне у детей 1 группы (у 88,46%) и у детей 2 группы (у 91,38%) доминировала симпатикотония, при этом гиперсимпатикотония регистрировалась у 75% детей 1 группы и у 67,24% детей 2 группы. Симпатикотония зафиксирована у 44% детей 3 группы. Эйтония имела место у 11,54% детей 1 группы, у 8,62% детей 2 группы, у 44% детей 3 группы. Ваготония зафиксирована только у 12% детей 3 группы.

У детей 1 группы имела место гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность у 36,54%, асимпатикотоническая вегетативная реактивность у 23,08%, нормальная вегетативная реактивность у 40,39% (у детей 2 группы – у 44,83%, у 17,24%, у 37,93%, а у детей 3 группы – у 28%, у 0%, у 72% соответственно).

У детей 1 группы высокий, практически сопоставимый с детьми 2 группы, но меньший, чем у детей 3 группы, процент гиперсимпатикотонии (у 30,77%) и эйтонии (у 5,77%) сочетающихся с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью, указывал на напряжение адаптационных ресурсов. Настораживает у детей, рожденных с ЗРП, более высокий, чем у детей 2 группы и у детей 3 группы, процент гиперсимпатикотонии сочетающейся с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 21,15%), что свидетельствовало о истощении адаптационных ресурсов и закладывало основу вегетативной дисфункции, клинические проявления которой при ЗРП имели место практически у каждого третьего ребенка.

По данным М.Р. Каландии в возрасте 11-12 мес. жизни у детей при ЗРП имели место меньшие, чем в нашем исследовании, симпатическая активность, частота симпатикотонии (у 65,2%) с асимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 17,2%) и большая частота симпатикотонии с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью (у 51,4%) [12].

Состояние сердечно-сосудистой системы детей в один год жизни оценили у 49 детей 1 группы и у 57 детей 2 группы, у 25 детей 3 группы. Средние значения частоты сердечных сокращений у детей сопоставимы, но имела место разная симпатическая активность. Средние значения амплитуд зубцов Р у детей 1 группы и у детей 2 группы сопоставимы и больше, чем у детей 3 группы (т.е. имеет место перегрузка предсердий объемом). Средние значения ширины зубцов Р, длительности интервалов PQ, длительности комплексов QRS, характеризующих внутрипредсердную, предсердножелудочковую и внутрижелудочковую проводимость, у детей 1 группы, у детей 2 группы, у детей 3 группы не различались. Среднее значение амплитуды зубца Т у детей 1 группы меньше ( $p < 0,05$ ), чем у детей 2 группы и коррелировали с уровнями симпатической активности. У детей 1 группы и у детей 2 группы средние значения длительности интервалов QT не различались. Фазовый анализ структуры длительности интервалов QT у детей 1 группы свидетельствовал о преобладании среднего значения длительности интервала  $QT_1$ , над средним значениями длительности интервала  $T_1T$ . А вот у детей 2 группы средние значения длительности интервала  $QT_1$  и длительности интервала  $T_1T$  сопоставимы. Данный факт подтверждал большую частоту нарушений реполяризационных процессов в миокарде при ЗРП у детей (в 2,23 раза чаще) (табл. 2).

Доминировал правильный синусовый ритм сердца, который зафиксирован у 91,84% детей 1 группы и у 98,25% детей 2 группы, у каждого ребенка 3 группы. У детей 1 группы и у детей 2 группы имели место: синусовые аритмии – у 30,43% и у 33,33%, синусовые

брадикардии/аритмии – у 16,33% и у 21,05%, синусовые тахикардии/аритмии – у 15,22% и у 19,3%, миграция водителя ритма сердца по предсердиям – у 8,7% (в 4,97 раз чаще) и у 1,75%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 28,57% и у 26,32%, синдром ранней реполяризации желудочков – у 19,57% (в 2,23 раза чаще) и у 8,77% соответственно.

Таблица 2. Электрокардиографические показатели у детей в один год жизни

показатель	1 группа (n=49)	2 группа (n=57)	3 группа (n=25)
ЧСС, уд/мин	130,96±23,68	129,36±21,51	132,4±3,95
амплитуда зубца Р, мм	1,46±0,48	1,46±0,38	0,17±0,01 <sup>##</sup>
ширина зубца Р, с	0,06±0,01	0,06±0,01	-
длительность интервала PQ, с	0,1±0,02	0,1±0,02	0,105±0,004
длительность комплекса QRS, с	0,06±0,01	0,06±0,01	0,055±0,002
амплитуда зубца Т, мм	2,58±0,38	2,7±1,0*	-
длительность интервала QT, с	0,26±0,02	0,26±0,02	-
длительность интервала QT <sub>1</sub> , с	0,13±0,03	0,13±0,03	-
длительность интервала T <sub>1</sub> T, с	0,12±0,03	0,13±0,02	-

Примечание: для значений, отмеченных \*p<0,05 – между 1 группой и 2 группой, #p<0,05 – между 1 группой и 3 группой, ##p<0,05 – между 2 группой и 3 группой

Аномальный дренаж одной из легочных вен имел место у 1 (1,96%) ребенка 1 группы. Прогиб передней створки митрального клапана наблюдался у 5 (11,63%) детей 1 группы (в 4,42 раза чаще, что по всей видимости являлось результатом вегетативной дисфункции) (у 1 (2,63%) ребенка 2 группы). Дефект межжелудочковой перегородки определялся у 1 (2,63%) пациента 2 группы. Межпредсердное сообщение функционировало у 15 (34,88%) детей 1 группы и у 13 (34,21%) детей 2 группы. Аномально расположенные хорды и добавочные трабекулы имели место у 32 (74,42%) детей 1 группы и у 32 (84,21%) детей 2 группы.

Анализируя данные ЭхоКГ исследования, представленные в таблице 3, у детей 1 группы и у детей 2 группы, в сравнении с детьми 3 группы, можно сказать, что имели место схожие изменения подобные «гипертрофической» кардиопатии, являющиеся результатом гипоксии, более выраженные у детей 2 группы (табл. 3).

Как видно из материалов, представленных в таблице 3, скоростные потоки на митральном, на трикуспидальном, на аортальном, на пульмональном клапанах у детей 1 группы, в сравнении с детьми 2 группы, не различались, сохранялось правильное соотношение величин пиков Е и пиков А на митральном и на трикуспидальном клапанах. Скоростные потоки на аортальном клапане у детей 1 группы и у детей 2 группы оказались меньше (p<0,05), чем у детей 3 группы, что указывало на снижение сократительной способности миокарда. Регургитации на клапанах не зафиксировано (табл. 3).

В литературе указано, что пороки сердца у детей, имеющих ЗРП, встречались в 3,4 раза реже и чаще имели место у девочек. Среди пороков сердца представлены: дефект межпредсердной перегородки в 4 раза реже, дефект межжелудочковой перегородки в 3 раза реже [18]. Наличие дополнительных трабекул в полости левого желудочка отмечено у каждого ребенка, рожденного без ЗРП, тогда как у 58% детей, рожденных с ЗРП [7]. Имеются работы показывающие, что аномальные хорды левого желудочка у детей, рожденных с ЗРП, регистрировались на 20 – 30% чаще, врожденные пороки развития сердца выявлялись у 13,2% пациентов (дефект межжелудочковой перегородки – у 7,4%) [9]. Частота пролапса митрального и трикуспидального клапанов не связана с ЗРП. Однако наличие регургитации как на митральном (у 20%), так и на трикуспидальном клапанах (у 32%) регистрировалось значительно чаще у детей при ЗРП. Кроме того, в данной группе больше случаев утолщения створок трикуспидального клапана – у 20%. Установлено, что регургитация на клапане легочной артерии чаще регистрировалась, составляя 24% [7].

И.Н. Петрова указала на то, что размеры левого желудочка, показатели его насосной систолической функции при ЗРП у детей меньше: конечные диастолический и систолический размеры; конечные диастолический и систолический объемы; фракция изгнания, минутный объем кровообращения, ударный объем, выше – сердечный индекс [23, 24]. Систолическую дисфункцию миокарда при ЗРП у детей отмечает Л.И. Герасимова с соавт. [9]. По мнению И.Н. Петровой, подобные изменения связаны с недостаточными компенсаторными возможностями сердечно-сосудистой системы [23, 24]. А.М. Ожегов с соавт. указал на ограниченность саморегуляции сердечного кровообращения [20].

Таблица 3. Морфо-гемодинамические параметры сердца у детей в один год жизни

показатель	1 группа (n=43)	2 группа (n=39)	3 группа (n=25)
морфологические данные			
диаметр корня аорты, мм	14,77±0,96	15,38±1,32*	12,75±0,26 <sup>#</sup>
раскрытие аортального клапана, мм	8,47±0,72	8,96±0,8	-
диаметр легочной артерии, мм	10,13±0,84	10,67±0,89	-
конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	24,12±1,91	24,81±2,17	25,9±0,8 <sup>#</sup>
конечно-систолический размер левого желудочка, мм	15,36±1,67	15,97±1,6	14,3±0,94
толщина межжелудочковой перегородки, мм	4,89±0,32	4,97±0,28	3,74±0,08 <sup>#</sup>
толщина задней стенки левого желудочка, мм	4,94±0,39	4,99±0,26	3,18±0,09 <sup>#</sup>
фракция укорочения, %	34,79±4,02	33,38±3,29*	39,68±0,76 <sup>#</sup>
фракция выброса, %	66,07±5,2	64,33±4,28*	73,01±1,01 <sup>#</sup>
гемодинамические данные			
частота сердечных сокращений, ударов в минуту	136,3±27,24	131,47±20,73	116,76±15,24 <sup>#</sup>
ударный объем, мл	13,9±3,6	14,51±3,41	18,57±0,41 <sup>#</sup>
минутный объем кровообращения, л/мин	1,84±0,65	1,91±0,54*	2,17±0,2 <sup>#</sup>
максимальные скорости кровотока через клапанные отверстия, зарегистрированные в режиме доплер-эхокардиографии			
пик E на митральном клапане, м/с	1,24±0,24	1,26±0,232	0,8-1,2
пик A на митральном клапане, м/с	1,02±0,13	1,04±0,18	-
пик E на трикуспидальном клапане, м/с	0,84±0,18	0,81±0,15	0,5-0,8
пик A на трикуспидальном клапане, м/с	0,73±0,11	0,73±0,14	-
на аортальном клапане, м/с	1,09±0,13	1,15±0,11	1,2-1,8
на пульмональном клапане, м/с	1,07±0,17	1,05±0,14	0,7-1,1

Примечание: для значений, отмеченных \* $p < 0,05$  – между 1 группой и 2 группой, # $p < 0,05$  – между 1 группой и 3 группой, <sup>#</sup> $p < 0,05$  – между 2 группой и 3 группой

А.А. Андреева с соавт. доказала наличие дилатации правого желудочка (у 28%), снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (у 27%), нарушение диастолической функции левого желудочка (у 27%) [1]. При ЗРП утолщение межжелудочковой перегородки зафиксировано у 16% детей, утолщение задней стенки левого желудочка – у 14% пациентов [7].

По данным М.Р. Каландии [12] структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с ЗРП, представлены поздним закрытием фетальных коммуникаций (у 15%), снижением сократительной способности миокарда левого желудочка (у 64,2%) (меньший процент (у 26%) регистрирует З.А. Ветеркова с соавт. [7], у 20,4% детей, рожденных с симметричной формой ЗРП, отмечает Л.И. Королева с соавт. [14] и О.В. Ковальчук-Ковальская [13]), ударного и минутного объемов (у 62,3%), гипердинамическим движением створок клапанов сердца, нарушением внутрисердечной гемодинамики с изменением соотношения фаз наполнения левого желудочка, повышением диастолического давления в полости левого желудочка, появлением трансмитральной и трансаортальной регургитации. Транзиторные морфо-функциональные нарушения миокарда у детей, имеющих ЗРП, приводят к снижению контрактильной и насосной функции сердца, что задерживает реализацию перестройки внутрисердечной и общей гемодинамики [12]. По данным Н.Н. Плюсниной в возрасте одного года у 90% пациентов при ЗРП имеются функциональные отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы [25].

## Вывод

Задержка роста плода у детей в один год жизни связана с нарушением состояния здоровья, а именно способствует: большей частоте ОРВИ, меньшей частоте анемии и атопического дерматита; меньшим антропометрическим данным, гипотрофии разной степени выраженности (особенно гипотрофии II степени тяжести); задержке по следующим линиям нервно-психического развития: движение общие, движения руки, активная и понимаемая речь, навыкам; вегетативной дисфункции (большая частота гиперсимпатикотонии и эйтонии сочетающихся с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью; высокий процент гиперсимпатикотонии сочетающейся с асимпатикотонической вегетативной реактивностью); нарушению

функционального состояния сердечно-сосудистой системы (перегрузки предсердий объемом, миграции водителя ритма сердца по предсердиям, нарушению реполяризационных процессов в миокарде и синдрому ранней реполяризации желудочков, прогибу передней створки митрального клапана, изменениям подобным «гипертрофической» кардиопатии со снижением сократительной функции миокарда).

## Литература

1. Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И. Механизмы нарушений функций сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития и отдаленные последствия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX, №3. – С. 32-36.
2. Афанасьева Н.В., Игнатко И.В. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рождённых с синдромом задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2, №4. – С. 15-19.
3. Бапаева Г.Б. Состояние проблемы задержки развития внутриутробного плода в республике Казахстан // Денсаулык сатауды дамыту. – 2012. – №1. – С. 58-62.
4. Борисова Л.Г., Захарова С.Ю. Синдром задержки внутриутробного роста плода как фактор риска формирования кардиоваскулярной патологии у детей // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №11(103). – С. 102-106.
5. Бушуева Э.В., Герасимова Л.И., Денисова Т.Г. Мониторинг физического развития детей раннего возраста в зависимости от массы тела при рождении // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2010. – №1. – С. 40-43.
6. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М.: Видар-М, 2000. – 129 с.
7. Ветеркова З.А., Евстифеева Г.Ю., Альбакасова А.А. Морфофункциональные особенности сердечной деятельности у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития в различные возрастные периоды // Интеллект. Инновации. Инвестиции. – 2012. – №1. – С. 128-124.
8. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей. – СПб: СпецЛит, 2010. – 543 с.
9. Герасимова Л.И., Бушуева Э.В., А.Н. Пигаваева и др. Электрокардиографические и эхокардиографические особенности у детей до одного года с учетом массы тела при рождении // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4. – С. 103.
10. Гугушвили Н.А. Патогенетические основы формирования задержки роста плода // Врач-аспирант. – 2014. – №1.1(62). – С. 128-138.
11. Деревцов В.В., Деревцова С.Н. Состояние здоровья и адаптационно резервные возможности на первом году жизни у детей матерей с анемиями // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 43-50.
12. Каландия М.Р. Особенности сердечно-сосудистой, вегетативной нервной систем и профилактика их нарушений у новорожденных и детей раннего возраста с задержкой внутриутробного развития: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2009. – 23 с.
13. Ковальчук-Ковалевская О.В. Особенности формирования функций ЦНС у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.LIX, №1. – С. 110-115.
14. Королева Л.И., Колобов А.В. Морфофункциональные изменения в плаценте при задержке внутриутробного развития у доношенных новорожденных детей, инфицированных герпесвирусами // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т.LV, №3. – С. 25-30.
15. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловесных детей, структура заболеваемости, смертности // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №4. – С. 50-52.
16. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. – М.: Медпресс-информ, 2016. – 56 с.
17. Макаров Л.М. ЭКГ в педиатрии. – М.: Медпрактика, 2013. – 696 с.
18. Молокович Г.Н., Галявич А.С., Камалов И.И. Варианты эхокардиографических показателей у детей с задержкой внутриутробного развития при врожденных пороках сердца // Казанский медицинский журнал. – 2006. – Т.87, №6. – С. 417-420.
19. Мустафазаде Т.Ш., Абдупдаева Г.М., Божбанбаева Н.С. и др. Сравнительный анализ причин ЗВРП // Вестник КАЗНМУ. – 2012. – №1. – С. 1-4.
20. Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Детская больница. – 2012. – Т.48, №2. – С. 36-44.
21. Ожегов А.М., Петрова И.Н., Трубачева Е.А. Особенности адаптации в грудном возрасте детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.5, №1. – С. 19-25.

22. Ожегов А.М., Петрова И.Н., Тарасова Т.Ю. Состояние здоровья детей с врожденной инфекцией и задержкой развития // Лечение и профилактика. – 2012. – Т.4, №3. – С. 5-11.
23. Петрова И.Н., Юдицкий А.Д. Неврологический статус и нейросонографическая картина у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // Современные научные исследования и инновации. – 2013. – Т.29, №9. – С. 37.
24. Петрова И.Н. Особенности неонатального периода у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития // Врач-аспирант. – 2013. – Т.56, №1.1. – С. 218-226.
25. Плюснина Н.Н., Захарова С.Ю., Павличенко М.В. Анализ состояния здоровья детей раннего возраста, рожденных с задержкой внутриутробного роста плода // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №4. – С. 59-62.
26. Протопопова Н.В., Кравчук Н.В., Колесникова Л.И. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода. – Новосибирск: Наука, 2002. – 196 с.
27. Рымашеский Н.В., Михельсон А.Ф., Ахильгова М.М. и др. Факторы риска задержки внутриутробного развития плода // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2002. – Т.1, №1. – С. 205.
28. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 130 с.
29. Умарова Л.Н., Ишниязова Н.Д., Назлымова А.М. Энерготропная терапия у детей с задержкой внутриутробного развития // Педиатрия. – 2013. – Т.4, №3. – С. 18-20.
30. Хохлова С.П. Исследование качества жизни детей с синдромом задержки внутриутробного развития // Педиатрия. – 2007. – Т.40, №12. – С. 38-41.
31. Aviram R., Shental B., Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction: clinical and pathological differences // Early Hum Development. – 2010. – N86. – P. 59-63.
32. Berkley E. Chauhan S.P., Abuhamad A.D. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – N2. – P. 300-308.
33. Bjarnegard N., Morsing E., Cinthio M. Cardiovascular function in adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2013. – N41. – P. 177-184.
34. Dessì A., Ottonello G., Fanos V. Physiopathology of intrauterine growth retardation: from classic data to metabolomics // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2012 – N5. – P. 13-18.
35. Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2000. – V.35, N11. – P. 664-666.

### **Информация об авторах**

*Козлова Людмила Вячеславовна* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель председателя Комитета Совета Федерации по социальной политике. E-mail: LVKozlova@senat.gov.ru

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный неонатолог МЗ РФ, и.о. ректора ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрав России. E-mail: doivanov@yandex.ru

*Деревцов Виталий Викторович* – докторант ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: VitalyDrevtsov@gmail.com

УДК 616.831-005

## **АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2015-2016 гг.**

**© Агафонов К.И., Трясунова М.А., Маслова Н.Н.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* проведен статистический анализ летальности пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), проходивших лечение в условиях Регионального сосудистого центра и первичных сосудистых отделений Смоленска и Смоленской области с целью вынесения рекомендаций по ведению больных с ОНМК для снижения смертности в данной категории больных. Анализировались годовые отчеты сосудистых отделений, а также экстренные извещения о случаях смерти больных с инсультом. Проанализированы следующие показатели: возраст, пол пациентов с различными видами ОНМК, наличие в анамнезе ранее перенесенных инсультов, наличие факторов риска ОНМК, а именно: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, сахарного диабета. Выявлен высокий процент повторных инсультов, приведших к смерти больных, что говорит о недостаточной как первичной, так и вторичной профилактике развития ОНМК. Сделаны выводы, что необходимо обучение и постоянное повышение квалификации как врачебного, так и сестринского персонала на базах ведущих сосудистых и реабилитационных центров страны, что однозначно повысит качество оказания медицинской помощи и улучшит прогноз для пациентов с ОНМК.

*Ключевые слова:* инсульт, заболеваемость инсультом, смертность от инсульта, региональный сосудистый центр

## **MORTALITY ANALYSIS IN PATIENTS WITH STROKE IN SMOLENSK REGION IN 2015-2016**

**Agafonov K.I., Triasunova M.A., Maslova N.N.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* analysis of mortality in patients with stroke, treated in Regional vascular service center and primary vascular service departments of Smolensk and Smolensk region was performed. Reports of the regional vascular service center of Smolensk work and work of vascular service of Smolensk region were analyzed. Death reports of patients with stroke also were analyzed. The aim of the study is to make recommendations for treating patients with stroke to decrease mortality in these patients. High percentage of recurrent strokes was identified. It means that primary and secondary prevention of stroke is insufficient. Continuous training of doctors and nurses in regional vascular service centers is needed. It will increase quality of medical service and improve rehabilitation prognosis in patients with ischemic stroke.

*Key words:* stroke, stroke mortality, stroke morbidity, regional vascular service center

### **Введение**

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) характеризуются высокой распространенностью и тяжелыми инвалидизирующими последствиями для здоровья населения. По данным многих исследований, в России ежегодно происходит более 490 тыс. инсультов, более трети больных умирает в первые 3-6 мес. после перенесенного ОНМК [1, 7]. Именно поэтому острые цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются важнейшей медико-социальной проблемой современного общества.

Показатель заболеваемости мозговым инсультом в России с 2001 г. увеличился на 10,9%. По данным Федеральной службы государственной статистики, ЦВЗ занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и в общей смертности населения (23,4%). Высокие показатели заболеваемости инсультом и смертности от него обусловлены высокой частотой факторов риска инсульта [1]. При этом смертность от инсульта в экономически развитых странах занимает лишь 9-12% от болезней системы кровообращения. Таким образом, ежегодная смертность от инсульта в России одна из самых высоких в мире (450-490 на 100 тыс. населения). Цифры смертности от инсульта в Российской Федерации в 6 раз выше, чем данные показатели в США и Канаде. Показатели заболеваемости мозговым инсультом и смертности от него в Смоленском регионе за последние годы также имеют тенденцию к росту (в

2008 г. этот показатель был равен 566 случаям, в 2009 г. – 537 случаям на 100 000 населения, а в 2012 г. смертность от ЦВЗ составила 893,7 на 100 000 населения) [7].

Наибольший вклад в общую смертность приходится на лиц пожилого возраста: в 2006 г. он составлял 67,3%, в 2011 г. – 71,4%, а в 2014 г. – уже 73,2%. При этом, вклад лиц трудоспособного возраста снижался с 30,9% в 2006 г., 27,2% в 2011г. до 25,4% в 2014 г., а лиц моложе трудоспособного возраста (до 18 лет) остается неизменным – с 1,4% в 2006 г., 1,2% в 2011 г. до 1,2% в 2014 г.

Инвалидизация после перенесенного ОНМК занимает первое место среди всех причин инвалидизации в России, составляя 3,2 на 10 тыс. населения. Каждый третий больной, перенесший инсульт нуждается в посторонней помощи. 20% не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% выживших больных способны вернуться к прежней работе [2, 4, 8]. Согласно данным регистра инсультов РФ в стране ежегодно регистрируется 200 тыс. случаев летального исхода по причине ОНМК [2, 4, 6]. К концу первого года умирает каждый второй больной, переживший ОНМК, а спустя 7 лет летальность достигает 80%.

Экономический ущерб за счет преждевременной смертности, временной или стойкой утратой трудоспособности и затраты на лечение и реабилитацию пациентов с ОНМК превышают 30 млрд. руб. и ежегодно увеличиваются [2, 4].

С целью снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, особенно среди лиц трудоспособного возраста, в рамках Федеральной программы, были созданы Региональные сосудистые центры. Сосудистые центры – это, прежде всего, новая технология оказания медицинской помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения.

Целью исследования явился анализ основных причин смертности пациентов, проходивших лечение в условиях Регионального сосудистого центра (РСЦ) и первичных сосудистых отделений (ПСО) на базах центральных районных больниц (ЦРБ) Смоленска и Смоленской области, для вынесения рекомендаций по ведению пациентов с ОНМК с целью снижения смертности данной категории больных.

## Методика

Проанализированы годовые отчеты работы РСЦ и ПСО Смоленска и Смоленской области, проведен статистический анализ летальности по данным экстренных извещений о случае смерти больных с инсультом по Смоленской области. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистических расчетов с использованием языка R (R version 3.1.3, среда разработки R Studio version 0.98.1103, дополнительные пакеты psych 1.5.8, plvr 1.8.3) и приложения для работы с электронными таблицами «Microsoft Office Excel 2010». При описании полученных данных использованы методы описательной статистики ( $M \pm \sigma$ ). Качественные переменные представлены абсолютными (N) и относительными (%) частотами.

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным экстренных извещений в Смоленском регионе за период с июня 2015 г. по июнь 2016 г. зарегистрировано 575 случаев ОНМК, завершившихся летальным исходом. Все случаи смерти по причине ОНМК были распределены нами на четыре группы: пациенты с ишемическим инсультом, с внутримозговым кровоизлиянием, с инсультом неуточненным как ишемия или геморрагия, с субарахноидальным кровоизлиянием, с неподтвержденным инсультом (декомпенсация хронической ишемии головного мозга).

В 70,09% случаев причиной смерти стал ишемический инсульт (в 12,7% кардиоэмболического генеза). В 22,61% – внутримозговое кровоизлияние, в 4,57% – инсульт неуточненный как ишемический или геморрагический, и лишь в 1,74% случаев основной причиной гибели пациента стало субарахноидальное кровоизлияние. Средний возраст погибших больных составил  $72,51 \pm 12,62$  года. Самой молодой оказалась группа больных с внутримозговым кровоизлиянием: их средний возраст  $68,35 \pm 14,33$  года. Средний возраст больных с ишемическим инсультом –  $73,71 \pm 11,94$  года. Самый большой средний возраст оказался в группе с неуточненным как ишемический или геморрагический инсультом –  $74,19 \pm 11,98$  года.

Гендерное распределение оказалось примерно одинаковым: в каждой группе преобладали лица женского пола. 60,51% случаев всех смертей от острых ЦВЗ обеспечены лицами женского пола. В каждой из выделенных нами подгрупп также сохраняется данное распределение: 60% – женщины,

40% – мужчины. При этом средний возраст наступления смерти от острого ЦВЗ у женщин оказался более чем на 8 лет старше, чем у мужчин:  $75.44 \pm 11.72$  года у женщин и  $68.02 \pm 12.66$  года у мужчин. Самый ранний возраст смерти показали мужчины с внутримозговым кровоизлиянием – их средний возраст  $62.4 \pm 11.57$  года; самый пожилой возраст был у женщин с ишемическим инсультом –  $76,52 \pm 10,51$  года.

Данный инсульт был повторным в 67,48% случаев. Среди ишемических инсультов повторный инсульт отмечался в 68,98% случаях. Чаше положительный анамнез по ЦВЗ имели пациенты, умершие от инсульта, не уточненного как ишемия или геморрагия – 69,23% наблюдений. Пациенты с кровоизлиянием в головной мозг ранее переносили ОНМК в 63,85%. Субарахноидальное кровоизлияние (САК) в 50% случаев базировалось на осложненном по ЦВЗ анамнезе. 66,52% мужчин и 68,10% женщин ранее переносили ОНМК до настоящего фатального события. В группе с ишемическим инсультом мужчин чаще имелся осложненный по ЦВЗ анамнез (в 70,81%), а в группе с кровоизлиянием в мозг и САК данное ОНМК являлось повторным только в 50% случаев. У женщин отмечалась другая закономерность: в группе женщин с кровоизлиянием в мозг данное ОНМК намного чаще являлось повторным (70,51%), в то время как в группах женщин с ишемическим или не уточненным инсультом осложненный анамнез был в 67,77% и 68,75% соответственно. Относительно наличия анамнестической базы по ОНМК для САК у женщин, гендерных различий не выявлено: в 50% случаев у пациентов ранее были ОНМК (как и в группе мужчин с САК).

При анализе сопутствующих заболеваний у пациентов умерших по причине ОНМК выяснилось: в 44,17% пациенты страдали мерцательной аритмией, 21,74% – сахарным диабетом, в 93,74% – артериальной гипертензией (АГ). В группах с ишемическим инсультом и не уточненным инсультом мерцательная аритмия встречалась одинаково часто – 49,88% и 50% случаев соответственно. Однако у пациентов умерших по причине внутримозгового кровоизлияния и САК мерцательная аритмия диагностировалась значительно реже: в 26,15% и 30% случаев соответственно. Это подтверждает роль мерцательной аритмии в генезе настоящего ишемического инсульта, как основного фактора риска кардиоцеребральной эмболии.

Сахарный диабет чаще встречался у пациентов с не уточненным инсультом и САК (как основа микро- и макроангиопатии): в 30,77% и 30% соответственно. В то же время, при ишемическом инсульте сахарный диабет диагностировался в 23,82% случаев, а при внутримозговом кровоизлиянии – всего в 12,31% случаев.

Максимальная частота диагностики артериальной гипертензии установлена в группе с САК – 100% пациентов страдали АГ. Второй по частоте встречаемости артериальной гипертензии была группа больных с ишемическим инсультом – 94,29% случаев. У 93,08% пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, фоном данного состояния явилась АГ. Реже всего (в 84,62%) АГ была установлена у пациентов с не уточненным инсультом (как ишемия или геморрагия).

Частота осмотра нейрохирургом больных с кровоизлиянием в головной мозг оказалась недостаточной: лишь 80,77% больных с фатальным кровоизлиянием были осмотрены нейрохирургом. Это, несмотря на то, что 90,78% больных лечились на базе ПСО, с укомплектованным штатом, и в соответствии со стандартами оказания помощи таким больным. В связи с этим необходимо, чтобы осмотр нейрохирурга (пусть даже с помощью службы телемедицины) должен быть организован сразу же при поступлении больного в стационар.

В ходе анализа полученных данных обращает на себя внимание очень низкий процент оказания экстренной высокотехнологичной помощи больным с ОНМК – только 4,47% пациентам с ишемическим инсультом была проведена тромболитическая терапия (ТЛТ). Вероятно, это обусловлено глубоким неврологическим дефицитом и тяжелым состоянием больных, что является противопоказанием для проведения ТЛТ.

По данным сравнения периодов 2014-2015 гг. и 2015-2016 гг. число больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, выявленными впервые, уменьшилось на 1,6% (35 человек). При этом, число пациентов с геморрагическим инсультом в 2016 г. на 9,8% (28 человек) больше, чем в тот же период 2015 г. Это говорит о недостаточном контроле артериальной гипертензии, как основного фактора риска геморрагического инсульта, недостаточном скрининге сосудистых мальформаций и аневризм в группах риска. За прошедший год закономерно увеличилось число зарегистрированных пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу перенесенного ОНМК, и ко второму полугодю 2016 г. их число составило 285 155 человек.

Число умерших больных от острых нарушений мозгового кровообращения за отчетный период 2016 г. на 1,81% меньше (40 человек), чем тот же период 2015 г. Число больных с острыми

нарушениями мозгового кровообращения, госпитализированных в стационар в первые 4,5 ч. от начала заболевания за первое полугодие 2016 г. на 1,36% больше (30 человек), что говорит о тенденции к улучшению ситуации с информированностью населения о первых симптомах ОНМК и об улучшении организации работы службы скорой медицинской помощи. Незначительно улучшилась ситуация с госпитализацией больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в профильные отделения для лечения больных с ОНМК (региональный сосудистый центр и первичные сосудистые отделения) – на 6,27% пациентов больше госпитализированы в профильные отделения (127 человек), чем за тот же период 2015 г.

Активность сосудистых отделений в отношении ТЛТ в первом полугодии 2016 г. на 30% выше, чем в 2015 г. (на 6 случаев ТЛТ больше). При этом число смертельных исходов после ТЛТ уменьшилось с 21,4% до 15% в 2016 г. В целом, по Смоленской области за первое полугодие 2016 г. усилиями первичного амбулаторного и стационарного звеньев, удалось сохранить 28 жизней, в то время как за 2015 г. данный показатель был отрицательный (-67).

В Региональном сосудистом центре, созданном на базе ОГБУЗ СОКБ, за 2015 г. прошли курс стационарного лечения 560 пациентов с диагнозом ишемический инсульт, из них 129 пациентов (23%) поступили в период «терапевтического окна» (до 6 часов с момента начала первых симптомов). По исходу госпитализации, у этих 129 пациентов наблюдается следующее распределение: 27,9% – смерть, 31% – утратили способность к самообслуживанию (от 3 до 5 баллов по шкале Рэнкин), 41,1% – остались независимыми в повседневной жизни. Из 31% пациентов, утративших способность к самообслуживанию, никому не проводилась ТЛТ: у 10,1% пациентов были абсолютные противопоказания к проведению тромболитической терапии, возраст 7,75% пациентов превышал 80 лет. Таким образом, 13,15% пациентов не имели противопоказаний к проведению ТЛТ и могли бы сохранить самостоятельность в быту и самообслуживании, а возможно и восстановить трудоспособность. Это говорит о недостаточном использовании технологий селективной ТЛТ и тромбэкстракции, что позволило бы значительно сократить процент инвалидизации после ОНМК. Менее 50% врачей, работающих на базе сосудистых отделений в круглосуточном режиме (в том числе и врачи-неврологи приемного отделения), прошли обучение в научных центрах Москвы или Санкт-Петербурга. А врачи, получившие курсовое обучение в головных вузах страны, проходят его единожды за свою карьеру. Недостаточная теоретическая, научная и практическая подготовка профессиональных кадров – одна из причин редкого использования новых, высокотехнологичных методов лечения больных с ишемическими инсультами, что приводит к увеличению числа пациентов, потерявших способность к самообслуживанию.

Полученные результаты показали, что заболеваемость и смертность от ОНМК в Смоленском регионе значительно превышают общероссийские цифры и показатели стран Западной Европы (50 случаев на 100 000 населения по данным европейского регистра ОНМК). В Смоленском регионе отмечается парадоксальное гендерное распределение: преобладание женщин в структуре смертности от ОНМК. В то время, как усредненный среднегодовой показатель заболеваемости, полученный при выполнении программы Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ), среди мужчин и женщин достоверно не различался (у мужчин – 3,34 и у женщин – 3,37 на 1000 человек в год). В России зарегистрировано преобладание ишемических инсультов над геморрагическими инсультами в соотношении 5:1, однако нами было получено соотношение 3:1 [3, 5]. Данная пропорция показывает увеличенное число больных с геморрагическим инсультом в Смоленской области в сравнение с общероссийской статистикой. Это подтверждается и относительно меньшей долей ишемических инсультов в причинах смертности от ОНМК по Смоленской области: 70,09% в Смоленском регионе против 81,4% случаев ишемического инсульта по результатам Всероссийского Регистра инсульта, организованного НАБИ. Распределение относительно факторов риска и сопутствующих заболеваний также показало особенности нашего региона: наивысшие цифры распространенности артериальной гипертензии среди российских регионов (94,29% при ишемическом инсульте, при средних цифрах по РФ от 77,1 до 97,3 %); колоссальные цифры распространенности мерцательной аритмии (49,88% и 50% при ишемическом и неуточненном инсульте в сравнении с 17,5% по данным Всероссийского Регистра инсульта), Сахарный диабет, в Смоленском регионе, также чаще сопутствует ОНМК: в 30 % при САК и 23,82% при ишемическом инсульте (в сравнении с 13,0% по данным Регистра инсульта РФ) [3, 5, 6]. Таким образом, проведенный клинико-статистический анализ показал наличие специфики региона, особенностей гендерного распределения и преобладающего патогенетического варианта развития ОНМК, высокую частоту сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, мерцательной аритмии и сахарного диабета). На основании полученных данных необходимо выносить регион-специфические рекомендации с целью усиления амбулаторного контроля факторов риска, а также первичной и вторичной профилактики

острых ЦВЗ, что позволит снизить показатели заболеваемости и смертности от ОНМК в Смоленске и Смоленской области.

## Выводы

1. По результатам статистического анализа данных о смертности от острых ЦВЗ в Смоленской области, установлено, что наиболее часто (70,09%) причиной смерти явился ишемический инсульт. Большой вклад в смертность от ОНМК внесли лица женского пола (60,51%), и их средний возраст оказался более чем на 8 лет старше среднего возраста погибших мужчин. Самый ранний возраст смерти был выявлен в группе мужчин с внутримозговым кровоизлиянием. Более чем в половине случаев (68,47%) данное фатальное ОНМК было повторным, чаще ишемическим или не уточненным. У мужчин с ранее перенесенным ОНМК, причиной смерти чаще являлся ишемический инсульт, в то время как у женщин, с ОНМК в анамнезе, нарушение кровообращения приведшее к смерти чаще было геморрагическим. Высокий процент умерших, у которых данный инсульт был повторным, говорит о недостаточной вторичной профилактике инсультов, а именно о недостаточной борьбе с факторами риска развития повторного инсульта.
2. У пациентов с ишемическим инсультом мерцательная аритмия встречается чаще. Сахарный диабет больше сопутствовал пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием и не уточненным, как ишемия или геморрагия инсультом, а артериальная гипертензия в 100% была основой фатального субарахноидального кровоизлияния.
3. По итогам анализа сосудистых центров Смоленска и Смоленской области внесены рекомендации по ведению больных с ОНМК и форме представления данных ежемесячного отчета в Департамент Смоленской области по здравоохранению. Необходим контроль тяжести больных по шкалам Рэнкина и NIHSS при поступлении; обоснования причины, по которой не была проведена тромболитическая терапия, а также отчет по мерам профилактики вторичных тромбоемболий у пациентов с тяжестью состояния по шкале Рэнкин более 3 баллов.

## Литература

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт: принципы диагностики, лечения и профилактики. – М.: Интермедика, 2002. – 208 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение инсульт. – 2003. – Т.103, №8. – С. 4-9.
3. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2010 г.: Статистические материалы. – М., 2011. – 164 с.
4. Рябова В.С., Смирнов В.Е. Отдаленные исходы мозгового инсульта по материалам 12-летнего проспективного исследования // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1991. – Т.91, №1. – С. 14-17.
5. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 424-427.
6. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т.113, №5. – С. 4-10.
7. Эпидемиология основных неврологических заболеваний в Смоленском регионе / под ред. проф. Н.Н. Масловой. – Смоленск: СГМА, 2013. – 163 с.
8. Feigin V.L., Lawes C.M., Bennett D.A. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review // The Lancet Neurology. – 2009. – V.8, N4. – P. 355-369.

## Информация об авторах

*Агафонов Константин Игоревич* – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agafonov-konstantin@ya.ru

*Трясунова Марина Александровна* – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tryassunowa\_marina@mail.ru

*Маслова Наталья Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maslovasm@yahoo.com

УДК 616.248-053.2

## КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Новикова О.Б.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью работы явилось выявление конституциональных особенностей у детей и подростков с бронхиальной астмой. Всего обследовано 484 ребенка в возрасте 7-14 лет. Основную группу составили 237 детей и подростков, больных бронхиальной астмой, группу сравнения – 247 детей, не имеющих хронической патологии. Исследование проводилось на базе респираторно-образовательного центра ОГБУЗ ДКБ поликлиники №4. Рассчитывались и оценивались показатели SDS (standard deviation score) роста и SDS индекса массы тела с помощью программы ВОЗ Antro Plus. Показано, что у больных с бронхиальной астмой высокие показатели роста и ожирение регистрировались достоверно чаще, чем в группе сравнения. Не получено зависимости показателей роста и веса от пола, возраста, тяжести заболевания и приема ингаляционных глюкокортикостероидов. В динамике заболевания изменений показателей роста и веса выявлено не было. У 70% детей и подростков с ожирением, страдающих бронхиальной астмой, установлен факт наследственной отягощенности по ожирению со стороны родителей. При проведении корреляционного анализа между ростом, индексом массы тела детей с бронхиальной астмой и ростом, индексом массы тела родителей установлена положительная связь. Таким образом, к характерным антропометрическим особенностям детей и подростков с бронхиальной астмой относятся высокий рост и ожирение, которые предопределены конституциональными особенностями пациентов.

*Ключевые слова:* рост, вес, дети, подростки, бронхиальная астма, конституция

## CONSTITUTIONAL PECULIARITIES OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Yacheykina N.A. Alimova I.L., Novikova O.B.

Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the aim of this work was to identify constitutional features in children and adolescents with asthma. We examined 484 children aged 7-14 years. The main group consisted of 237 children and adolescents with asthma, the comparison group - of 247 children without chronic diseases. The study was conducted in the respiratory educational center of MUCH CST polyclinic №4. We calculated and estimated the SDS (standard deviation score) indicators of growth and SDS of body mass index with the help of the Antro Plus program. It was revealed that in patients with bronchial asthma high growth rates and obesity were recorded significantly more often than in the comparison group. We did not reveal any dependences between growth and weight, gender, age, disease severity and taking inhaled corticosteroids. In the dynamics of the disease no changes of growth and weight were observed. 70% of children and adolescents with obesity and bronchial asthma, had a family history of obesity from parents. When conducting a correlation analysis between height and body mass index of children with bronchial asthma and growth as well as body mass index of parents we observed a positive relationship. Thus, the characteristic anthropometric characteristics of children and adolescents with asthma are high growth and obesity, which are determined by constitutional peculiarities of patients.

*Key words:* growth, weight, children, adolescents, bronchial asthma, constitution

## Введение

В литературе достаточно много исследований, посвященных особенностям физического развития у детей и подростков с бронхиальной астмой [2, 3, 7, 9, 12, 13]. Сохраняющийся интерес к данной проблеме объясняется выделением в последние годы фенотипов бронхиальной астмы, среди которых бронхиальная астма и ожирение – наиболее частый вариант. Однако данные литературы, посвященные педиатрическим аспектам указанной взаимосвязи, разноречивы и неоднозначны. Большинство исследователей анализируют изменения антропометрических показателей на фоне уже развившегося заболевания и влияние на этот процесс различных факторов. Вместе с тем изучение конституциональных особенностей пациентов и течение бронхиальной астмы на этом

фоне являются перспективными с позиции разработки индивидуального подхода к ведению таких пациентов.

Целью работы явилось выявление конституциональных особенностей у детей и подростков с бронхиальной астмой.

## Методика

Обследовано 484 ребенка в возрасте 7-14 лет. Основную группу составили 237 детей и подростков, больных бронхиальной астмой, из них – 109 детей в возрасте от 7 до 10 лет и 128 подростков в возрасте от 10 до 14 лет, 70 девочек и 167 мальчиков. У 124 пациентов отмечалась легкая степень тяжести заболевания и у 113 – среднетяжелая. Группу сравнения составили 247 детей, не имеющих хронической патологии, из них – 165 мальчиков и 82 девочки, 122 ребенка и 125 подростков. Исследование проводилось на базе респираторно-образовательного центра ОГБУЗ ДКБ поликлиники №4. Измерение роста проводилось с помощью вертикального ростомера, массы тела – электронных напольных весов.

При оценке роста рассчитывали и оценивали показатели SDS (standard deviation score) роста в одном из интервалов: средние от -1,0 до 1,0, выше среднего от 1,0 до 2,0, ниже среднего от -1,0 до -2,0, высокие >2,0 (диагноз высокорослость), низкие >-2,0 (диагноз низкорослость). При оценке массы тела определяли показатели SDS индекса массы тела (ИМТ) в одном из интервалов: средние от -1,0 до 1,0, избыточная масса тела от 1,0 до 2,0, ожирение >2,0 (I степень: SDS ИМТ 2,0-2,5; II степень: SDS ИМТ 2,6-3,0; III степень: SDS ИМТ 3,1-3,9; IV степень: SDS ИМТ ≥4,0), недостаточность питания легкой степени от -1,0 до -2,0, недостаточность питания средней степени от -2,0 до -3,0 [6, 10]. Для расчета и оценки показателей использовали программу ВОЗ Antro Plus, 2009 [6].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот – критерий  $\chi^2$  Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена, проводился корреляционный анализ Кендала. Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентелей (Me /25; 75/).

## Результаты исследования

При анализе антропометрических данных установлено, что у больных бронхиальной астмой медиана SDS роста (0,47 /-0,20;1,20/) статистически значимо не отличалась от показателя группы сравнения (0,39 /-0,30;1,04/). Однако при индивидуальном анализе высокорослость у детей и подростков с бронхиальной астмой встречалась статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости вариантов оценки роста у детей и подростков с бронхиальной астмой

SDS* роста	Основная группа, n=237	Группа сравнения, n=247	p
>-2	3 (1,3%)	1 (0,4%)	0,296
от -2 до -1	14 (5,9%)	20 (8,1%)	0,346
от -1 до 1	136 (57,4%)	160 (64,8%)	0,095
от 1 до 2	65 (27,4%)	57 (23,1%)	0,271
>2	19 (8,0%)	9 (3,6%)	0,039

Примечание: \* – SDS (standard deviation score) показатель стандартного отклонения

При сравнении медианы SDS ИМТ у больных бронхиальной астмой (0,56 /-0,51;1,71/) и группы сравнения статистически значимых различий не получено (0,35 /-0,47;1,28/). Вместе с тем при индивидуальном анализе ожирение встречалось статистически значимо чаще у детей и подростков с бронхиальной астмой (табл. 2).

Таблица 2. Частота встречаемости вариантов оценки индекса массы тела (ИМТ) у детей и подростков с бронхиальной астмой

SDS* ИМТ	Основная группа, n=237	Группа сравнения, n=247	p
>-2	4 (1,7%)	4 (1,6%)	0,491
от -2 до -1	32 (13,5%)	23 (9,4%)	0,147
от -1 до 1	112 (47,3%)	143 (57,9%)	0,019
от 1 до 2	44 (18,6%)	49 (19,8%)	0,722
>2	45 (18,9%)	28 (11,3%)	0,019

Примечание: \* – SDS (standard deviation score) показатель стандартного отклонения

При этом в ходе сравнении распределения по степени ожирения у детей и подростков с бронхиальной астмой и группой сравнения статистически значимых различий не было выявлено (рис. 1).

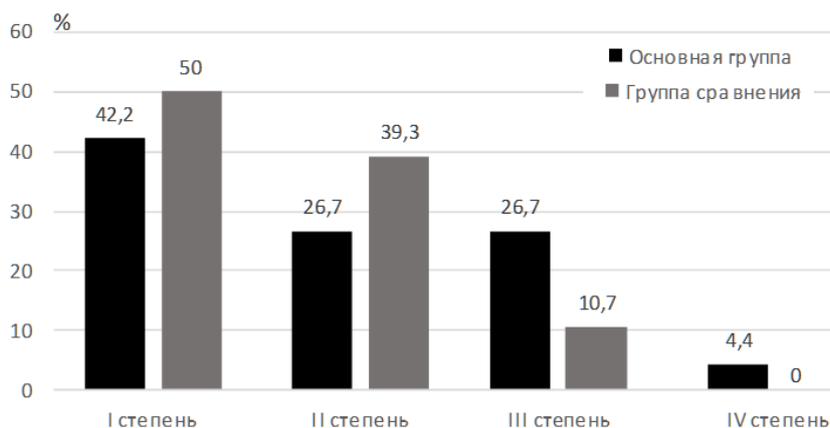


Рис. 1. Частота встречаемости степени ожирения у детей и подростков с бронхиальной астмой и группой сравнения

При изучении влияния различных факторов (пол, возраст пациентов, степень тяжести заболевания, прием ингаляционных глюкокортикостероидов) на показатели физического развития детей и подростков с бронхиальной астмой статистически значимых результатов не получено.

В динамике заболевания на протяжении 5 лет наблюдения SDS роста и SDS ИМТ у больных с бронхиальной астмой статистически значимо не отличались в сравнении с исходными показателями до начала заболевания (рис. 2).

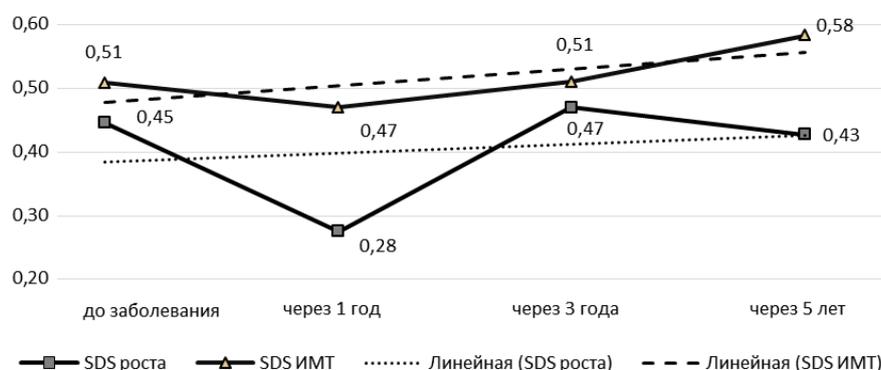


Рис. 2. Значения SDS роста и SDS индекса массы тела в динамике заболевания у детей и подростков с бронхиальной астмой

При оценке прогнозируемого роста у детей и подростков с бронхиальной астмой медиана прогнозируемого роста составила 174,8 см /171,3;178,8/ и статистически значимо не отличалась от группы сравнения (171,3 см /162,3;178,8/).

При индивидуальном сравнении прогнозируемого и фактического роста у пациентов с бронхиальной астмой статистически значимых различий не выявлено (табл. 3). При этом у детей с высокорослостью в 61% случаев рост совпадает с прогнозируемым. При проведении корреляционного анализа между ростом ребенка с бронхиальной астмой и ростом родителей установлена положительная связь ( $r$  с ростом мамы +0,31;  $p=0,007$  и  $r$  с ростом отца +0,33;  $p=0,004$ ).

Таблица 3. Фактический и прогнозируемый рост у детей и подростков с бронхиальной астмой

SDS* роста	Фактический рост	Прогнозируемый рост	p
>-2	3 (1,3%)	4 (1,6%)	0,245
от -1 до -2	14 (5,9%)	22 (8,9%)	0,806
от -1 до 1	136 (57,4%)	145 (58,7%)	0,887
от 1 до 2	65 (27,4%)	48 (19,4%)	0,381
>2	19 (8,0%)	16 (6,4%)	0,789

Примечание: \* – SDS (standard deviation score) показатель стандартного отклонения

У 70% детей и подростков основной группы с ожирением установлен факт наследственной отягощенности по ожирению со стороны родителей. При проведении корреляционного анализа между ИМТ ребенка с бронхиальной астмой и ИМТ родителей установлена положительная связь ( $r$  с ИМТ мамы +0,26;  $p=0,006$  и  $r$  с ИМТ отца +0,21;  $p=0,031$ ).

## Обсуждение результатов

Опубликованные результаты исследований по проблеме особенностей физического развития детей и подростков, больных бронхиальной астмой, неоднозначны. В одних исследованиях были выявлены низкие показатели физического развития, что авторы связывают с нерациональным питанием, снижением аппетита и нарушением процессов всасывания нутриентов [3, 9, 12, 15]. В других исследованиях, напротив, было показано преобладание пациентов с высоким ростом, который авторы связывали с конституциональными особенностями, что согласуется с полученными в нашей работе данными [2]. В то же время ряд публикаций свидетельствуют об отсутствии отклонений в физическом развитии детей и подростков, больных бронхиальной астмой, при сравнении со здоровыми детьми [7, 16].

Также большинство исследований не доказывают влияние течения бронхиальной астмы и получаемой базисной терапии на темпы прибавки роста и веса пациентов, что подтвердили и полученные нами результаты.

В ранее опубликованных исследованиях некоторые авторы связывали задержку физического развития у детей с влиянием глюкокортикоидных препаратов или более тяжелым течением и недостаточной компенсацией самого заболевания [1, 5]. Принятые последние международные согласительные документы (GINA, 2014) и национальная программа по бронхиальной астме у детей [4] позволили унифицировать подходы к ведению больных бронхиальной астмой и минимизировать нежелательные явления от получаемой базисной терапии. Кроме того, созданный в Смоленске респираторно-образовательный центр, который функционирует с 2001 г., позволил создать единый регистр больных детей и подростков с бронхиальной астмой, улучшить лечение и диспансерное наблюдение и избежать отклонений в физическом развитии на фоне течения заболевания.

Наибольшее количество публикаций последних лет посвящено проблеме особенностей течения бронхиальной астмы на фоне ожирения. Установлено, что ожирение ассоциируется с астмой как у детей, так и у взрослых, и увеличение ИМТ увеличивает риск развития астмы [4, 8, 11, 14].

В то же время, основные механизмы влияния ожирения на развитие астмы являются по-прежнему неопределенными, хотя были предложены различные гипотезы, объясняющие связь между ожирением и астмой, такие как общая генетическая предрасположенность, изменение механики легких, наличие системного воспалительного процесса и другие [8, 11, 13]. При этом исследований, посвященных особенностям течения и лечения бронхиальной астмы у детей и подростков с различными конституциональными особенностями, недостаточно.

## Выводы

1. К характерным антропометрическим особенностям детей и подростков с бронхиальной астмой относятся высокий рост и ожирение, которые определяются конституциональными особенностями пациентов.
2. Пол, возраст, тяжесть заболевания и применение ингаляционных глюкокортикостероидов не влияет на динамику антропометрических показателей у детей и подростков, больных бронхиальной астмой.

## Литература

1. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2001. – №3. – С. 38-47.
2. Бурбела Е.І. Конституційні особливості дітей шкільного віку з контрольованою бронхіальною астмою // Современная педиатрия – 2013. – Т.53, №5. – С. 105-109.
3. Ключева М.Г. Бронхиальная астма у подростков: нейровегетативные и психосоматические особенности, реабилитационные программы, прогноз: Дис. ...докт. мед. наук. – Иваново, 2004. – 283 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
5. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
6. Официальный сайт ВОЗ: <http://www.who.int/growthref/en/>
7. Пак Т.Е. Эффективность и безопасность длительного применения ингаляционных глюкокортикостероидов у детей, больных бронхиальной астмой: Дис. ...канд. мед. наук. – СПб, 2004. – 130 с.
8. Перцева Т.А., Нудьга Н.П. Астма и ожирение: какова взаимосвязь? // Украинский пульмонологический журнал. – 2011. – №1. – С. 61-64.
9. Печуров Д.В., Воронин Г.Ю., Порецкова Г.Ю. Особенности физического развития, пищевого поведения и качества жизни детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина. Педиатрия. – 2013. – №6. – С. 122-126.
10. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: Практика, 2014. – 442 с.
11. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина. – 2011. – Т.54, №6. – С. 36-41.
12. Baum W.F., Schneyer U., Lantzsch A.M. et al. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis // Experimental and clinical endocrinology & diabetes. – 2002. – V.110, N2. – P. 53-59.
13. Boulet L.P. Asthma and obesity // Clinical and experimental allergy. – 2013. – V.43, N1. – P. 8-21
14. Delgado J., Barranco P., Quirce S. Obesity and asthma // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2008. – V.18, N6. – P. 420-501.
15. Kelly H.W., Sternberg A.L., Lescher R. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // The New England journal of medicine. – 2012. – V.367, N10. – P. 904-912.
16. Mohor C. The use of linear growth parameters in assessing the effects of inhaled corticotherapy upon the growth rate // Acta Medica Transilvanica. – 2013. – N2. – P. 264-266.

## Информация об авторах

*Ячейкина Наталья Александровна* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии и ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natalinovikova0486@mail.ru

*Алимова Ирина Леонидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии и ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

*Новикова Ольга Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии и ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: OV\_Novikova@mail.ru

УДК 616.2484-053.5+616.3

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**© Войтенкова О.В., Легонькова Т. И., Степина Т. Г., Прохорова Г.М., Штыкова О.Н.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* за последние годы резко возросла частота аллергических заболеваний у детей. Широко распространены в детском возрасте и хронические болезни органов пищеварения. При бронхиальной астме патология пищеварительной системы является наиболее часто встречающейся внелегочной висцеральной патологией, вносящей существенный вклад в формирование ситуации взаимоотношения. При этом в большинстве случаев сопутствующая гастроэнтерологическая патология носит малосимптомный, стертый характер, а на первый план выступают более видимые проявления БА, маскируя патологию ЖКТ. Таким образом, несмотря на актуальность данной проблемы, не изучены факторы, не разработаны критерии и методы диагностики патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой, которые были бы доступны для практического здравоохранения. Целью настоящей работы явилось проведение анализа частоты и характера патологии пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой, изучение у них факторов риска развития заболеваний желудочно-кишечного тракта. Под наблюдением находились 187 детей. Методом случайной выборки выделено две группы: 1 группу (основную) составили больные бронхиальной астмой (n=107), во 2 группу (группу сравнения) вошли пациенты, поступившие в гастроэнтерологическое отделение с патологией пищеварения без бронхиальной астмы, аллергических заболеваний (n=80). В работе проведено комплексное исследование пищеварительной системы, включающее клиническо-anamnestические, функциональные, лабораторные, инструментальные методы исследования во взаимосвязи с течением бронхиальной астмы. В ходе исследования доказана высокая частота вовлечения в патологический процесс пищеварительной системы (98%), установлены возможные факторы риска ее развития. В структуре гастродуоденальной патологии преобладающими являются хронический Нр-ассоциированный гастрит или гастродуоденит (60,5%). Выявлена прямая корреляционная зависимость частоты и степени Нр-инфицированности слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны со степенью тяжести бронхиальной астмы ( $r=0,38$ ), при  $p<0,05$ . Установлена высокая частота совпадения результатов исследования Нр-инфицированности гистоморфологическим методом и первичной серологической диагностики Н.руlogi методом иммуноферментного анализа с определением антихеликобактерных IgG в сыворотке крови (94%). Морфофункциональными особенностями патологии гастродуоденальной зоны у детей, страдающих БА, являются сочетанное поражение СО пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, высокая частота нарушений моторной функции в виде дуоденогастрального (41,1%), гастроэзофагеального рефлюксов (20,6%), недостаточности кардиального сфинктера и привратника, нарушение кислотообразующей функции желудка в виде гиперацидности (77,6%), что обусловлено как патогенетическими механизмами, лежащими в основе развития бронхиальной астмы, так, видимо, и проводимой терапией.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, дети, желудочно-кишечный тракт, факторы риска, критерии и методы диагностики

## **RISK FACTORS OF DIGESTIVE SYSTEM DISEASES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

**Voytenkova O.V., Legonkova T.I., Stepina T.G., Prohorova G.M., Shtykova O.N.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* frequency of allergic diseases in children has been increased in the recent years. Chronic diseases of the digestive system are widespread in children. Digestive system pathology in children with bronchial asthma is the most frequent extrapulmonary visceral pathology. Concomitant gastroenterological pathology has an oligosymptomatic clinical course and bronchial asthma symptoms mask digestive system pathology. Although the criteria and diagnostic methods of digestive system pathology in children with bronchial asthma have not been developed yet for practical health care. The aim of the study was to analyze the frequency and character of digestive system pathology in children with bronchial asthma, to estimate the risk factors of digestive system diseases. The study involved 187 children. All children were divided into two groups. The main group involved children with bronchial asthma (n=107). The control group involved children without digestive system pathology and allergic diseases (n=80). The methods of study used were anamnestic, functional, laboratorial and instrumental. A

high frequency of digestive system pathology was proved (98%) and possible risk factors were established in the study. Chronic Hp-associated gastritis and gastroduodenitis were prevalent in the structure of the gastrointestinal pathology (60.5%). Direct correlation of frequency and Hp-infected degree with the severity of bronchial asthma was determined ( $r=0.38$ ;  $p<0.05$ ). A high frequency of coincidence of the Hp-infected was revealed by histomorphological and serological methods (immune enzyme assay with determination of antihelicobacter antibodies – 94%). Morphofunctional peculiarities of digestive system pathology in children with bronchial asthma were esophageal, gastric and duodenum mucosa lesions. A high frequency of motor function disorders such as duodenogastric (41.1%), gastroesophageal (20.6%) refluxes; cardiochaliasia and pyloric incompetence; gastric hyperacidity (77.6%) was established. The disorders were probably due to the pathogenetic mechanism in bronchial asthma development or conducted therapy.

*Key words:* bronchial asthma, children, digestive system, risk factors, criteria and diagnostic's methods

## Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем в педиатрии как у нас в стране, так и во всём мире является рост числа аллергических заболеваний. Это явление связано с влиянием различных факторов: неблагоприятным состоянием экологии; повышенным потреблением высокоаллергенных продуктов, консервантов населением, особенно матерью во время беременности и кормления грудью; ростом патологии ЖКТ у детей; необоснованным и нерациональным применением лекарственных препаратов, среди которых особое значение имеют антибиотики. Среди аллергических заболеваний у детей высокий удельный вес занимает бронхиальная астма (БА), в связи с чем, проблема её профилактики, диагностики и лечения приобретает первостепенное значение [1, 3, 4, 6]. Следует отметить, что аллергический процесс у ребёнка с атопией не ограничивается только проявлениями со стороны органов дыхания, а часто выливается в так называемый, «атопический марш» [3, 5, 9]. В настоящее время все большее внимание уделяется сочетанной патологии различной локализации, в том числе и в педиатрии. Одним из наиболее часто встречающихся вариантов является сочетание поражений бронхолегочной и пищеварительной систем. Для профилактики развития заболеваний ЖКТ необходимо выявить факторы риска, способствующие возникновению гастроэнтерологических заболеваний у детей с БА. В связи с этим, большой интерес представляет изучение частоты и взаимовлияния патологии бронхолегочной и пищеварительной систем.

Целью исследования явилось изучение распространенности и клинико-функциональных особенностей патологии пищеварительной системы у детей и подростков с бронхиальной астмой в целях выявления факторов риска, способствующих возникновению гастроэнтерологических заболеваний для повышения эффективности профилактики, диагностики и лечения сочетанной патологии.

## Методика

Под наблюдением находились 187 детей в возрасте от 7 до 18 лет. Основную группу составили 107 детей, страдающих БА, группу сравнения – 80 детей без БА с патологией желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, хроническая гастродуоденит, функциональная диспепсия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки. В обеих группах преобладали дети старшего школьного возраста (12-18 лет).

Диагноз бронхиальной астмы был выставлен на основании данных анамнеза, клинической симптоматики, исследования функциональных показателей дыхания. У большинства обследованных пациентов была диагностирована бронхиальная астма легкой степени тяжести – 68,2%, достоверно реже ( $p<0,05$ ) среднетяжелая (21,5%) и тяжелая форма (10,3%).

По периоду заболевания при госпитализации дети распределились следующим образом: в стадии клинической ремиссии БА находилось 75 (70 %) детей, в стадии обострения – 32 (30%) ребенка. В период обострения пациенты получали симптоматическую терапию. В период ремиссии в зависимости от степени тяжести БА дети находились на базисной противовоспалительной терапии. Длительность течения БА у обследованных детей составляла от 1 до 13 лет.

Использовались следующие методы исследования: анализ анамнестических данных, включавших наследственную отягощенность по аллергопатологии и по гастродуоденальной патологии, наличие и характер их проявлений (метод анкетирования и распрос); общеклиническую оценку состояния здоровья проводили по общепринятому протоколу исследования детей с аллерго- и гастропатологией; рутинная лабораторная диагностика включала общий анализ крови, общий

анализ мочи, соскоб на энтеробиоз, копрологическое исследование кала, биохимический анализ крови по показаниям.

Инструментальные методы исследования включали: фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, УЗИ паренхиматозных органов, интрагастральную рН-метрию.

Диагностика *H. pylori* проводилась по результатам гистоморфологического исследования, бактериоскопически (с окраской по методу Гимзы). Скрининг-диагностика *Hp* – инфицированности, глистной и паразитарной инвазии – по результатам исследования сывороточной антигенемии методом ИФА.

Аллергообследование включало кожные скарификационные пробы со стандартными водными экстрактами аллергенов домашней пыли, шерсти животных, пыльцы растений, пищевыми, грибковыми аллергенами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением стандартного пакета программ STATISTICA 6 (StatSoft, США), Microsoft Excel 2007, с расчетом средней величины исследуемых показателей ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ), стандартного отклонения ( $\sigma$ ), медианы ( $Me$ ), моды ( $Mo$ ). Для статистической оценки уровня достоверности ( $p$ ) различий значений параметров в группах в работе использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Определение тесноты корреляционной взаимосвязи между результатами исследований проводилось по расчету линейного коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ), критерия Манна-Уитни ( $U$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

При изучении факторов риска установлено, что у детей с бронхиальной астмой большую роль в патогенезе заболевания играет отягощенная наследственность, как по аллергии, так и по заболеваниям гастродуоденальной зоны, особенно при их сочетании по материнской и отцовской линии.

Особое значение в формировании атопии придается неблагоприятному течению антенатального периода. По данным акушерского анамнеза, в основной группе только у 12 (11,2%) матерей, а в группе сравнения – у 18 (22,5%) беременность протекала физиологически. При патологическом течении беременности и родов, как в основной группе, так и в группе сравнения преобладали: гестозы (39% и 42%, соответственно), угроза прерывания беременности (24,2% и 27,4%, соответственно) и родоразрешение путем кесарева сечения (10,5% и 12,9%, соответственно). Кроме того, у матерей во время беременности и кормления грудью, часто отмечались те или иные проявления аллергии, которые коррелировали с частотой атопии в виде поражения кожи у детей раннего возраста и более ранней манифестации обструктивного синдрома [4].

Известно, что функциональные возможности ЖКТ детей первого года жизни адаптированы исключительно для видовоспецифичного, аутолитического питания грудным молоком. Перевод ребёнка на смешанное или искусственное вскармливание увеличивает риск проникновения в организм больших количеств чужеродных белков и формирования сенсibilизации, прежде всего, к белкам коровьего молока с развитием наиболее тяжелых форм аллергии [2, 4, 7].

При анализе характера вскармливания детей в грудном возрасте выявлено, что дети основной группы достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) переводились на искусственное вскармливание и только 7,5% из них в первые 12 мес. жизни находились на естественном вскармливании. Искусственное вскармливание с рождения получали 29% детей, раннее искусственное (до 3 мес.) – 39,3%.

Большую роль в формировании БА и сопутствующей патологии играют перенесенные в раннем возрасте заболевания до манифестации БА. У детей, больных БА в анамнезе часто отмечались острые диареи, трактовавшиеся как острые кишечные инфекции, причем, бактериальный возбудитель обнаруживался редко. Острая диарея у детей могла быть клиническим проявлением дисбиоза кишечника на фоне аллергического дерматита, интестинальным проявлением пищевой аллергии. Доказательством служит четкая связь обострений кожных проявлений и диарейного синдрома с приемом причинно-значимого аллергена. Частые респираторные заболевания, расцененные как ОРВИ, отмечены уже на первом году жизни (26,2%), в это же время появлялись первые проявления обструктивного синдрома (17,8%). Можно предположить, что этот симптомокомплекс был полиорганным проявлением аллергии, протекавшей в виде обострения кожного процесса и гастроинтестинальных проявлений. Триггером обострения БА являлся причинно-значимый аллергенный или неаллергенный фактор. Ухудшение состояния было связано

с физической нагрузкой, респираторной инфекцией, психоэмоциональным стрессом, изменением метеоусловий, погрешностями в питании.

Состояние пищеварительной системы у больных БА оценивали комплексно, с использованием клинических, функциональных и морфологических методов, во взаимосвязи с течением бронхиальной астмы (тяжестью заболевания, принимаемой стероидной терапией, характером сенсibilизации организма). Выяснено, что выраженность клинических гастроэнтерологических проявлений, функциональных и морфологических изменений пищеварительной системы зависит от степени тяжести БА и длительности базисной противовоспалительной терапии ИКГ. Выявлено длительное сохранение триггерной роли пищевых аллергенов.

У всех больных БА проведен сбор анамнеза для выявления симптомов поражения органов пищеварения с использованием разработанных анкет. О наличии возможных общих факторов риска и патогенетических механизмов развития патологического процесса в пищеварительной и дыхательной системах говорит и тот факт, что у 15,8% обследованных больных гастроэнтерологическая симптоматика предшествовала развитию БА; в 17,7% случаев совпадало время начала респираторных и эзофагогастроуденальных клинических проявлений. Часто больными отмечалось усиление диспепсических симптомов во время обострений БА (55,8%).

Данные анамнеза и анализ клинической картины в исследуемых группах показал, что больные, страдающие БА, как правило, не акцентируют внимание на гастроэнтерологических проблемах, не имеющих, на их взгляд, отношение к БА, что совпадает с мнением ряда исследователей [1, 2] о преимущественно малосимптомном течении патологии органов пищеварения при БА.

Наиболее распространенными были три основных синдрома: болевой, желудочной и кишечной диспепсии. При анализе характера жалоб выявлено, что в клинической картине превалировал рецидивирующий болевой синдром (у 79,4%). В большинстве случаев боли в животе были кратковременными (72,9%) ноющего или колющего характера с преимущественной локализацией в эпигастрии (33,6%), без четкой связи с приемом пищи (42,3%). Частота появления болей в зависимости от приема пищи представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота появления болей в животе по отношению к приему пищи

Время	Группы	Основная		Группа сравнения	
		n	%	n	%
	До еды	30	35,3	32	41,6
	Во время еды	2	2,4	3	3,9
	После еды	11	12,9	9	11,7
	До и после еды	6	7,1	3	3,9
	Не связаны с приемом пищи	36	42,3	30	38,9
	Всего	85	100	77	100

Причем, интенсивность боли в большинстве случаев была слабая и умеренная. На выраженный характер боли указывали 9,3% больных. Следует отметить, что с нарастанием тяжести БА достоверно ( $p \leq 0,05$ ) увеличивалось число пациентов с выраженным болевым абдоминальным синдромом, потребовавшим обращения к гастроэнтерологу.

Диспепсические расстройства имели место у 76 (71%) детей с БА и у 56 (70%) в группе сравнения. Наиболее частой жалобой в группе детей с БА была изжога (42,1%). Реже отмечались тошнота и отрыжка – 36,4% и 30,8% соответственно. В группе сравнения из диспепсических расстройств также преобладала изжога 41,3%. Согласно современным представлениям изжога, как правило, свидетельствует о забросе желудочного содержимого в пищевод и является основным клиническим проявлением гастроэзофагеального рефлюкса. Следует отметить, что диспепсические явления нарастали с утяжелением БА и достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ) встречались при тяжелой степени БА.

При пальпации органов брюшной полости у всех детей отмечалась болезненность различной локализации. Доминирующей локализацией боли при пальпации являлась эпигастральная область в обеих исследуемых группах (табл. 2).

Синдром кишечной диспепсии имел место у 33 (30,8%) детей основной группы и 17 (21,3%) – группы сравнения и характеризовался дисфункциями кишечника, чаще в виде запоров.

Таблица 2. Локализация болей при пальпации органов брюшной полости у обследованных детей

Локализация	Основная		Группа сравнения	
	п	%	п	%
Эпигастрий	36	42,3	30	38,9
Правое подреберье	13	15,3	12	15,6
Левое подреберье	9	10,6	8	10,4
Мезогастрий	6	7,1	7	9,1
Правая подвздошная область	5	5,9	3	3,9
Без четкой локализации	16	18,8	17	22,1
Всего	85	100	77	100

Эндоскопические изменения слизистой оболочки пищеварительного тракта, выявленные у детей с БА, в большинстве случаев носили поверхностный характер (51,4%), реже эрозивный (33,3%) или язвенный (7,8%). У 23 (6,5%) больных имелось сочетанное поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с рефлюкс-эзофагитом. Дуоденогастральный гастроэзофагеальный рефлюксы относятся к повреждающим агентам СОЖ. Известно, что ключевым моментом рефлюксной теории является понятие об обратной диффузии ионов водорода, возникающей под действием дестабилизаторов защитного барьера СОЖ (например, желчи) и вызывающей его прорыв с последующим цитолизом, атрофией и метаплазией желудочного эпителия [8]. Если указанные изменения протекают на фоне сниженного кровотока, то при наличии в желудке даже небольших количеств дестабилизаторов слизистого барьера (например, желчных кислот) происходит обратное возрастание диффузии ионов водорода, сопровождающееся тяжелыми повреждениями покровно-эпителиального пласта, приводящее к развитию эрозии, язв. В группе сравнения достоверно ( $p=0,03$ ) преобладал поверхностный характер изменений (85,1%), реже по сравнению с основной группой диагностировано эрозивное поражение (8,8%) ( $p \leq 0,05$ ). Язвенные дефекты в группе сравнения обнаружены у 4 (5%) из 80 детей. Нарушения моторики в виде гастроэзофагеального рефлюкса диагностированы у 22 (20,6%) детей, дуоденогастрального рефлюкса – у 44 (41,1%), недостаточность кардии и привратника выявлено у 22 (20,6%) и у 40 (37,4%) детей основной группы, соответственно.

Характер эндоскопической картины слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки у большинства обследованных пациентов с БА был однотипен. В большинстве случаев имела место гиперемия слизистой, полнокровие диффузного (преимущественно) или очагового характера, то есть изменения, свидетельствующие о преимущественно воспалительном характере поражения. Редко наряду с гиперемией отмечались очаги атрофии слизистой оболочки. Среди детей, страдающих тяжелой БА, поступающих в периоде обострения, достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ) выявлялись гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь (20,6%), эрозивные (33,3%) и язвенные изменения (7,8%) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. К эндоскопическим особенностям патологии ГДЗ у детей с БА, можно отнести и наличие высокой частоты нодулярных образований СО, особенно в антральном отделе желудка (41,2%), что совпадает с литературными данными. Изменения в виде лимфоидных образований в СОЖ по их мнению отражают напряженность местного иммунитета при БА. Мазурин А.В. и др. отмечали, что для стадии обострения ХГ и ХГД у больных с аллергическими заболеваниями характерны преимущественно гипертрофические формы поражения, а в стадии неполной ремиссии выявлялись в основном поверхностные изменения СО желудка и двенадцатиперстной кишки.

Гистоморфологическое исследование биопсийного материала позволило детализировать изменения гастродуоденальной зоны. Наличие атрофии слизистой оболочки выявлено у 16 (21%) обследованных детей с БА и у 7 (15%) – группы сравнения, что совпало с данными эндоскопии. В обеих группах детей чаще диагностирована слабая (68,7% и 57,1%, соответственно) или средняя (25%, 42,9%, соответственно) степень атрофии. Выраженная атрофия встречалась только у больных основной группы в 6,3% случаев, полученные различия показателей в исследуемых группах статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Отмечены различия по степени активности. Так, у детей основной группы в большинстве случаев выявлялась средняя (47,4%) или слабая степень активности (40,8%) против 23,4% ( $p < 0,05$ ) и 53,2% ( $p \geq 0,05$ ) случаев в группе сравнения, в тоже время в группе сравнения почти в два раза чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалась сильная степень активности (17%) в сравнении с основной группой (9,2%).

При анализе зависимости выраженности атрофических изменений СОЖ от длительности БА, установлено, что с увеличением длительности заболевания выраженность атрофических изменений в слизистой оболочки желудка нарастает. Тяжелые атрофические изменения слизистой

оболочки не были характерны для больных БА, однако частота их и выраженность атрофии нарастали с утяжелением и увеличением продолжительности БА.

Изучена частота ХГ, ассоциированного с хеликобактериозом, у детей с БА. Выявлено, что из 76 случаев диагностированного ХГ и/или ХГД в 46 (60,5%) он был Нр – ассоциированным. При функциональной диспепсии Нр – инфицирование выявлено в 6 случаях. Полученные результаты совпадают с данными других исследователей [5, 7, 10], в которых указывается, что поражение ГДЗ при всех клинических формах атопии характеризуется высокой частотой ассоциированности с Нр. (табл. 3).

Таблица 3. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* детей с БА в зависимости от возраста методом ИФА/по данным гистоморфологического исследования

Возраст НР	7-11 лет		12-14лет		15-17лет	
	п	%	п	%	п	%
НР(+)	11/11	37,9/37,9	22/24	57,9/63,2	16/17	40/42,5
НР(-)	18/18	62,1/62,1	16/14	42,1/36,8	24/23	60/57,5
Всего	29/29	100/100	38/38	100/100	40/40	100/100

Наибольшая частота обсеменения *H.pylori* как по данным ИФА, так и по данным гистоморфологического исследования, выявлена у детей с БА в возрастной группе 12-14 лет (73,1%) и 15-17 лет (68,2%), что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в возрастной группе 7-11 лет. Возможно, это связано как с возрастными особенностями секрето- и кислотообразующей функциями желудка, так и длительностью течения БА и сопутствующей патологии ЖКТ. Аналогичная возрастная закономерность выявлена и в группе сравнения (табл. 4).

Таблица 4. Частота инфицированности *Helicobacter pylori* детей в зависимости от возраста (группа сравнения) методом ИФА, по данным гистоморфологического исследования

Возраст НР	7-11 лет		12-14лет		15-17лет	
	п	%	п	%	п	%
НР(+)	13/13	40,6/40,6	19/17	73/65,3	15/14	68,2/63,6
НР(-)	19/19	59,4/59,4	7/9	26,9/34,6	7/8	31,8/36,4
Всего	32/32	100/100	26/26	100/100	22/22	100/100

Достоверно чаще определялась сильная степень обсеменённости Нр (85,7%) у детей с тяжелой БА ( $p < 0,05$ ). Слабая степень обсеменённости у детей с тяжелой БА вообще отсутствовала, со средней тяжестью астмы диагностирована в 18,2% и с легкой БА – в 38,2% случаев. Степень инфицированности детей Нр с легкой и средней степенью тяжести БА статистически не отличалась ( $p > 0,05$ ). В группах детей со средней и тяжелой степенью БА достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечалась сильная степень обсеменённости Нр. Выявлено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение степени Нр – инфицированности при наличии моторных нарушений ЖКТ. Причиной частой контаминации Нр СОЖ и ДПК при БА возможно являются ГК, которые вызывают снижение клеточного и гуморального иммунитета. Выявлена также зависимость степени Нр – инфицированности и степени тяжести БА. Чем тяжелее протекала БА, тем выше была степень обсеменённости СОЖ Нр ( $\tau = 0,33$ ), что возможно связано с особенностями и давностью основного заболевания и, соответственно, с длительностью базисной терапии. С другой стороны, нельзя исключить отягчающего влияния Нр – инфицирования на тяжесть и течение БА [2].

Большая роль в патогенезе патологии желудочно-кишечного тракта принадлежит дисфункции вегетативной нервной системы. Ведущей причиной дисфункции вегетативной нервной системы является постгипоксическое поражение высших центров регуляции центральной нервной системы, диэнцефальной области, лимбических образований. Вегетативные расстройства также могут быть следствием ранней и длительно текущей пищевой сенсibilизации. Признаки СВД с преобладанием ваготонии по данным клинико – функционального исследования были выявлены у 58% детей. При повышенной активности парасимпатического отдела ВНС характерными

следующими симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта: повышение тонуса пищевода и усиление его перистальтики, расслабление и зияние кардии, повышение тонуса и перистальтики желудка, расслабление привратника, повышение желудочной секреции, нарушение секреции слизи и изменением её свойств, нарушение периодической моторной деятельности кишечника. Полагают, что периодическая моторная деятельность тонкой кишки очищает пищеварительный тракт от оставшихся пищевых остатков и эндогенных субстанций, а также предотвращает распространение микрофлоры по тонкой кишке в оральном направлении. Нарушение моторной функции ЖКТ в виде гастроэзофагального и дуоденогастрального рефлюксов может способствовать формированию дисбиоза ЖКТ. Следствием гастроэзофагального рефлюкса и рефлюкс-эзофита является раздражение эфферентных окончаний блуждающего нерва, которыми так богата слизистая оболочка не только пищевода, но и бронхиального дерева, что в конечном итоге приводит к появлению первых приступов бронхиальной астмы вследствие рефлекторного увеличения реактивности дыхательных путей. Это положение подтверждается тем, что у многих больных бронхиальной астмой при введении соляной кислоты непосредственно в пищевод, исключая возможность аспирации, происходит достоверное увеличение гиперреактивности бронхов и, соответственно, ухудшение показателей функции внешнего дыхания. Наличие ночного гастроэзофагального рефлюкса может служить причиной утренних снижений показателей пикфлоуметрии и приступов БА у детей.

Выявленная высокая частота и закономерности развития патологии органов пищеварения у больных бронхиальной астмой диктует необходимость включения в стандарт обследования данных больных комплексного исследования состояния пищеварительной системы, включающего целенаправленное выявление гастроэнтерологических жалоб и анализ анамнестических данных, а при их наличии, проведение ЭФГДС с биопсией слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в целях уточнения морфологического диагноза, оценки наличия и степени Нр-обсеменения, выраженности и активности воспалительного процесса; а также проведение рН-метрии. К факторам, ухудшающим течение БА, можно отнести Нр – инфицирование. Скрининговым исследованием выявления Нр может служить проведение сывороточной антигенемии методом ИФА, в связи с высокой частотой совпадения результатов с гистоморфологическими данными. Данное исследование достоверно и при отрицательном результате позволяет отказаться от инвазивных методов исследования. При диагностировании различных моторных нарушений ЖКТ необходимо проведение лечения в соответствии со стандартами. При наличии у детей ночных приступов обструкции или утреннего снижения показателей пикфлоуметрии, которые могут быть, наряду с другими факторами, проявлением гастроэзофагального рефлюкса показано проведение суточного рН-мониторирования. При наличии в анамнезе ранней пищевой сенсibilизации, поражения кожи на момент обследования, наличия эозинофильного воспаления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также доказанной пищевой сенсibilизации диктует необходимость индивидуальной гипоаллергенной диеты.

## Заключение

Таким образом, в ходе исследования было выявлено, что у детей, страдающих БА, выявлена высокая частота сопутствующей гастроэнтерологической патологии (в 98% случаев). К факторам риска развития сочетанной патологии бронхолегочной и пищеварительной систем относятся: отягощенная наследственность по гастропатологии, ранний перевод на искусственное вскармливание, поливалентный характер сенсibilизации. Ведущими этиологическими факторами развития сопутствующей гастродуоденальной патологии являются: Нр – инфицирование, нарушение моторной функции, повышенное кислотообразование на фоне дисбаланса вегетативной нервной системы. Клинико-функциональными особенностями гастродуоденальной патологии у детей, страдающих БА, являются слабая выраженность болевого абдоминального синдрома, высокая частота диспептических жалоб, частое нарушение моторной функции ЖКТ и кислотообразующей функции желудка в виде гиперацидности, высокая частота сочетанного поражения различных отделов ЖКТ. Наиболее частыми эндоскопическими признаками хронического гастродуоденита у детей, страдающих БА, являются, наряду с диффузной гиперемией и отеком (47,7%), лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки в антральном отделе желудка (41,2%), эрозивное-язвенное поражение (41,1%), признаки умеренной атрофии (31,4%), частота и степень которых нарастает с увеличением длительности течения и тяжести БА. С учетом высокой частоты поражения пищеварительной системы у детей, страдающих БА, и малосимптомности ее проявлений необходимо включение в стандарт обследования детей, имеющих факторы риска развития и/или клинические проявления гастродуоденальной патологии, комплексного клинико-функционального обследования пищеварительной системы. Дети с БА, находившиеся на раннем искусственном вскармливании,

имеющие атопический статус, наследственную отягощенность по гастроудоденальной патологии, должны выделяться в группу риска по развитию сочетанной патологии бронхолегочной и пищеварительной систем. При наличии жалоб и/или клинических проявлений патологии пищеварительной системы они нуждаются в комплексном клинико-лабораторном и функциональном обследовании в целях ранней диагностики и своевременной коррекции выявленных нарушений. При наличии факторов риска развития сочетанной патологии, жалоб и клинических симптомов поражения пищеварительной системы, некупирующихся после коррекции режима питания и диеты, вегетативной и билиарной дисфункции, при положительных результатах скрининг-диагностики Нр – инфицирования дети подлежат госпитализации в гастро-энтерологическое отделение в целях комплексного лабораторно-инструментального исследования пищеварительной системы. Дети с тяжелой формой БА, длительно получающие ИГК независимо от наличия жалоб и клинических проявлений нуждаются в комплексном клинико-функциональном исследовании пищеварительной системы в условиях стационара в межприступном периоде.

## Литература

1. Ботьбот Ю.К., Каличевская М.В., Годяцкая Е.К. Влияние инфекции *Helicobacter pylori* на течение бронхиальной астмы у детей // Научные труды SWorld. – 2015. – Т.13, №4(41). – С. 19-24.
2. Вартапетова Е.Е., Гуськова Я.А., Соловьева А.Л., Филин В.А., Сафонов А.Б., Ушакова М.И. Семиотика поражений органов желудочно-кишечного тракта у детей, страдающих бронхиальной астмой // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т.10, №1. – С. 73-76.
3. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2012. – №3. – С. 76-82.
4. Геппе Н.А., Селиверстова Н.А., Малышев В.С., Машукова Н.Г., Колосова Н.Г. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, №22. – С. 1371-1374.
5. Каличевская М.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта // Здоровье ребенка. – 2014. – Т.52, №1. – С. 41-43.
6. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №1. – С. 15-24.
7. Кучер О.И., Галимова Е.С., Загидуллин Ш.З., Нуртдинова Г.М. Клинико-иммунологические характеристики поражений желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №4. – С. 44-46.
8. Кучер О.И., Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М. Влияние эрозивно-язвенных и воспалительных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и состояния гепатобилиарной зоны на течение бронхиальной астмы // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10. – С. 56-59.
9. Лаврова О.В., Дымарская Ю.Р. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности // Практическая пульмонология. – 2015. – №2. – С. 2-9.
10. Сосюра В.Х., Шершевская А.Я. *Helicobacter pylori* и бронхиальная астма у детей // Российский медицинский журнал. – 2012. – №4. – С. 28-29.

## Информация об авторах

*Войтенкова Ольга Валентиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Woi-olga@yandex.ru

*Легонькова Татьяна Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

*Степина Тамара Григорьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Stepinatamara@yandex.ru

*Прохорова Галина Михайловна* – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Kgm-smol@yandex.ru

*Штыкова Ольга Николаевна* – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Doctoros@mail.ru

УДК 618.4:312.1(470.332)

## АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РОЖДАЕМОСТИ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ЗА 2012-2015 гг. В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Алимova И.Л.<sup>1</sup>, Каландия М.Р.<sup>1</sup>, Стунжас О.С.<sup>2</sup>, Горбатюк И.Б.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Департамент Смоленской области по здравоохранению, Россия, 214018, Смоленск, ул. Ленина, 1

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Перинатальный центр», Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 47

**Резюме:** целью исследования явился анализ динамики показателей рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012-2015 гг. в Смоленской области. Изучены официальные статистические данные формы №32 и А05, первичная документация (карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных). Установлено, что показатели рождаемости (10,5-10,8‰) в регионе остаются на стабильном уровне. Количество преждевременных родов и рождения детей с экстремально низкой массой тела в динамике за 4 года снизились. Основное количество недоношенных детей (64,1-68,9%) родилось в учреждениях III уровня оказания медицинской помощи новорожденным. Показатель перинатальной смертности снизился в основном за счет снижения ранней неонатальной смертности (в 1,86 раза). Доля мертворождаемости в структуре перинатальных потерь остается стабильно высокой и колеблется на уровне 60,4-64,7%. В структуре причин смерти доношенных детей доминируют врожденные аномалии и бактериальный сепсис новорожденного, а у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела на первом месте стоят внутрижелудочковые кровоизлияния, далее следуют сепсис и дыхательные расстройства. Выживаемость детей с экстремально низкой массой тела увеличилась с 59% до 82,3%. Заключение: необходимо продолжить на региональном уровне медико-организационные мероприятия, направленные на предупреждение перинатальной заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** новорожденные, экстремально низкая масса тела при рождении, выживаемость, смертность

## ANALYSIS OF FERTILITY, PRETERM BIRTH AND PERINATAL OUTCOMES IN 2012-2015 IN THE SMOLENSK REGION

Alimova I.L.<sup>1</sup>, Kalandia M.R.<sup>1</sup>, Stunzhas O.S.<sup>2</sup>, Gorbatyuk I.B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Department of Health of Smolensk region, Russia, 214018, Smolensk, Lenin St., 1

<sup>3</sup>Perinatal Center, Russia, 214019, Smolensk, Kirov St., 47

**Summary:** the aim of the study was to analyze the dynamics of fertility, preterm birth and perinatal outcomes for the 2012-2015 in the Smolensk region. We studied the official statistic N32 and A05 forms, the primary documentation (pregnancy maps, birth histories, histories of newborns). We established that fertility (10.5-10.8‰) in the region remains at a stable level. The number of premature births and children born with extremely low birth weight in the dynamics decreased within the last 4 years. The greatest amount of preterm infants (64.1-68.9%) was born in Level III institutions providing medical care for newborns. Perinatal mortality has decreased mainly due to the reduction of early neonatal mortality. The proportion of stillbirths in the structure of perinatal losses remains high and hovers around 60.4-64.7%. In the structure of the causes of deaths of term infants congenital abnormalities and bacterial sepsis of newborns dominate. The main cause of death of premature infants with extremely low birth weight is intraventricular hemorrhage, followed by sepsis, and respiratory disorders. The survival rate of children with extremely low body weight has increased from 59.0% to 82.3%. Thus, it is necessary to continue the regional medical and organizational measures aimed at the prevention of perinatal morbidity and mortality.

**Key words:** newborns, very low birth weight and extremely low birth weight, survival, mortality

## Введение

В последние годы в нашей стране произошел существенный прогресс в области перинатальной медицины: создана региональная модель трехуровневой перинатальной помощи, снизилась смертность детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, наметилась тенденция к повышению качества здоровья недоношенных детей [1]. Вместе с тем оценка и совершенствование эффективности помощи новорожденным детям на региональном уровне продолжают оставаться актуальными задачами, прежде всего, для обоснованной разработки и планирования комплекса мероприятий, направленных на сохранение жизни и здоровья каждого родившегося ребенка.

Целью исследования явился анализ динамики показателей рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012-2015 гг. в Смоленской области.

## Методика

Изучены официальные статистические данные за 2012- 2015 гг. формы №32 Федеральной службы государственной статистики «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» родовспомогательных учреждений Смоленской области и формы А-05 Росстата, относящихся к мертворождению и ранней неонатальной смертности. Проведен выборочный анализ первичной документации (карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных) ОГБУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленска. Для анализа показателей рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов в качестве стартового был определен 2012 г., т.к. с 1 апреля 2012 г. Российская Федерация перешла на принятые международным сообществом критерии определения живорождения [7].

## Результаты исследования и их обсуждение

За последние 4 года в Смоленской области показатели рождаемости остаются на стабильном уровне, хотя и ниже среднероссийского, и отражают общие тенденции рождаемости, характерные для демографической ситуации России (рис. 1) [3]. Однако следует учитывать по-прежнему высокую смертность и отрицательный естественный прирост населения, наблюдаемый в Смоленской области до настоящего времени.

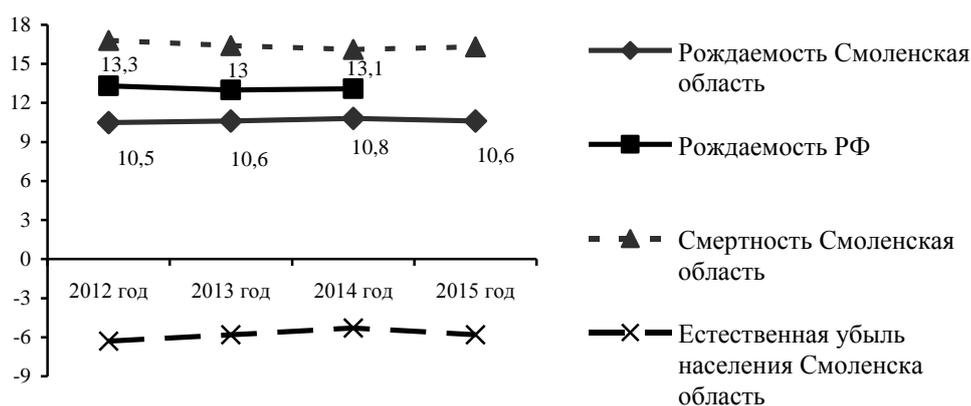


Рис. 1. Демографические показатели (на 1 000 населения)

Процент преждевременных родов в Смоленской области в динамике за 4 года снизился и составил в 2015 г. 4,56%, приближаясь к показателю преждевременных родов в целом по России (рис. 2). Среди родившихся недоношенных детей большую часть составили новорожденные с гестационным возрастом от 32-й до 37-й недели и массой тела от 1500 до 2499 г. (рис. 3). Вместе с тем, объектом особенно пристального внимания являются дети, родившиеся недоношенными с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), поскольку они составляют группу высокого риска по смертности, заболеваемости и формированию инвалидности [2, 8]. В Смоленской области новорожденные с ЭНМТ составляют стабильно менее 0,5% всех живорожденных, в динамике по

годам их количество уменьшается, составляя соответственно 0,57%; 0,42%; 0,41% и 0,33%. Среди недоношенных количество детей с ЭНМТ не превышает 10%, оставаясь стабильным на протяжении последних 3-х лет (7,45%; 7,65% и 7,40%). Подобные данные приводятся в публикациях по другим регионам России [5, 6].

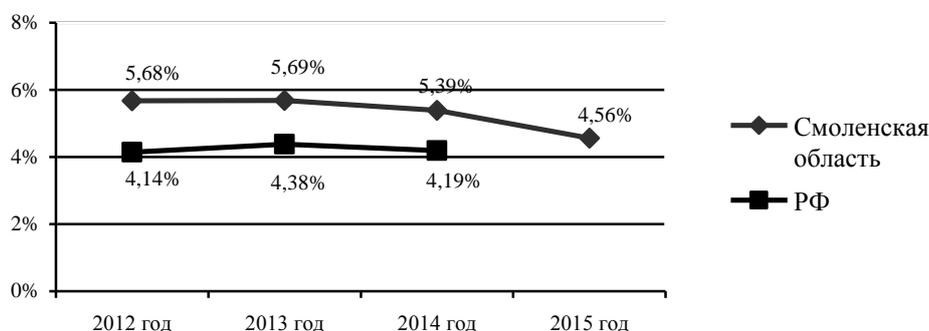


Рис. 2. Показатели преждевременных родов (%)

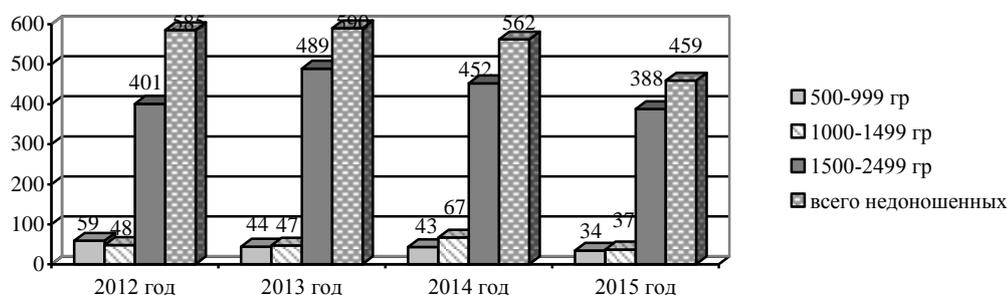


Рис. 3. Динамика числа родившихся недоношенных детей в Смоленской области

Основное количество недоношенных детей (64,1-68,9%) родилось в учреждениях III уровня оказания медицинской помощи новорожденным, к которым на территории Смоленской области относятся ОГБУЗ «Перинатальный центр» и ОГБУЗ «Клиническая больница №1, перинатальный центр», имеющие в своем составе отделения реанимации и интенсивной терапии (рис. 4).

В 2015 г. из 34 новорожденных с ЭНМТ 33 родились в ОГБУЗ «Перинатальный центр», имеющим наибольший опыт выхаживания данного контингента детей. Анализ состояния системы оказания акушерско-гинекологической и неонатологической помощи свидетельствует о том, что в субъектах Российской Федерации с низким уровнем младенческой смертности большинство преждевременных родов (до 90%) происходит в акушерских стационарах III уровня [1].

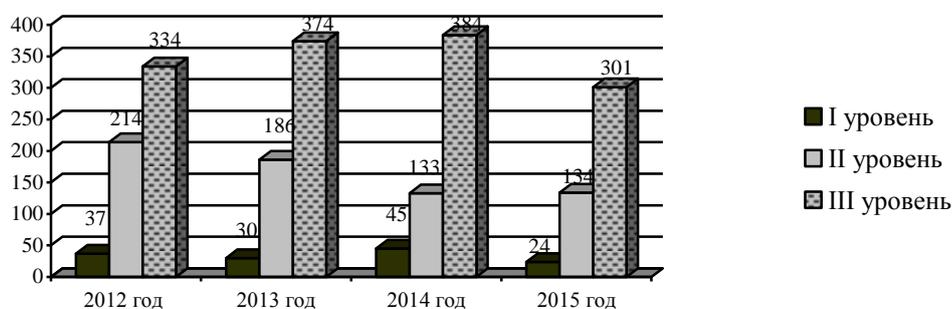


Рис. 4. Распределение недоношенных детей по уровням учреждений родовспоможения на территории Смоленской области

Наиболее важным показателем перинатального здоровья является уровень и структура перинатальной смертности, которая в то же время характеризует качество акушерской и неонатальной помощи [4]. В 2012 г. перинатальная смертность в Смоленской области составила 14,06‰ и в 1,5 раза превысила среднероссийский показатель (рис. 5). Высокие показатели перинатальной смертности в 2012 г. в сравнении с 2011 г., когда показатель перинатальной смертности составил 7,2‰, связаны, в первую очередь, с переходом на новые критерии регистрации живорождения и мертворождения, предусматривающие статистический учет детей, родившихся с массой тела от 500 до 1000 г. с первой минуты жизни. В 2014 г. анализируемые показатели по Смоленской области снизились и практически не отличались от среднероссийских. Следует отметить, что показатель перинатальной смертности снизился в основном за счет снижения ранней неонатальной смертности (в 1,86 раза), что также обусловило положительную динамику и младенческой смертности в области (с 9,6 до 7,7‰ за те же годы). При снижении мертворождаемости (в 1,37 раза) доля её в структуре перинатальных потерь остается стабильно высокой и колеблется в Смоленской области на уровне 60,4%-64,7%, что также характерно в целом и по РФ. Таким образом, в настоящее время одной из задач перинатальной медицины региона является снижение мертворождаемости за счет совершенствование деятельности акушерской службы.

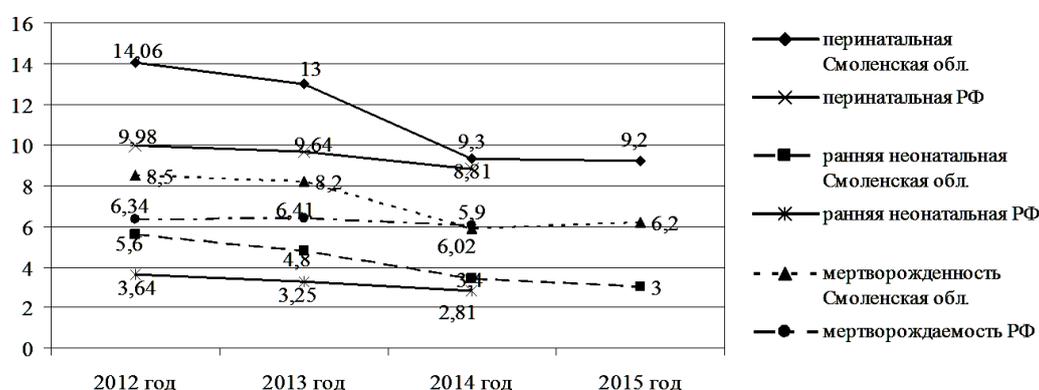


Рис.5. Показатели и структура перинатальной смертности

В структуре неонатальной смертности ранняя неонатальная смертность доминирует и составляет по анализируемым годам от 71,7% до 68,8%, примерно в одинаковом соотношении как у доношенных, так и у недоношенных детей, которые обоснованно преобладают среди умерших (68,3-59,0%).

Сравнительный анализ причин смерти как доношенных, так и недоношенных новорожденных в родовспомогательных учреждениях выявил различия структуры показателей в Смоленской области и в целом по России. Согласно приведенным данным в таблице 1, в РФ среди причин смерти доношенных детей преобладают врожденные аномалии, на втором месте – респираторные расстройства, в основном за счет врожденной пневмонии, на третьем – внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении, затем следуют инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода, включая бактериальный сепсис новорожденного. В Смоленской области среди доношенных детей по данным 2014 г. на первое место в структуре причин смерти также вышли врожденные пороки развития, среди которых пороки развития желудочно-кишечного тракта наблюдались в 3 случаях, сердечно-сосудистой системы – 2, почек – 1, также у 1 новорожденного был выявлен синдром Эдвардса и у 1 – множественные аномалии развития. Все пороки развития были не совместимы с жизнью. Прерывание по медицинским показаниям не проведено в более ранние сроки, т.к. в 2-х случаях они были диагностированы только на III скрининге, а в остальных случаях только после рождения ребенка, что указывает на необходимость более эффективного выявления аномалий развития плода на ранних сроках беременности. Следует отметить, что целенаправленное развитие в области комплекса мероприятий по пренатальной диагностике с проведением при наличии показаний перинатальных консилиумов и элиминации плодов, имеющих несовместимые с жизнью аномалии, способствовали снижению смертности от врожденных аномалий развития среди родившихся доношенными в 2015 г. более чем в 2 раза (0,31). Второе место в структуре причин смерти доношенных детей занимает бактериальный сепсис новорожденного, данный показатель превысил аналогичный по России в 10 раз. Определенную роль в развитии неонатального сепсиса играют инфекционные заболевания матери, а также воспалительные поражения плаценты. Вместе с тем,

необходим глубокий всесторонний анализ каждого случая смерти новорожденного от бактериального сепсиса для выяснения причин развития, отработки технологий взаимодействия между лечебно-профилактическими учреждениями, оказывающими перинатальную медицинскую помощь на региональном уровне, и оценки возможностей снижения перинатальных потерь от данного заболевания.

Таблица 1. Смертность доношенных новорожденных в родовспомогательных учреждениях по причинам смерти (показатели 2014 г.)

Показатели на 1 000 родившихся живыми	РФ	Смоленская область
Всего	0,83	1,31
Врожденные аномалии	0,25	0,81
Респираторные нарушения	0,23	0,10
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	0,13	-
Инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода, из них:	0,11	0,30
бактериальный сепсис новорожденного	0,03	0,30

Сведения о выживаемости и состоянии здоровья детей с ЭНМТ в значительной мере позволяют оценить эффективность усилий, прилагаемых медицинскими работниками по выхаживанию данной категории детей [1, 6].

Согласно данным официальной статистики, в РФ среди причин смерти детей первой недели жизни, родившихся с массой тела 500-999 г., преобладают дыхательные расстройства, на втором месте – внутрижелудочковые кровоизлияния, на третьем - инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода, включая бактериальный сепсис новорожденного, затем следуют внутриутробная гипоксия, асфиксия при рождении и врожденные аномалии, деформации, хромосомные нарушения (табл. 2).

Таблица 2. Заболеваемость и смертность новорожденных в возрасте 0-6 дней, родившихся с массой тела 500-999 г. (показатели 2014 г.)

Показатели на 1 000 родившихся живыми	РФ	Смоленская область
Дыхательные расстройства	77,7	23,2
Внутрижелудочковые кровоизлияния	39,8	139,5
Инфекционные заболевания, специфичные для перинатального периода, из них:	36,6	93,0
бактериальный сепсис новорожденного	11,7	93,0
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах	27,2	-
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	10,1	-

В структуре ранней неонатальной смертности в Смоленской области у недоношенных детей с ЭНМТ на первом месте стоят внутрижелудочковые кровоизлияния, на втором - сепсис, третье занимают дыхательные расстройства. В 2014 г. не наблюдалось случаев смерти детей с ЭНМТ от внутриутробной гипоксии, асфиксии при рождении, а также от врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений. За анализируемые 4 года структура ранней неонатальной смертности среди недоношенных детей с ЭНМТ принципиально не изменилась, хотя следует отметить значительное снижение смертности от дыхательных расстройств. Вместе с тем высокая частота внутрижелудочковых кровоизлияний диктует необходимость дальнейшего совершенствования первичной реанимационной помощи новорожденным с ЭНМТ, методов респираторной поддержки, инфузионной терапии, а также оснащения отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных современным оборудованием, позволяющим проводить адекватную и эффективную терапию. Вопрос также как у доношенных новорожденных вызывает частота бактериального сепсиса, как основной причины ранней неонатальной смертности. В данной ситуации необходимо проведение тщательного и подробного анализа всех наблюдений ранней неонатальной смертности от бактериального сепсиса новорожденных с ЭНМТ на основе клинических данных и результатов патологоанатомических аутопсий.

В целом благодаря использованию современных высокотехнологичных методов, совместным усилиям акушеров, реаниматологов, неонатологов смертность новорожденных с ЭНМТ уменьшилась, соответственно увеличился и процент выживаемости данного контингента детей (рис. 6).

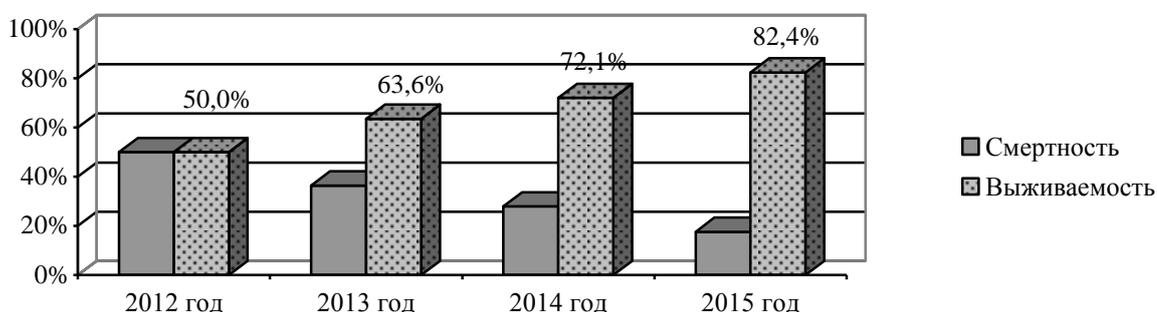


Рис.6. Динамика выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении в Смоленской области

## Заключение

Таким образом, результаты проведенного анализа рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов свидетельствуют, что в Смоленской области улучшилось качество оказания помощи на этапе ведения беременности и родов, помощи новорожденным в раннем неонатальном периоде, повысился уровень выхаживания детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Для дальнейшего повышения эффективности медико-организационных мероприятий, направленных на предупреждение перинатальной заболеваемости и смертности необходимо улучшение качества пренатальной диагностики врожденных аномалий развития, предупреждение внутриутробной инфекции, невынашивания беременности и дефектов оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным детям.

## Литература

1. Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. Перинатальная медицина: от теории к практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58, №5. – С. 4-7
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т.23, №1. – С. 35-41
3. Демографический ежегодник России. 2015: Стат. сб. Росстат. – М., 2015. – 263 с.
4. Неонатология. Национальное руководство / Под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник. – М., 2015. – 167 с.
6. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22-27 недель / Под ред. Д.О. Иванова, Д.Н. Суркова. – СПб: Информнавигатор, 2013– 131 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. №1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи».
8. Сухих Г.Т., Байбарина Е.Н., Шувалова М.П., Письменская Т.В. Российские тенденции снижения перинатальных потерь с учетом перехода на международные критерии рождения детей. Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 79-85.

**Информация об авторах**

*Алимова Ирина Леонидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

*Каландия Мака Резоевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maka.kalandia@mail.ru

*Стунжас Ольга Сергеевна* – кандидат медицинских наук, начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: stunzhas@rambler.ru

*Горбатюк Инга Борисовна* – врач неонатолог ОГБУЗ «Перинатальный центр», аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pando4kakiss@yandex.ru

УДК 616.24

## ВЫЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ОБЩЕСОМАТИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

© Пунин А.А.<sup>1</sup>, Гусева И.И.<sup>1</sup>, Короткова Е.А.<sup>1</sup>, Пунин Д.А.<sup>1</sup>, Гуляева С.А.<sup>2</sup>,  
Пикалова О.С.<sup>2</sup>, Хоруженко О.М.<sup>2</sup>, Стрелков А.Н.<sup>3</sup>, Сахаритова Е.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40

<sup>3</sup>Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер, Россия, 214018, Смоленск,  
ул. Коммунальная, 10

*Резюме:* целью исследования явился анализ случаев госпитализации больных туберкулезом в терапевтические отделения для совершенствования механизма противоэпидемических и профилактических мероприятий. Нами были проанализированы 147 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в отделениях ОГБУЗ Городская Клиническая больница №1 города Смоленска в период с 2012 по 2015 гг., у которых в ходе обследования был заподозрен и в дальнейшем подтвержден туберкулез различных локализаций. При обработке данных учитывались возраст, пол, клинические формы туберкулеза, данные о бактериовыделении, сопутствующая патология и исход заболевания. Среди легочных форм преобладали инфильтративный и диссеминированный туберкулез, а также туберкулезные плевриты. Среди внелегочных форм были выявлены туберкулезные менингоэнцефалиты, менингиты, туберкулезное поражение костей, туберкулезный сепсис. Отмечалась потеря 17% пациентов на этапах преемственности от соматического стационара до противотуберкулезного диспансера. При этом среди госпитализированных больных с туберкулезом на протяжении 4-х лет наблюдается рост числа пациентов с бактериовыделением с 15 до 48% и сочетание туберкулеза с ВИЧ инфекцией с 5 до 29%. Сделан вывод, что бактериоскопия мокроты на ВК является простым рутинным, но высокоинформативным методом выявления туберкулеза в современных условиях и должна проводиться всем пациентам до поступления в стационар и необходим поиск новых методов контроля над преемственностью лечения больных туберкулезом.

*Ключевые слова:* туберкулез, бактериовыделение, ВИЧ

## DETECTION OF TUBERCULOSIS CASES AMONG THE PATIENTS OF SOMATIC HOSPITAL

Punin A.A.<sup>1</sup>, Guseva I.I.<sup>1</sup>, Korotkova E.A.<sup>1</sup>, Punin D.A.<sup>1</sup>, Gulyaeva S.A.<sup>2</sup>, Pikalova O.S.<sup>2</sup>,  
Horuzhenko O.M.<sup>2</sup>, Strelkov A.N.<sup>3</sup>, Sakharitova E.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №1 of Smolensk, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St., 40

<sup>3</sup>Smolensk Clinical TB Dispensary, Russia, 214018, Smolensk, Kommunalnaya St., 10

*Summary:* the aim of the study was to analyze the cases of hospitalization of TB patients into the therapeutic departments to improve the mechanism of anti-epidemic and preventive measures. We have analyzed 147 case histories of the patients treated at the departments of City Clinical Hospital №1 of Smolensk who were suspected and confirmed after the examination to suffer from tuberculosis of different localization in the period from 2012 to 2015. While processing the data we took into account age, sex, clinical form of tuberculosis, bacterial excretion, comorbidities and outcome of the disease. Infiltrative and disseminated forms of tuberculosis and tuberculous pleuritis prevailed among the pulmonary forms. Meningoencephalitis, meningitis, tuberculous lesion of bones, tuberculous sepsis were identified among the extrapulmonary forms. 17% of patients were lost while transferring from somatic hospital to TB dispensary. We revealed the rise in the number of patients with bacterial excretion from 15% to 48% and combination of tuberculosis with HIV from 5% to 29% during 4-year observation. It is concluded that the bacterioscopy of the sputum is a plain routine, but highly informative method of TB detection in modern conditions, and should be conducted to all patients prior to admission to the hospital, and the search for new methods of control the transferring from somatic hospital to TB dispensary is highly required.

*Key words:* tuberculosis, bacterial excretion, HIV

## Введение

В настоящее время проблема диагностики и лечения туберкулеза в Российской Федерации стоит довольно остро, а Смоленская область по эпидемиологическим показателям относится к одному из наиболее неблагоприятных регионов страны. По данным Роспотребнадзора по Смоленской области за 2014 г. показатель заболеваемости туберкулезом в области составил 68,3 на 100 000 населения, что на 16,8% выше среднего по РФ (58,5 на 100 000 населения) и в 1,7 раза выше среднего по ЦФО (39 на 100 000 населения) [1]. По данным ВОЗ, уровень заболеваемости туберкулезом в РФ в 2014 г. составил 109 на 100 000 населения, показатель смертности 11 на 100 000. При этом ВОЗ относит РФ к группе стран с наиболее высокой заболеваемостью туберкулезом и ставит ее в один ряд с Афганистаном, Вьетнамом, Угандой, Пакистаном [7]. Однако стоит отметить, что проблема туберкулеза актуальна не только для стран с относительно низкими экономиками и социальным уровнем жизни, к которым относится Россия, но так же и для экономически развитых государств, включая страны Европы, Америки и Канаду [6]. Это обусловлено многофакторностью причин, в той или иной степени характерных для любой страны: экономическая и социальная нестабильность, миграция населения, низкий уровень развития здравоохранения как в вопросах диагностики и лечения, так и в организации профилактических мероприятий. Высокая распространенность туберкулеза среди населения и низкий уровень диагностики приводит зачастую к госпитализации бациллярных больных в общесоматические стационары, что создает риск инфицирования пациентов и медицинского персонала.

Целью настоящего исследования явился анализ случаев госпитализации больных туберкулезом в терапевтические отделения для совершенствования механизма противоэпидемических и профилактических мероприятий.

## Методика

Нами были проанализированы 147 историй болезней пациентов, находившихся на лечении в отделениях ОГБУЗ Городская Клиническая больница №1 города Смоленска в период с 2012 по 2015 гг., у которых в ходе обследования был заподозрен и в дальнейшем подтвержден туберкулез различных локализаций. При обработке данных учитывались возраст, пол, выявленные клинические формы туберкулеза, сопутствующая патология, исходы заболевания, данные о бактериовыделении. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ MS Office 2007 Excel с использованием методов описательной статистики ( $M \pm m$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Основное число больных с туберкулезом было выявлено в пульмонологическом отделении (134 человека), 12 пациентов переведено в противотуберкулезный диспансер из неврологического отделения (сосудистого центра) и один пациент находился в отделении хирургии. Пациенты с туберкулезом в пульмонологическом отделении по итогам четырех лет составили 4,5% от всех 3208 случаев госпитализаций на круглосуточную койку стационара. Среди больных было 120 мужчин и 27 женщин в возрасте от 18 лет до 81 года, средний возраст составил  $44 \pm 1,24$  года.

Вопросы дифференциальной диагностики с туберкулезом решались при наличии у пациентов диссеминации, выпота в плевральных полостях, наличии очаговых и/или инфильтративных теней с классической для туберкулеза локализацией процесса, в случаях отсутствия рентгенологической динамики при антибактериальной терапии предполагаемой пневмонии, а также при наличии признаков поражения центральной нервной системы и суставов.

Ретроспективный анализ показал неспецифичность предъявляемых в момент госпитализации жалоб. Практически у всех больных в той или иной степени присутствовали слабость и кашель, 90% пациентов отмечали повышение температуры тела от субфебрильной до фебрильной, у 76% были боли в грудной клетке, 67% жаловались на одышку, у 19% наблюдалось кровохарканье. Острое начало заболевания присутствовало у 19% больных.

Исследование мокроты на микобактерии туберкулеза позволило методом бактериоскопии обнаружить кислотоустойчивые бактерии у 36 пациентов, что составило в среднем за три года 29% от числа больных, которым в дальнейшем был подтвержден туберкулез. При этом на протяжении последних трех лет наблюдается трехкратный рост числа бацилловыделителей среди госпитализированных с туберкулезом пациентов с 15% в 2013 г. до 48% в 2015 г. (рис. 1).

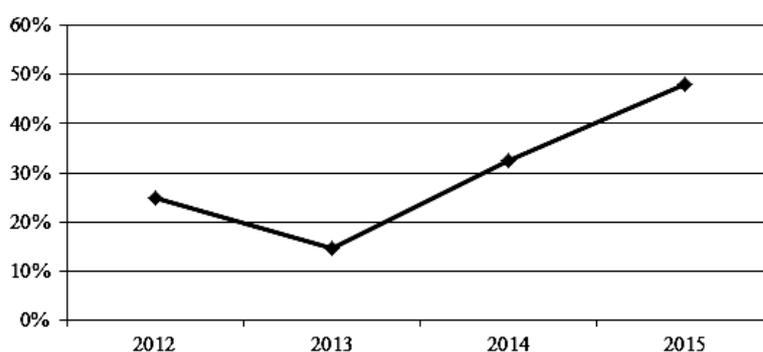


Рис. 1. Динамика бактериовыделения (БК+) среди больных туберкулезом (% от общего числа госпитализированных).

По локализации процесса преобладали легочные формы туберкулеза (107 пациентов – 86,3%), у 9 больных диагностирован туберкулез иных локализаций или сочетанное поражение нескольких органов и систем. Среди легочных форм наиболее часто отмечали инфильтративный и диссеминированный туберкулез (63 пациентов – 58,9%, 25 пациентов – 23,4%, соответственно), очаговый туберкулез (6 пациентов – 4,7%), туберкулезные плевриты, как самостоятельная форма заболевания (10 пациентов – 9,3%), у 20 пациентов плеврит явился осложнением локальных форм. Среди внелегочных форм были выявлены 6 пациентов с туберкулезным менингоэнцефалитом, 2 – с менингитом, у 8 пациентов наблюдался туберкулез с поражением нескольких органов и систем (туберкулез легких, поражение головного мозга, тазобедренного сустава, туберкулезный спондилит и др.). У одного больного диагностирован туберкулезный сепсис.

Среди пациентов с выявленным туберкулезом в рубриках сопутствующей и фоновой патологии у 42 больных присутствовали ВИЧ и хронические вирусные гепатиты (18 и 23 человека соответственно). Число больных с развитием туберкулеза на фоне ВИЧ на протяжении последних 4-х лет возросло в несколько раз (рис. 2).

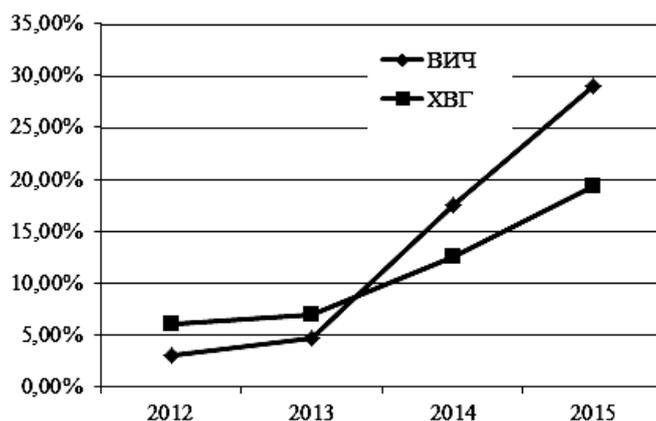


Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ и хроническими вирусными гепатитами среди больных туберкулезом (% от общего числа госпитализированных).

Среди госпитализированных больных 5 человек стояли на учете в наркологическом диспансере по поводу алкоголизма, четверо имели зависимость от наркотиков, 6 пациентов не имели определенного места жительства, а трое были освобождены из мест лишения свободы. В качестве сопутствующей патологии наиболее часто встречались бронхиальная астма, ХОБЛ, сахарный диабет.

Все пациенты консультированы врачом фтизиатром и по согласованию с областным противотуберкулезным диспансером 147 больных были направлены для дальнейшего лечения туберкулеза в профильное учреждение. При этом 25 больных не явились в противотуберкулезный диспансер и судьба их не известна, у 4-х диагноз не подтвердился. С положительной клинической динамикой были выписаны 69 пациентов, 7 – самостоятельно покинули стационар, уведомив об этом медицинский персонал, 3 человека было выписано за нарушение режима. В течение 4-х лет наблюдения 15 пациентов (10,2%) умерли от различных причин, средний возраст составил  $44,6 \pm 3,47$  лет. Среди этих больных у четырех пациентов была выявлена ВИЧ инфекция.

Госпитализация больных туберкулезом в общесоматические отделения в условиях высокой заболеваемости населения и сложностей дифференциальной диагностики – неизбежное явление, но важнейшей с эпидемиологической точки зрения задачей является сокращение таких случаев до минимума с целью предотвращения инфицирования находящихся на лечении пациентов и медицинского персонала. Данный факт вызывает особую обеспокоенность из-за риска заражения штаммами микобактерий туберкулеза, отличающихся множественной и широкой лекарственной устойчивостью, что было показано в исследовании кафедры туберкулеза СГМУ [3].

Для принятия организационных решений и проведения медицинских мероприятий важно понимать причины диагностических и тактических ошибок, не позволивших своевременно распознать туберкулез на амбулаторном этапе и приведшие к госпитализации больных с туберкулезом в общесоматический стационар.

Несомненно, основным фактором диагностических ошибок является неспецифичность клинических проявления заболевания, описанная выше, а отсутствие бактериовыделения, нормэргические и анэргические туберкулиновые пробы усугубляют данную ситуацию и затрудняют дифференциальную диагностику, особенно среди таких заболеваний, как рак, пневмония и саркоидоз. В тоже время необходимо отметить, что простая бактериоскопия мокроты в клинической лаборатории ОГБУЗ ГКБ 1 и/или ОПД позволили обнаружить кислотоустойчивые бактерии почти у половины больных с выявленным туберкулезом. Своевременное и качественное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза на амбулаторном этапе существенно увеличило бы шансы своевременной диагностики туберкулеза и позволило бы предотвратить госпитализацию этих больных в терапевтический стационар. Но, справедливости ради, надо признать, что у ряда больных тяжесть состояния зачастую не позволяет проведение диагностических мероприятий на амбулаторном этапе и требует срочной госпитализации в стационар. Однако среди госпитализированных больных с туберкулезом острое начало, потребовавшее срочной госпитализации составило лишь 19%.

Кроме того, важным фактором, влияющим на госпитализацию больных туберкулезом в терапевтические стационары, является высокая распространенность туберкулеза среди населения. Социальные факторы, миграция населения, образ жизни, локальные очаги инфекций, высокая скученность людей в неблагоприятных условиях проживания – это далеко не полный перечень, способствующий сохранению туберкулеза в популяции, а низкий уровень культуры и отсутствие законодательных мер, принуждающих больных к лечению никак не способствуют снижению заболеваемости туберкулезом в нашей стране. Из 143 случаев выявленного туберкулеза лишь 69 человек, получив соответствующее лечение, стали потенциально не опасными для окружающего населения. В тоже время 35 человек, это лица «не дошедшие» до областного противотуберкулезного диспансера, пациенты выписанные за нарушение режима и отказавшиеся от лечения. Вероятно, они до сих пор представляют реальную угрозу для населения в плане заражения туберкулезом. Каждый из них является реальным или потенциальным бактериовыделителем, даже если на момент обследования микобактерии не были выявлены.

По литературным данным, в дохимиотерапевтическую эру один больной туберкулезом заражал в среднем около 20 человек за 2 года [5]. Если учесть, что вышеперечисленные больные не получали химиотерапию, данные цифры можно с определенной погрешностью экстраполировать на сегодняшний день и по данным случаям мы можем получить в течение двух лет дополнительно до 700 зараженных лиц с риском развития локальных форм туберкулеза.

Ряд из этих больных, особенно не имеющих определенного места жизни и работы, пополнит ряды мигрантов, являющихся группой риска по распространению туберкулеза. За последние годы Смоленская область стала территорией с высокой миграцией населения. С 2000 по 2015 г. количество мигрантов, приехавших в Смоленскую область увеличилось в 2 раза и составило 37923 человека, из которых 28% приезжих, выходцы из стран СНГ [2]. По данным ЦНИИ Туберкулеза, показатель заболеваемости туберкулезом иностранных граждан на территории РФ превысил соответствующий показатель среди россиян более чем в 2 раза и в 2013 г. составил 163,2 на 100 000 населения. В 2014 г. доля иностранных граждан в структуре заболеваемости туберкулезом оказалась довольно высокой даже в крупных городах и составила 14,9% в Москве и 27,6% в

Санкт-Петербурге [4]. Исследования, проведенные Международной Федерацией Обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, показывают, что значительная доля трудовых мигрантов не имеет юридически оформленных отношений с работодателем и, как следствие, не получает социального и медицинского пакета услуг. Лишь в 2,1% случаев их больничные листы оплачиваются, или в 3% случаев покрывается их лечение. Из всех прибывших 90% живут в непригодных помещениях, подвалах, вагончиках, более 30% из них — по 10-15 чел в одной комнате. Более 23% не приходят к врачу в случае болезни из-за отсутствия денег и боязни обращения в официальные органы [4]. Логично предположить, что миграционный фактор вносит определенный вклад в распространение туберкулеза и в Смоленской области.

Оценить истинную заболеваемость туберкулезом в Смоленской области достаточно сложно. Но если принять во внимание столь массовое выявление больных с туберкулезом в общесоматическом стационаре, с преобладанием инфильтративного и диссеминированного туберкулеза с высоким процентом бактериовыделения, можно предположить, что она значительно превосходит данные официальной статистики. Для решения проблемы туберкулеза требуется принятие комплекса организационных и медицинских мероприятий, направленных на своевременное выявление заболевания за счет массового профилактического обследования населения, углубленного обследования групп риска, развитие службы лабораторной диагностики, лечение выявленных случаев и контроль за их перемещением.

## Выводы

1. Туберкулез легких в пульмонологическом отделении был выявлен в 4,5% случаев от общего числа госпитализированных больных. Среди больных с выявленным туберкулезом в 29 % случаев выявлялась ВИЧ инфекция, в 19% – хронический вирусный гепатит. При этом выявление микобактерий в мокроте больных туберкулезом за 3 года увеличилось с 17,7 до 48%.
2. Потеря пациентов на этапе преемственности от соматического стационара до противотуберкулезного диспансера составила 17%, следовательно, необходим поиск новых методов контроля над преемственностью в лечении больных туберкулезом.
3. Доказано, что бактериоскопия мокроты на ВК является простым рутинным, но высокоинформативным методом выявления туберкулеза в современных условиях и должна проводиться всем пациентам до поступления в стационар.

## Литература

1. Информационное письмо Управления Роспотребнадзора по Смоленской области «Об эпидемиологической ситуации по туберкулезу на территории Смоленской области в 2014 году» от 19.02.2015.
2. Миграция населения по данным РосСтат // URL:[http://sml.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/sml/resources/3b40d3804c57dfc4a57fad052efb10e3/migr.htm](http://sml.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/sml/resources/3b40d3804c57dfc4a57fad052efb10e3/migr.htm)
3. Мякишева Т.В., Фролова Ю.В., Рашкевич Е.Е. и др. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области // Вестник СГМА. – 2016. – №2. – С. 40-43.
4. Резолюция круглого стола, посвященного вопросам раннего выявления, диагностики и лечения туберкулеза среди мигрантов в Российской Федерации, ФГБНУ «ЦНИИТ» // URL:<http://critub.ru/rezoluciya-kruglogo-stola>
5. Ридер Г. Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. – М.: «Весь Мир», 2001. – 192 с.
6. Свистунов В.В., Огарков О.Б., Гришина Л.П. и др. Сравнительная характеристика летальных исходов от туберкулеза в соматических и специализированных стационарах г. Иркутска в период 2008-2011 г. по данным патологоанатомических исследований // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 87-90.
7. Global Tuberculosis Report 2015 – World Health Organization, 2015 // URL:[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en)

**Информация об авторах**

*Пунин Александр Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

*Гусева Ирина Ивановна* – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gii1991@mail.ru

*Короткова Елена Андреевна* – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alena10590@hotmail.ru

*Пунин Денис Александрович* – клинический ординатор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pun.92.work@gmail.com

*Гуляева Светлана Архиповна* – заведующая отделением пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: mom.7@mail.ru

*Хоруженко Ольга Махмудовна* – врач пульмонолог отделения пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: mom.7@mail.ru

*Пикалова Ольга Сергеевна* – врач пульмонолог отделения пульмонологии ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. E-mail: mom.7@mail.ru

*Стрелков Александр Николаевич* – заведующий организационно-методического кабинета ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер», E-mail: smoltub-omk@mail.ru

*Сахаритова Елена Александровна* – заместитель главного врача по медицинской части ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер», E-mail: smoltub-omk@mail.ru

УДК 616-002.5:616.72-002.77

## ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

© Тещенков А.В.<sup>1</sup>, Шумилов П.В.<sup>1</sup>, Мякишева Т.В.<sup>2</sup>, Авдеева Т.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117437, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* целью исследования явилось определение частоты инфицированности микобактериями туберкулеза, до возникновения и на фоне течения ревматоидного артрита при применении различных препаратов, а также анализ кратности и полноты охвата обследованием на туберкулез пациентов с ревматоидным артритом. Обследовано 50 детей с ревматоидным артритом в Смоленском регионе и поступивших в центральную клинику г. Москвы. Осуществлялась углубленная туберкулинодиагностика, включающая пробу Манту и Диаскинтест, рентгенологическое исследование органов грудной полости с применением спиральной компьютерной томографии. Было установлено, что около одной трети детей имели латентную туберкулезную инфекцию до развития ревматоидного артрита, средний срок инфицирования микобактериями туберкулеза составил 3,5 года. Частота развития латентной туберкулезной инфекции на фоне течения и лечения ревматоидного артрита составила 40%, а средний срок соответственно 2 года 8 мес. Достоверных различий по частоте возникновения латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом в зависимости от проводимой терапии не установлено. Только у ¼ детей с ревматоидным артритом проводилась регулярно туберкулинодиагностика, причем только у половины из них с применением Диаскинтеста, рентгенологическое обследование для исключения туберкулеза осуществлялось регулярно и в полном объеме только у 50% больных. Таким образом, дети с ревматоидным артритом относятся к группе высокого риска по туберкулезу и требуют полноценного и регулярного обследования для исключения данной инфекции.

*Ключевые слова:* дети, ревматоидный артрит, инфицирование микобактериями туберкулеза, терапия ревматоидного артрита

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION AS A PREDICTOR OF THE DEVELOPMENT, COURSE AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS IN CHILDREN

Teshchenkov A.V.<sup>1</sup>, Shumilov P.V.<sup>1</sup>, Myakisheva T.V.<sup>2</sup>, Avdeeva T.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian National Research Medical University N. And. Pirogov, Russia, 117437, Ostrovityanov St., 1

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* the aim of the study was to compare the frequency of latent tuberculosis infection before and in the course of rheumatoid arthritis depending on the therapy and to analyze the coverage of tuberculosis screening for patients with rheumatoid arthritis in the Smolensk region and the central clinic of Moscow. The methods applied in the study were the following: tuberculin diagnostics (Mantoux's test and Diaskintest) and X-ray examination of the chest and spiral computed tomography. The results of the study revealed that about 1/3 of children had latent TB infection before the development of rheumatoid arthritis, the average period of infection with Mycobacterium tuberculosis was 3.5 years. The frequency of latent tuberculosis infection in children with rheumatoid arthritis was 40%, the average term for its development was 2 years 8 months. Tuberculin tests were carried out regularly at ¼ of children with rheumatoid arthritis, in half of them Diaskintest was applied. X-ray examination to exclude tuberculosis was carried out regularly and completely only in 50% of patients. So, rheumatoid arthritis can be considered a risk factor of tuberculosis infection. These children need complete and regular investigation to exclude tuberculosis infection.

*Key words:* children, rheumatoid arthritis, Mycobacterium tuberculosis infection, rheumatoid arthritis therapy

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание детей с преимущественным поражением суставов, неизвестной этиологии, со сложным патогенезом [3, 10], и отличается выраженным клиническим полиморфизмом и генетической неоднородностью [4, 10]. Болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, часто приводит к деструкции суставов, нарушению роста и развития ребенка, инвалидизации. Определенное значение придается вирусной или бактериально-вирусной инфекции, запускающей механизм развития болезни [4]. Отмечена связь развития болезни с предшествующей травмой суставов, инсоляцией или переохлаждением, вакцинацией, особенно проведенной на фоне или сразу после перенесенной инфекции [1, 4]. Несмотря на улучшение многих эпидемиологических показателей ситуация по туберкулезу в России остается напряженной. В то же время Смоленская область среди регионов ЦФО остается одной из неблагоприятных по туберкулезу [5]. Однако отсутствуют литературные данные о частоте инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) детей, предшествующей развитию заболевания. Нет сведений о проведении противотуберкулезных профилактических мероприятий при заболевании РА у тубинфицированных ранее детей. Имеются указания, что на фоне заболевания РА у больных при проведении терапии могут развиваться осложнения, в том числе туберкулез [2]. Особой проблемой в терапии ревматоидного артрита является агрессивное течение заболевания и резистентность к стандартным схемам терапии, что требует использования новых препаратов для лечения данного заболевания [2]. Канадские ученые установили, что в Квебеке за период с 1992 по 2003 г. туберкулез у больных РА выявлялся в 10 раз чаще, нежели в популяции, у некоторых больных риск может быть связан с применением цитостатиков и глюкокортикоидов (ГК). Эти данные подтверждают важную роль скрининга на туберкулез до начала любой иммуносупрессивной терапии [13]. В настоящее время существуют четкие указания по обследованию и профилактике туберкулезной инфекции у детей, инфицированных МБТ на момент начала развития РА или возникшей уже при течении болезни [7,9]. Число сообщений о выявлении туберкулеза при лечении аутоиммунных заболеваний ингибиторами ФНО- $\alpha$  нарастает [10]. Уточнено участие ФНО- $\alpha$  в ряде патофизиологических процессов, в частности, показано, что он играет ключевую роль в образовании туберкулезной гранулемы путем индукции апоптоза инфицированных клеток и в ее сохранении [11]. Все вышесказанное диктует необходимость дальнейшего изучения взаимодействия туберкулезной инфекции и РА. Необходимо решать вопрос о влиянии различных биологически активных препаратов, применяемых в лечении ревматоидного артрита на степень риска развития туберкулезной инфекции, как среди инфицированных МБТ детей до заболевания РА, так и среди неинфицированных МБТ детей.

Цель исследования установить частоту инфицированности микобактериями туберкулеза, до возникновения и на фоне течения ревматоидного артрита, а также проанализировать кратность и полноту охвата обследованием на туберкулез пациентов с ревматоидным артритом в Смоленском регионе и поступивших в центральную клинику г. Москвы.

## Методика

Обследовано 50 детей с ревматоидным артритом в возрасте от 3 до 17 лет. Первую группу составили 30 детей, проживающих в городе Смоленске, находящихся на диспансерном учете по ф./030 с РА и получающих лечение в условиях региона Российской Федерации в 2014-2015 гг. Вторая группа – 20 детей, обследовавшихся и получивших лечение по поводу РА в ведущей педиатрической клинике страны: в отделении клинической иммунологии и ревматологии ФГБУ «Республиканская детская клиническая больница» в 2014-2015 гг.

Для выявления туберкулезной инфекции проводилась углубленная туберкулинодиагностика, включающая пробу Манту и Диаскинтест, рентгенография органов грудной клетки, при положительном или гиперэргическом результате Диаскинтеста – спиральная компьютерная томография. Проанализирована кратность и объем обследования на туберкулез пациентов с РА. Определена частота инфицированности МБТ, предшествующей развитию РА у детей по данным катamnестического обследования, а также возникшей на фоне течения заболевания, при проведении терапии различными препаратами. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ для статистических расчетов с использованием языка R (R version 3.2.2) с использованием t-критерия Стьюдента для числовых данных с нормальным распределением и точного критерия Фишера для качественных данных. Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе, включающей 30 детей, проведено сплошное ретроспективное изучение медицинской документации (история развития ребенка – ф. 112). Девочек было 19 человек (63,3%), мальчиков – 11 (36,7%). Наши данные совпадают с гендерной характеристикой заболеваемости РА по литературным источникам, где также чаще болеют девочки [10]. Средний возраст больных РА составил  $10,6 \pm 0,7$  лет, при средней продолжительности болезни  $5,2 \pm 0,2$  лет. Заболеваемость РА составила в городе Смоленске – 47,3 на 100 000 детского населения в 2014 г., что ниже, чем у детей на территории Российской Федерации – 62,3 на 100 000 [10].

Впервые по катamnестическим данным изучена взаимосвязь предшествующей туберкулезной инфекции и последующего развития аутоиммунного заболевания – ревматоидного артрита у детей в г. Смоленск (рис. 1).



Рис. 1. Регулярность (А) и результаты туберкулинодиагностики (Б) у детей 1 группы до заболевания ревматоидным артритом

Как видно из рис. 1, еще до начала развития РА страдало обследование на туберкулезную инфекцию. Не проходили регулярно туберкулинодиагностику 6 детей (20%). До заболевания РА 9 детей (30%) имели отрицательную пробу Манту, 3 ребенка (10%) сомнительную, 17 детей (56,7%) положительную и у 1 ребенка (3,3%) проба отсутствовала. При ретроспективном анализе данных медицинской документации среди пациентов с положительной реакцией на пробу Манту у 6 детей (20%) установлена поствакцинальная аллергия, а у 11 детей (36,7%) – инфекционная аллергия. Однако, до заболевания РА никто из инфицированных микобактериями детей не был направлен на консультацию к фтизиатру и не получал противотуберкулезных препаратов.

Кроме того, туберкулинодиагностика на момент заболевания РА проводилась несвоевременно и не у всех детей, как этого требовали нормативные документы [7, 8]. При этом в 63,4% случаев (19 детей) проба Манту была положительная, а в 10,0% (3 ребенка) сомнительная уже на момент заболевания РА. Характерно, что положительная проба Манту достоверно чаще встречалась (в 53,4 % случаев) при суставной форме и только у 13,3% больных при суставно-висцеральной форме РА ( $p=0,4451$ ). Установлено, что длительность предшествующей инфицированности МБТ у детей до развития РА составила  $3,6 \pm 0,5$  года. При этом у всех детей в медицинской документации указания на контакты с туберкулезными больными отсутствовали.

Перед назначением базисной терапии по поводу лечения РА нами также обнаружены дефекты обследования больных на выявление туберкулеза (рис. 2), в последующем страдало дальнейшее профилактическое обследование больных уже на фоне проведения терапии различными препаратами (нестероидные противовоспалительные, глюкокортикоиды, цитостатики, генные биологические препараты).

Ежегодно рентгенологическое обследование органов дыхания проходили только 4 ребенка (13,3%), а 14 детей (46,7%) с РА не обследовались на туберкулез вообще. Причем среди видов рентгенологического обследования рекомендуемая спиральная компьютерная томография проведена, только в 1/2 случаев.

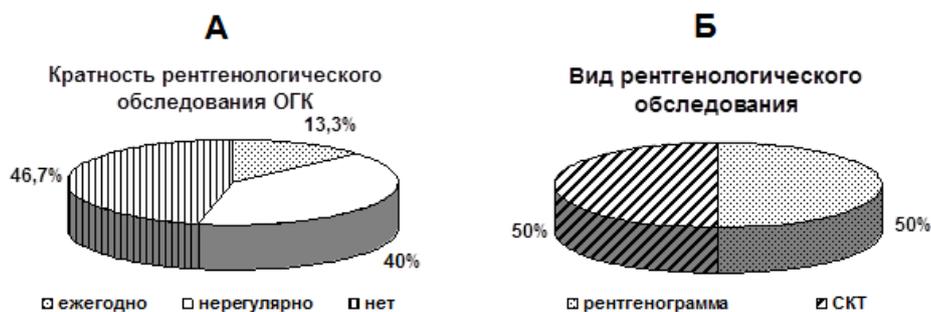


Рис. 2. Кратность (А) и вид рентгенологического обследования (Б) на туберкулез детей 1 группы в процессе терапии ревматоидного артрита

В процессе лечения РА пациентам также должны были ежегодно проводить туберкулиновые пробы, однако такую кратность обследования имели только 7 детей (23,3%). У 3 детей (10%) туберкулинодиагностика не проводилась вообще. В 2015 г. полный объем проб, включая Диаскинтест, осуществлен только в 46,7% случаев (14 детей) (рис. 3).

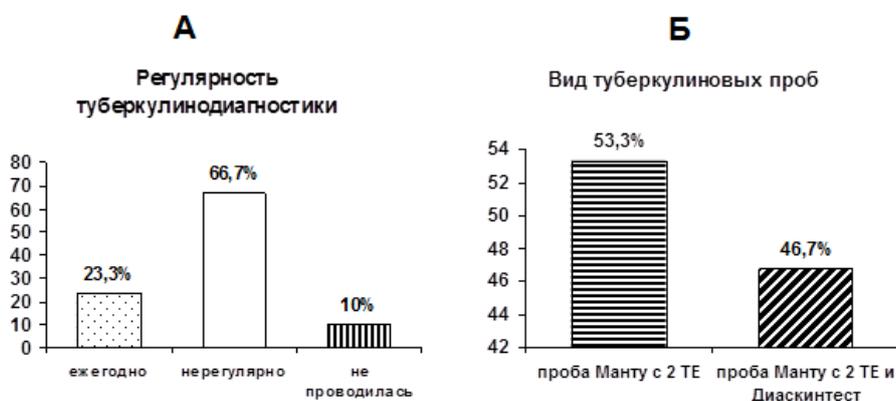


Рис. 3. Кратность (А) и вид туберкулинодиагностики (Б) на фоне заболевания ревматоидным артритом

Как показал анализ медицинской документации, при развитии РА обследование на наличие туберкулезной инфекции страдало по различным причинам (отказ родителей от обследования, отвод по медицинским показаниям), что свидетельствует о невыполнении Приказа № 951 от 29.12.14 г., регламентирующего виды и кратность обследования детей на туберкулез [8].

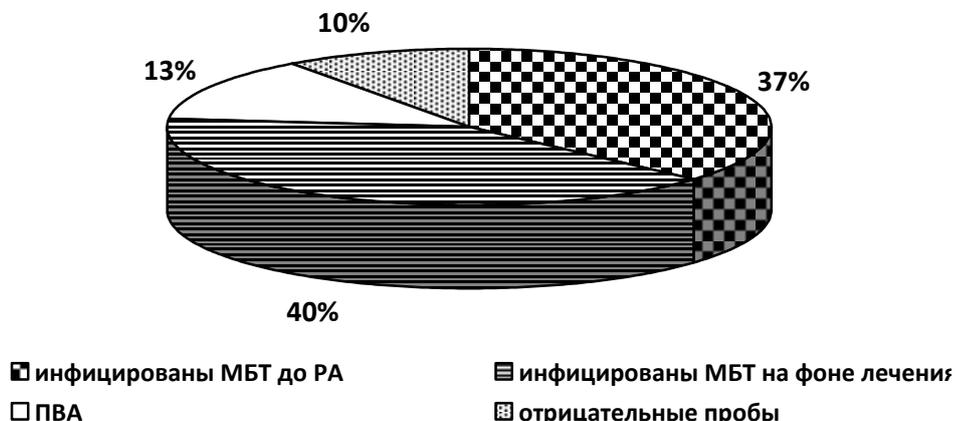


Рис. 4. Инфицирование микобактериями туберкулеза (МБТ) на фоне лечения ревматоидного артрита (РА) у детей 1 группы

На фоне течения и лечения РА положительные пробы Манту имели 27 (90%) пациентов. Из них инфицирование МБТ на фоне артрита произошло у 12 детей (40,0%), а 11 детей (36,7%) были инфицированы МБТ еще до развития заболевания. У 4 детей (13,3%) отмечалась поствакцинальная аллергия. Отрицательные туберкулиновые пробы сохранились только у 3 детей (10%) (рис. 4). Установлено, что средний срок возникновения латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РА составил  $2,8 \pm 0,8$  года, что соответствует литературным данным [1, 4].

До 2014 г. среди пациентов 1-й группы 20 человек (66,7%) получали на начальном этапе болезни терапию НПВС. При отсутствии эффекта им вводили гормональную терапию и метотрексат. Причем, у 12 человек при суставной форме заболевания гормоны вводились внутрисуставно, а 8 детей при суставно-висцеральном проявлении болезни получали гормоны перорально. В целом, из 20 детей на фоне терапии глюкокортикостероидными препаратами и метотрексатом 13 детей (65%) имели латентную туберкулезную инфекцию. Из них 8 детей (40%) получили профилактическую противотуберкулезную терапию уже во время лечения РА. У 1 ребенка (5%) установлена активация латентной туберкулезной инфекции (на фоне метотрексата), что подтверждено нарастанием чувствительности к туберкулину. При дообследовании этого ребенка локальной формы туберкулеза установлено не было.

В настоящее время в лечении ревматоидного артрита достигнуты значительные успехи, связанные в первую очередь с разработкой нового класса препаратов, обладающих способностью специфически блокировать важные звенья иммунопатогенеза заболевания, которые получили общее название генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2, 12]. По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных у пациентов с ревматоидным артритом, ГИБП превосходят по эффективности метотрексат, который рассматривается как «золотой стандарт» фармакотерапии данных пациентов. При этом на фоне терапии у больных активизируется туберкулезная инфекция, что требует отмены терапии и проведения специфического лечения туберкулеза [9].

Кроме того, 10 пациентов из 1-й группы в 2014-2015 гг. получали терапию при суставно-висцеральных формах РА ингибиторами ФНО- $\alpha$ , преимущественно адалимумаб (7 детей) и 3 ребенка – энбрел. Из них до начала заболевания РА уже 5 детей (50%) были инфицированы МБТ. На фоне течения РА и лечения адалимумабом и энбрелом инфицирование МБТ ни у одного из больных пациентов установлено не было. Однако, у 1 (10%) ребенка зарегистрирована активация латентной туберкулезной инфекции, что подтверждено нарастанием чувствительности к туберкулину и потребовало углубленного обследования на туберкулез. Локальной формы туберкулеза не было установлено. Пациент получил курс химиопрофилактики двумя противотуберкулезными препаратами изониазидом и пиразинамидом в течение трех месяцев. Следует отметить, что на экспериментальных животных была показана важная роль ФНО- $\alpha$  в противотуберкулезной защите, включая образование гранулемы. Установлено, что развитие гранулемы в печени у инфицированных микобактериями туберкулеза, происходит одновременно с локальным синтезом ФНО- $\alpha$ . Поэтому введение антител к ФНО- $\alpha$  через 1-2 нед. после инфицирования предотвращает развитие гранулемы, что приводит к высвобождению и диссеминации микобактерий [12].

Вторая группа состояла из 20 детей, госпитализированных в отделение клинической иммунологии и ревматологии ФГБУ «Республиканская детская клиническая больница» в 2014-2015гг. Из них 16 детей были госпитализированы в клинику из различных регионов России (80%) и 4 детей из Московской области (20%). Девочек было 12 (60%), мальчиков – 8 (40%) что не имело достоверных отличий по сравнению с аналогичными показателями в первой группе детей ( $p=1,0$ ). Средний возраст всех детей составил  $8,9 \pm 0,9$  лет, что достоверно не различалось с первой группой ( $p=1,0$ ). Длительность заболевания РА у них составила  $3,7 \pm 0,5$  года, что достоверно меньше, чем в 1-й группе ( $p=0,0045$ ). Обращает на себя внимание, что 2 ребенка (10%) до болезни РА были в контакте с больными туберкулезом, различия с 1-й группой недостоверны ( $p=1,0$ ). У 4-х детей (20%) в анамнезе до заболевания РА имелся вираж туберкулиновых проб, что достоверно меньше, чем в 1-й группе – 11 детей (36,7%) ( $p=0,3451$ ).

При ретроспективном изучении данных анамнеза пациентов 2-й группы установлено, что по месту жительства им также не было уделено должного внимания по профилактике туберкулеза. Регулярные туберкулиновые пробы имели 16 детей (85%) ( $p=1,0$ ), ежегодное рентгенологическое обследование проходили 4 ребенка (20%) ( $p=1,0$ ) – данные показатели достоверно не различались с 1-й группой, однако достоверно большее число пациентов обследовано с помощью спиральной компьютерной томографии – 13 детей (65%) ( $p=0,4867$ ). Клинико-лабораторного эффекта и достижения ремиссии РА на фоне лечения НПВС, метотрексатом и глюкокортикоидами до госпитализации в Республиканскую больницу ни в одном случае получено не было, и все дети

были впервые здесь переведены на ГИБП. Всем детям при поступлении в отделение проведено обследование на наличие туберкулезной инфекции согласно Приказам №441 и №951, в которых регламентируются виды и кратность обследования детей на туберкулез. Сопоставление возможностей центральной клиники и регионов не проводилось из-за некорректности. Лечение ГИБП начиналось в случае исключения туберкулезной инфекции. Ни у кого из 2-й группы детей на фоне заболевания РА и получения генных препаратов в течение 1-2 лет возникновения туберкулеза не установлено, что достоверно не различается с 1-й группой ( $p=1,0$ ).

Согласно литературным данным ингибиторы ФНО- $\alpha$  могут быть добавлены к предшествовавшей терапии метотрексатом. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  должно проводиться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения РА, в том числе иммунодепрессивными препаратами, умеющих оценить эффективность лечения и длительно наблюдать больного для анализа потенциально неблагоприятных эффектов, связанных с проводимой терапией. Лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  не рекомендуется начинать или следует прекратить при возникновении серьезных инфекций, таких как септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, сепсис, системная грибковая инфекция, листериоз или микобактериальные инфекции [2, 12]. Перуанские ученые считают, что у больных, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ , высока степень риска появления новых случаев туберкулеза или реактивации латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Сербские исследователи, отметив, что больные, получающие ингибиторы ФНО- $\alpha$ , имеют высокий риск развития различных инфекций, включая туберкулез, также рекомендуют обследовать всех пациентов до назначения этих препаратов [14]. Данные рекомендации совпадают с рекомендациями немецких авторов, которые при планировании терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  рекомендуют включать в скрининг рентгенограмму органов грудной клетки, собирать полный медицинский анамнез и проводить тест Interferon-gamma-Release Assay (IGRA). Последнее связано с тем, что результат традиционной туберкулиновой пробы у больных РА может быть как ложноположительным, так и ложноотрицательным. Туберкулиновый кожный тест, широко применяемый для диагностики ЛТИ, оказался зависимым от функционального состояния Т-клеток. Нарушение его при РА, приводит к развитию ложной реакции, что убедительно было доказано перуанскими учеными: 70,6% больных РА по сравнению с 26% в контрольной (здоровые люди) группе ( $p<0,01$ ) имели отрицательную туберкулиновую реакцию [4]. Поэтому российскими учеными разработан тест, основанный на антигенной специфичности Т-клеточного ответа и измерении продукции интерферона- $\gamma$  – Диаскинтест, являющийся новым инструментом для идентификации больных туберкулезом и ЛТИ [6]. У больных РА этот тест оказался более специфичным и более чувствительным, чем традиционный туберкулиновый тест. На него не влияют прививка БЦЖ и большинство нетуберкулезных микобактерий. Сравнительные исследования подтвердили преимущество этой пробы по сравнению с туберкулиновой пробой Манту. Считается, что его использование значительно уменьшит как избыток, так и недостаток профилактической туберкулостатической терапии при лечении ингибиторами ФНО- $\alpha$  [15].

Спустя 10 лет после начала применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  можно с уверенностью сказать, что они произвели революцию в лечении РА. Большое беспокойство вызывает повышение риска реактивации ЛТИ у больных, получающих эти препараты. Диагностика ЛТИ важна, поскольку применение противотуберкулезной терапии значительно уменьшает риск развития активного туберкулеза. Однако, по наблюдению американских врачей, даже это не всегда предотвращает риск развития активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$  [13]. Испанские ученые отметили 6-кратное уменьшение частоты возникновения активного туберкулеза у больных РА, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ , после введения рекомендаций по химиопрофилактике ЛТИ изониазидом [15]. Последние Российские клинические рекомендации подтверждают необходимость химиопрофилактики изониазидом в течение 6-9 мес. у больных ЛТИ до начала терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  в том числе при РА [9].

Таким образом, необходимо до начала развития РА у детей и на фоне течения болезни при проведении терапии тщательно обследовать больных на туберкулез согласно нормативным документам, регламентирующим виды и кратность обследования детей, во всех детских клиниках России, а не только центральных, что не соответствует на сегодняшний день в регионах. Согласно прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет туберкулез останется одной из 10 ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. Не случайно девиз прошедшего в 2016 г. Всемирного дня борьбы с туберкулезом, отмечаемого по инициативе ВОЗ, звучит так: «Я могу остановить туберкулез!». Это касается в первую очередь больных с аутоиммунными заболеваниями, к которым относится РА.

## Выводы

1. Ревматоидный артрит является фактором риска развития активного туберкулеза, что может быть связано как с самим заболеванием, так и с иммуносупрессивной терапией. Частота развития латентной туберкулезной инфекции на фоне течения и лечения ревматоидного артрита составила 40%, а средний срок –  $2,8 \pm 0,8$  года.
2. Латентную туберкулезную инфекцию до развития ревматоидного артрита имели около одной трети детей, средний срок инфицирования микобактериями туберкулеза составил  $3,6 \pm 0,5$  года.
3. Регулярно туберкулинодиагностика проводилась только у  $\frac{1}{4}$  детей с ревматоидным артритом, причем у  $\frac{1}{2}$ . Из них – с применением Диаскинтеста, рентгенологическое обследование для исключения туберкулеза осуществлялось регулярно и в полном объеме только у 50% больных.
4. Фактором, обеспечивающим эффективность лечения ревматоидного артрита и борьбы с туберкулезом во всех регионах России, является повышение уровня компетентности врачей различных специальностей по вопросам диагностики и профилактики туберкулеза, особенно среди первичного звена здравоохранения.

## Литература

1. Андреева Д.М., Хрущева Н.А. Триггерные факторы и клинико-лабораторные показатели у детей с реактивным артритом // Материалы IX конгресса педиатров России. – Смоленск, 2004. – С. 20.
2. Вахлярская С.С. Анализ эффективности антагониста некроза опухолей (адалимумаба) и мофетила микофенолата в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита: Дис. ...канд. мед. наук. – М., 2014. – 161 с.
3. Геппе Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 162-176.
4. Жолобова Е.С. Роль наследственных (иммунологических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2005. – 36с.
5. Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г., Винокуров А.И., Бекезин В.В. Влияние географического расположения районов Смоленской области на демографические и эпидемиологические показатели // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №4. – С. 65-73.
6. Приказ №109 МЗ РФ от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (с изменениями на 29.10.2009 г.).
7. Приказ №441н МЗ РФ от 25 октября 2012г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «ревматология».
8. Приказ №951 МЗ РФ от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
10. Ювенильный артрит / Под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. – М., 2013. – 117 с.
11. Angeleshan S., Flynn T., Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis associated uveitis — a case report // International Journal Clinical Rheumatology. – 2008. – V.35, N9. – P. 1897-1898.
12. Flynn J.L., Goldstein M.M., Chan J. et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice // Immunity. – 1995. – N2. – P. 561-572.
13. Hayward K., Wallace C. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – N11. – P. 216.
14. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis // International Journal Clinical Rheumatology. – 2011. – V.6, N3. – P. 1-19.
15. Parra R. J., Ortego C. N., Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid // International Journal of Clinical Rheumatology. – 2003. – N30. – P. 1657-1658.

**Информация об авторах**

*Тещенков Антон Викторович* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: a.teshenkov@mail.ru

*Шумилов Петр Валентинович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: peter\_shumilov@mail.ru

*Мякишева Татьяна Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: phtisiatr67@yandex.ru

*Авдеева Татьяна Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polikped@smolgmu.ru

УДК 615.273.55, 616.36-006, 616.36-089.84

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ПОЛИГЕМОСТАТ» ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ СПОНТАННОМ РАЗРЫВЕ КАВЕРНОЗНОЙ ГЕМАНГИОМЫ ПЕЧЕНИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Пархисенко Ю.А.<sup>1</sup>, Воронцов А.К.<sup>2</sup>, Калашник Р.С.<sup>1</sup>, Безалтынных А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

<sup>2</sup>ГАУЗ «Брянская Городская Больница №1», Россия, 241035, Брянск, ул. Камозина, 11

<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* гемангиома печени считается одной из самых распространенных доброкачественных опухолей этого органа. По данным обследований, в популяции она выявляется у 2% населения, а реальная цифра распространенности достигает 7%. По причине редкой встречаемости такого осложнения кавернозной гемангиомы печени, как ее спонтанный разрыв, каждый подобный случай в клинической практике является важным для более полного представления о хирургическом лечении пациентов с данной патологией. Целью статьи явилось описание клинического случая спонтанного разрыва кавернозной гемангиомы печени. Высокая летальность пациентов со спонтанным разрывом кавернозной гемангиомы печени обуславливает необходимость выполнения своевременной и адекватной операции для обеспечения надежной остановки кровотечения. Продемонстрирована возможность применения гемостатического препарата «Полигемостат» в комбинации с механическими способами остановки кровотечения из крупных сосудов при спонтанном разрыве кавернозной гемангиомы печени. Благодаря выполненному оперативному пособию было достигнуто излечение пациента.

*Ключевые слова:* печень, кавернозная гемангиома, хирургия, гемостаз, «Полигемостат»

## APPLICATION OF "POLYGEMOSTAT" DRUG TO ENSURE HEMOSTASIS IN SPONTANEOUS RUPTURE OF CAVERNOUS LIVER HEMANGIOMA (CLINICAL OBSERVATION)

Parhisenko Yu.A.<sup>1</sup>, Vorontsov A.K.<sup>2</sup>, Kalashnik R.S.<sup>1</sup>, Bezalтынnykh A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University n. a. N.N. Burdenko, Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaja St., 10

<sup>2</sup>Bryansk City Hospital №1, Russia, 241035, Bryansk, Kamozin St., 11

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* hemangioma of the liver is considered one of the most common tumors of the organ. It is revealed in 2% of the population according to surveys, but the real figure of prevalence reaches 7%. Each similar case in clinical practice is important for a better understanding of surgical treatment of patients with such complications of cavernous hemangiomas of the liver as its spontaneous rupture, because of the rare occurrence of this pathology. The aim of the article was to describe the clinical cases of spontaneous rupture of cavernous hemangiomas of the liver.

A high mortality of patients with spontaneous rupture of cavernous hemangiomas of the liver necessitates the implementation of timely and adequate surgery to ensure stop of bleeding. The ability to use "Polygemostat" drug in combination with mechanical ways to stop bleeding from large vessels in spontaneous rupture of cavernous hemangioma of the liver was demonstrated. The cure of patients is achieved through the implementation of an operational tactics.

*Key words:* liver, cavernous hemangioma, surgery, hemostasis, «Polygemostat»

## Введение

Гемангиома – наиболее распространенная доброкачественная опухоль печени, частота которой составляет порядка 2%, а по результатам аутопсий – 7,4% [6]. Гемангиома печени представляет собой сплетение сосудов или сосудистых полостей, заполненных кровью. Может наблюдаться как единственное образование, так и множественные гемангиомы печени. Размеры опухоли, в зависимости от вида могут различаться от 2-3 см до 18-20 см. Гигантскими принято называть гемангиомы размерами более 4-5 см [7, 16].

Причины возникновения такого заболевания, как гемангиома печени, до конца не изучены. На сегодняшний день заболевание считается врожденным. Однако проявляться гемангиома печени может также при беременности или травме.

В связи с последними исследованиями был сделан вывод, что нарушение сосудистой системы органа происходит еще в период закладки кровеносной системы у эмбриона. На основании этого, существует мнение, что причиной развития гемангиомы печени может быть перенесенное матерью в период беременности вирусное заболевание [19, 20].

Диагноз гемангиома печени обычно ставится людям среднего или преклонного возраста. Именно в этот период, чаще всего, и проявляется болезнь, хотя образование ее происходит еще в утробе матери. Угрозе развития заболевания подвержены порядка 20% населения, причем, женщины болеют в 6-7 раз чаще, чем мужчины. Нередко также встречаются гемангиома печени и беременность [14].

Обычно гемангиома развивается в области правой доли печени. Образование имеет округлую форму, красный цвет, эластично при пальпации. В зависимости от структуры образования, гемангиома печени может быть двух видов: 1) капиллярная; 2) кавернозная. Капиллярная гемангиома представляет собой несколько отдельных небольших сосудистых полостей, заполненных кровью. Часто каждую из полостей такой опухоли может питать отдельный кровеносный сосуд (артерия и/или вена). Такая опухоль обычно достигает в диаметре 2-3 см. Кавернозная гемангиома печени представляет собой несколько соединенных между собой сосудистых полостей, заполненных кровью и отгороженных друг от друга тонкими сосудистыми стенками. Кавернозная гемангиома может достигать в размере 20 см и занимать целую долю печени (чаще всего – правую) [13].

На поздних стадиях болезни может наблюдаться такая разновидность болезни, как атипичная гемангиома печени. Опухоль имеет нестандартную структуру. Она состоит из полостей, заполненных кровью, имеющих ороговевшие ткани по краям. Это может быть связано с изменениями структуры ткани в результате соматических заболеваний или с формированием рубцов.

Целью статьи явилось описание клинического случая спонтанного разрыва кавернозной гемангиомы печени.

## Методика

При поступлении в приемное отделение пациенту было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Выявлена свободная жидкость в брюшной полости. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. Мобилизована левая доля печени, пересечены круглая связка, серповидная, печеночно-диафрагмальная. Капсула гемангиомы продольно вскрыта, содержимое удалено. В дне гемангиомы – 3 кровотокающих сосуда, прошиты Z-образными швами. На диффузное кровотечение наложен гемостатический порошок «Полигемостат». Контроль гемостаза – сухо. Брюшная полость ушита после дренирования подпеченочного пространства через контрапертуру.

## Описание клинического случая

Больной М., 63 лет, находился в клинике с 10 по 22 сентября 2015 г. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи в хирургическое отделение №1 Брянской городской больницы №1. При поступлении больной предъявлял жалобы на интенсивные постоянные боли в животе, больше в верхней половине, недомогание, общую слабость.

Из анамнеза: со слов пациента, заболел остро, около 1 ч назад, когда появились вышеуказанные жалобы, после чего вызвал скорую помощь, был госпитализирован в экстренном порядке в хирургическое отделение. Пациент с 2012 г. наблюдается в поликлинике по месту жительства у хирурга по поводу гемангиом печени.

Объективно: состояние тяжелое, при осмотре кожные покровы бледные, покрыты липким потом. АД 60/40 мм рт. ст., пульс 50/мин, ритмичный, сниженного напряжения и наполнения в локтевой ямке, на лучевых артериях пульс не определяется. Язык влажный, живот незначительно вздут, симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации напряжен и болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень у края реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется. Перистальтика выслушивается, газы отходят.

Из приемного покоя пациент доставлен в отделение реанимации, где начаты противошоковые мероприятия. Осмотрен кардиологом на предмет острого инфаркта миокарда. Диагноз не подтвердился. После стабилизации гемодинамики больной транспортирован в экстренную операционную.

В день поступления, 10 сентября, больному была сделана верхнесрединная лапаротомия. В брюшной полости около 3,5 л крови со сгустками. При ревизии печень увеличена в размерах, край ее закруглен, бугристой структуры со множеством опухолевидных образований от 0,6 до 10 см в диаметре в обеих долях. В левой доле печени в 3 сегменте опухолевидное образование (гемангиома) размерами 8,0×6,0 см, с разрывом капсулы до 1,0×0,3 см, отмечено подтекание алой крови. Мобилизована левая доля печени, пересечены круглая связка, серповидная, печеночно-диафрагмальная. Капсула гемангиомы продольно вскрыта, содержимое удалено (рис. 1). В дне гемангиомы – 3 кровоточащих сосуда. Прошиты Z-образными швами. На диффузное кровотечение наложен гемостатический порошок «Полигемостат». Контроль гемостаза – сухо. Брюшная полость ушита после дренирования подпеченочного пространства через контрапертуру. Гистологический препарат – кавернозная гемангиома.

В послеоперационном периоде больной находился в отделении реанимации, где проводилась интенсивная терапия, включающая переливание коллоидных и кристаллоидных растворов, свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы. После стабилизации состояния пациент переведен в профильное отделение, где продолжена инфузионная терапия. Швы сняты на 12-е сут. послеоперационного периода. По завершении стационарного лечения больной был выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение с рекомендациями о выполнении планового радикального оперативного вмешательства спустя 2-3 мес.



Рис. 1. Место спонтанного разрыва гемангиомы печени после ее продольного вскрытия. Стрелкой указано место нанесения препарата «Полигемостат»

### Обсуждение клинического случая

К настоящему времени разработано достаточно большое количество способов временной и постоянной остановки капиллярного и паренхиматозного кровотечения при повреждениях печени, в том числе, при спонтанном разрыве гемангиомы. К вариантам временного гемостаза печени относятся: пережатие гепатодуоденальной связки, наложение специальных металлических зажимов на края кровоточащей поверхности, в частности зажима С.А. Боровкова, а также нанесение на раневую поверхность гранулированного порошка QuickClot, основу которого составляют силикаты [2, 4, 22]. Среди способов окончательного гемостаза выделяют: механические (сдавление раневой поверхности марлевым тампоном, перевязка или прошивание кровоточащего сосуда в ране, наложение перфорированных металлических пластин для компрессии тканей вблизи раны); физические (электрокоагуляция, аргоновая коагуляция, микроволновая и радиочастотная коагуляция, контактное инфракрасное излучение, ультразвуковой, водоструйный и гармонический скальпели, лазерная коагуляция, криокоагуляция, радиочастотная абляция, использование аппаратов, генерирующих плазму); химические

(цианоакрилатные клеевые композиции, гемостатические губки на основе окисленной целлюлозы, препараты на основе железа, многоцелевые сорбенты, использование синтетических аллотрансплантатов) и биологические (тампонада раны печени сальником на ножке, мышечной тканью, аутокожей, использование фибринового клея, гемостатических губок на основе желатина или коллагена). Однако при профузном кровотечении из крупных сосудов диаметром более 1,5 мм возможности различных комбинированных препаратов, клеевых композиций и гемостатических губок значительно ограничены и, в таких случаях, они используются только в комбинации с механическими или физическими способами остановки кровотечения [1, 3, 5, 9, 10, 12, 17].

Гемостатическое действие препарата «Полигемостат», созданного на основе альгината кальция и экстракта коры дуба, связано с локальной концентрацией клеточных и белковых компонентов крови, факторов свертывания, инициирующих формирование кровяного сгустка. Применение этого препарата в комбинации с механическими способами гемостаза капиллярного и паренхиматозного кровотечения при повреждениях печеночной паренхимы позволяет в достаточно короткий срок (менее 1 мин.) добиться остановки паренхиматозного и капиллярного кровотечения, а также снизить риск рецидивных кровотечений в послеоперационный период у пациентов с травмами печени, однако возможности использования препарата «Полигемостат» в комбинации с механическими способами остановки кровотечения из крупных сосудов при спонтанном или травматическом разрыве кавернозной гемангиомы печени в настоящее время изучены недостаточно.

## Заключение

В представленном клиническом случае рассмотрено хирургическое лечение спонтанного разрыва гемангиомы печени. Наблюдение интересно тем, что демонстрирует возможность применения препарата «Полигемостат» в комбинации с механическими способами остановки кровотечения из крупных сосудов при спонтанном разрыве кавернозной гемангиомы печени. Благодаря выполненному оперативному пособию было достигнуто излечение пациента. Следует отметить, что, хотя такое осложнение, как спонтанный разрыв кавернозной гемангиомы печени, является достаточно редким явлением, летальность при этом достигает 60% [11, 22]. Это обуславливает необходимость выполнения своевременной и адекватной операции для обеспечения надежной остановки кровотечения. Поэтому, по причине редкой встречаемости этого осложнения (в мировой литературе описано 33 наблюдения) представленный клинический случай важен для более полного представления о хирургическом лечении спонтанного разрыва кавернозной гемангиомы печени.

## Литература

1. Альперович Б.И. Хирургия печени. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 352 с.
2. Боровков С.А. Операции на печени. – М.: Медицина, 1968. – 210 с.
3. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Гришин И.Н. и др. Использование высокоэнергетического лазера в гепатопанкреатобилиарной хирургии // Украинский журнал хирургии. – 2013. – Т.3, №22. – С. 63-69.
4. Иванов С.А. Совершенствование методов диагностики и хирургического лечения гидатидозного эхинококкоза печени: Автореф. дис. ... док. мед. наук. – СПб, 2002. – 33 с.
5. Попов В.А. Гемостаз и герметизация швов (операции на внутренних органах). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 320 с.
6. Чардаров Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга // Анналы хирургической гепатологии. – 2012. – Т.17, №1. – С. 86-93.
7. Adam Y.G., Huvos A.G., Fortner J.G. Giant hemangiomas of the liver // Annals of Surgery. – 1970. – V.172, N2. – P. 239-245.
8. Alper A., Ariogul O., Emre A., et al. Treatment of liver hemangiomas by enucleation // Archives of Surgery. – 1988. – V.123, N5. – P. 660-661.
9. Bismuth H., Eshkenazy R. Milestones in the Evolution of Hepatic Surgery // Rambam Maimonides Medical Journal. – 2011. – V.2, N1. – P. 1-11.
10. Blumgart L.H. Surgery of Liver, Biliary Tract and Pancreas. – Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2007. – 3971 p.
11. Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M. et al. Spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver // Annali Italiani di Chirurgia. – 2000. – V.71, N3. – P. 379-383.
12. Dionigi R. Recent Advances in Liver Surgery. – Austin: Landes Bioscience, 2009. – 369 p.

13. Etemadi A., Golozar A., Ghassabian A., et al. Cavernous hemangioma of the liver: factors affecting disease progression in general hepatology practice // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2011. – V.23, N4. – P. 354-358.
14. Glinkova V., Shevah O., Boaz M. et al. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones // *Gut*. – 2004. – V.53, N9. – P. 1352-1355.
15. Jain V., Ramachandran V., Garg R. et al. Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma – sequential management with transcatheter arterial embolization and resection // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2010. – V.16, N. – P. 116-119.
16. Koszka A.J., Ferreira F.G., de Aquino C.G. et al. Resection of a rapid-growing 40-cm giant liver hemangioma // *World Journal of Hepatology*. – 2010. – V.2, N7. – P. 292-294.
17. Kousnetzoff M., Pensky J. Etudes Clinique set experiment a lessur la chirurgie du foiesur la resection partielle du foie // *Review of Surgery*. – 1896. – N16. – P. 954.
18. Lerner S.M., Hiatt J.R., Salamandra J. et al. Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome // *Archives of Surgery*. – 2004. – V.139, N8. – P. 818-823.
19. Moser C., Hany A., Spiegel R. Familial giant hemangiomas of the liver. Study of a family and review of the literature // *Praxis (Bern 1994)*. – 1998. – V.87, N14. – P. 461-468.
20. Nichols F.C. 3rd, van Heerden J.A., Weiland L.H. Benign Liver Tumors // *Surgical Clinics of North America*. – 1989. – V.69, N2. – P. 297-314.
21. Ribeiro M.A.F. Jr., Papaiordanou F., Goncalves J.M., Chaib E. Spontaneous rupture of hepatic hemangiomas: A review of the literature // *World Journal of Hepatology*. – 2010. – V.2, N12. – P. 428-433.
22. Wright F.L., Hua H.T., Velhamos G. et al. Intracorporeal Use of the Hemostatic Agent QuickClot in a Coagulopathic Patient with Combined Thoracoabdominal Penetrating Trauma // *The Journal of trauma*. – 2004. – V.56, N1. – P. 205-208.

### **Информация об авторах**

*Пархисенко Юрий Александрович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: bezaltyna@yahoo.com

*Воронцов Алексей Константинович* – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ «Брянская Городская Больница №1». E-mail: ale92112855@yandex.ru

*Калашиник Роман Сергеевич* – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: rsk3589@mail.ru

*Безалтных Александр Александрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bezaltyna@yahoo.com

УДК 616.351-006.6-089.616-72

## НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЙ МЕТОД СОЗДАНИЯ ОПЕРАЦИОННОГО ДОСТУПА В ХИРУРГИИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

© Гирев Е.А.<sup>1</sup>, Заривчацкий М.Ф.<sup>2</sup>, Гуляева И.Л.<sup>2</sup>, Орлов О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский краевой онкологический диспансер, Россия, 614000, Пермь, ул. Советской Армии, 12

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера, Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26

*Резюме:* изучено качество операционного доступа, созданного при помощи 2-х оригинальных ранорасширителей Е.А. Гирева, В.В. Ферапонтова (РГФ-1 и РГФ-2) после нижнесрединной лапаротомии на примере нижней передней резекции прямой кишки по поводу рака. У 40 одних и тех же пациентов исследованы объективные критерии качества операционного доступа (угол наклона оси операционного доступа, глубина операционной раны, угол операционного действия) при применении нового ранорасширителя РГФ-2 (n=40) и ранорасширителя старой конструкции РГФ-1 (n=40). Проведена сравнительная оценка всех видов интраоперационных осложнений, учитывалась величина интраоперационной кровопотери. Применение ранорасширителя РГФ-2 привело к уменьшению глубины операционной раны с  $67,8 \pm 3,8$  до  $66,8 \pm 4,0$  мм, увеличению угла операционного действия на  $15^\circ$  ( $p=0,01$ ) и угла наклона оси операционного действия на  $4,3^\circ$ , что улучшило качество операционного доступа. Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Величина интраоперационной кровопотери в основной группе пациентов составила  $216,5 \pm 38,86$  мл; группе сравнения –  $276 \pm 20,79$  мл ( $p=0,1$ ). Сделан вывод о том, что использование ранорасширителя РГФ-2 повышает качество операционного доступа, улучшает действия хирурга, тем самым упрощает проведение хирургической операции.

*Ключевые слова:* ранорасширитель, операционный доступ, рак, прямая кишка

## NEW INSTRUMENTAL METHOD OF THE CREATION OF THE SURGICAL APPROACH IN PELVIC ORGANS SURGERY

Girev E.A.<sup>1</sup>, Zfrivchackiy M.F.<sup>2</sup>, Gulyaeva I.L.<sup>2</sup>, Orlov O.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm regional oncological center, Russia, 614000, Perm, Sovetskoy Armiyi St., 12

<sup>2</sup>Perm State Medical University named after acad. E.A. Vagner, Russia, 614990, Perm, Petropavlovskaya St., 26

*Summary:* development of the rectal cancer surgery involves the improvement of the instrumental method of formation of the surgical approach to improve radicality, to reduce surgical trauma, intra- and postoperative complications. A comparative evaluation of the quality of the surgical approach created by two original retractors by E.A. Girev, V.V. Ferapontov (RGF-1 and RGF-2) in the surgical treatment of rectal cancer was held. In the same 40 patients with rectal cancer in different instrumental methods of creating a surgical approach using a new retractor RGF-2 (n=40) and the retractor of old design RGF-1 (n=40) we investigated the objective criteria of quality of the surgical approach, such as the depth of the surgical wound, the angle of operation action and the angle of inclination of the operation action. A comparative evaluation of all types of intraoperative complications was analyzed, the value of intraoperative blood loss was considered as well. Using a retractor RGF-2 we decreased the depth of the wound from  $67,8 \pm 3,8$  to  $66,8 \pm 4,0$  mm, increased the angle of operation action by 15 degrees ( $p=0.01$ ) and the angle of inclination of the operation action axis - by 4.3 degrees, which improved the quality of the surgical approach in lower-middle laparotomy. Intraoperative complications were not observed. The amount of intraoperative blood loss in the study group of patients was  $216.5 \pm 38.86$  ml; in the comparison group –  $276 \pm 20.79$  ml ( $p=0.1$ ). Using the retractor RGF-2 increases the quality of the surgical approach, improves the activity of the surgeon, thereby, increases the effectiveness of surgical treatment.

*Key words:* retractor, surgical approach, cancer, rectum

## Введение

Хирургический метод лечения рака прямой кишки в настоящее время остается основным. Развитие этого метода в дальнейшем связано с расширением показаний к сфинктеросохраняющим операциям, пересмотром дистального уровня резекции с 5 до 2 см [14], преодолением трудностей

наложения колоректальных и колональных анастомозов, внедрением новых видов сшивающих аппаратов [16], случаями прорастания опухоли прямой кишки в соседние органы (у женщин в тело матки, у мужчин – в мочевой пузырь, мочеточники), требующими комбинированных операций. Стесненные условия проведения хирургической операции на органах малого таза могут создать ущерб в технике производства, радикальности удаляемого препарата, привести к различным интра- и послеоперационным осложнениям [10]. Все эти факторы способствуют модернизации старых и созданию новых ранорасширителей улучшающих качество операционного доступа [8, 17]. Таким образом, совершенствование инструментальных методов, улучшающих операционный доступ в хирургии рака прямой кишки, увеличивающих радикализм операции, снижающих операционную травму, развитие различных интра- и послеоперационных осложнений, является актуальной задачей.

## Методика

В 1997 г. Е.А. Гирев и В.В. Ферапонтов осуществили модернизацию ранорасширителя М.З. Сигала и А.И. Лисина (1991), широко применявшегося для облегчения оперативных вмешательств на органах малого таза. По итогам проведенной работы авторами были получены 2 патента на изобретение [4, 5]. Для сохранения технической преемственности, в основе конструкции нового ранорасширителя использованы те же детали, что и у ранорасширителя М.З. Сигала и А.И. Лисина. Это позволяет после нижнесрединной лапаротомии максимально улучшить качество доступа к оперируемому органу при минимальных затратах.

По результатам 40 операций, выполненных по поводу рака прямой кишки, был проведен сравнительный анализ эффективности использования ранорасширителя Е.А. Гирева, В.В. Ферапонтова РФФ-2 и ранорасширителя Е.А. Гирева, В.В. Ферапонтова РФФ-1 (рис. 1, 2) [4, 5].

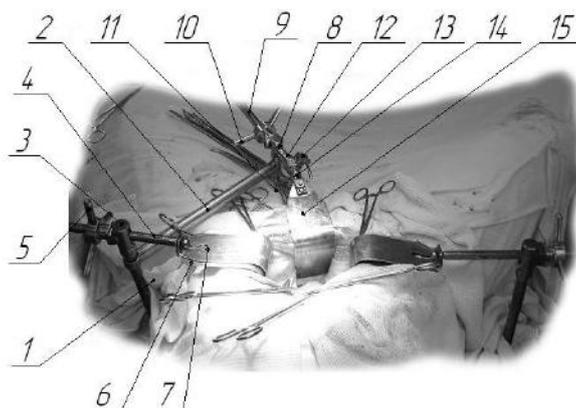


Рис. 1. Сформированный операционный доступ ранорасширителем Е.А. Гирева и В.В. Ферапонтова РФФ-2 при операции по поводу рака прямой кишки, где 1 – стойка; 2 – дополнительная консоль; 3 – шарнирная опора; 4 – винт; 5 – приводной винт; 6 и 7 – крючки; 8 – шарнирная опора; 9 – винт; 10 – приводной штурвал; 11 – фиксатор положения; 12 – цанговый шарнир; 13 – фиксатор положения; 14 – устройство быстрой замены крючков; 15 – крючок

Критерии качества «окна» операционной раны определялись у больных после выполнения нижнесрединной лапаротомии и формирования операционного доступа последовательно – сначала ранорасширителем РФФ-1, затем ранорасширителем РФФ-2. Для объективного контроля качества операционного доступа, созданного при помощи различных типов ранорасширителей, использовали угол наклона оси операционного действия (УНООД), угол операционного действия (УОД), глубину операционной раны, предложенный А.Ю. Созон-Ярошевичем (1954) [13], показатель (L), предложенный М.З. Сигалом (1988) [10]. Глубина операционной раны измерялась в точке по средней линии в нижнем крае лапаротомной раны. При измерении глубины раны проводили контроль показателя L, равным 0 относительно точки, расположенной в области переходной складки брюшины малого таза и передней стенки прямой кишки. У всех пациентов при применении ранорасширителя РФФ-2 ширина крючка (82 мм) была одинаковой (рис. 1); при использовании РФФ-1 в нижнем углу операционной раны у всех пациентов устанавливался

крючок шириной 60 мм (рис. 2). Стерильной металлической линейкой по средней линии больного измерялась длина операционной раны. Ширина – перпендикулярно линии лапаротомного разреза или средней линии в середине длины операционной раны. Угол наклона оси операционного действия измеряли относительно направления оси операционного действия, которая являлась биссектрисой угла операционного действия. Вершина этого угла находилась в той же точке, что и при измерении показателя L.

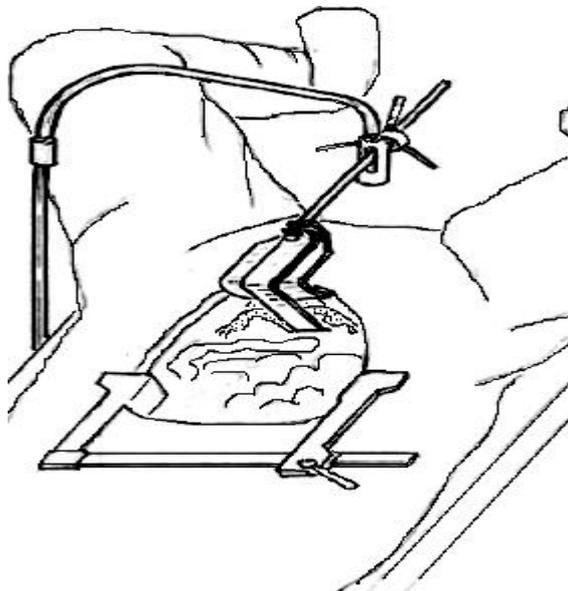


Рис. 2. Схема, операционного доступа сформированного ранорасширителем Е.А. Гирева и В.В. Ферапонтова РГФ-1 при операции по поводу рака прямой кишки

Продолжение оперативного вмешательства у половины больных (20 человек) осуществлялось с использованием ранорасширителя РГФ-1 (группа сравнения), у 20 человек – РГФ-2 (основная группа).

Регистрировали все виды интраоперационных осложнений, произошедших в зоне оперативного вмешательства: ятрогенные повреждения задней стенки мочевого пузыря, матки с придатками, толстого, тонкого кишечника и т.д. После окончания операции подсчитывали величину интраоперационной кровопотери. Степень геморрагического шока определяли по сопоставлению клинических признаков острой кровопотери и распределяли на основе классификации, принятой Американской коллегией хирургов в 1982 г. [6]. Полученные величины острой кровопотери распределяли на четыре класса. 1-й класс – легкая, менее 15% ОЦК (менее 750 мл); 2-й класс – умеренная, 15-30% ОЦК (750-1500 мл); 3-й класс – тяжелая, 31 – 40% ОЦК (1500-2000 мл); 4-й класс, крайне тяжелая, более 40% ОЦК (более 2000 мл). Начальный ОЦК рассчитывали путем умножения «идеальной массы» на 85 мл/кг у мужчин или на 63 мл/кг у женщин. «Идеальную массу», должный вес, рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ}=(P-152,4)\times 0,91+50 \text{ – для мужчин (45,5 – для женщин),}$$

где P – рост человека, ИМТ – идеальная масса тела. Величину кровопотери (ВК) рассчитывали по формуле Либова:

$$\text{ВК(мл)}=\text{вес салфеток(г)}\times 0,54.$$

При анализе количественных показателей использовали среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Оценка достоверности различий показателей проводилась с помощью t-критерия с учетом достоверности различий дисперсий признака (по критерию Фишера) в сравниваемых группах: гомоскедастический t-тест при равенстве групповых дисперсий и гетероскедастический при неравенстве. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Оценка соответствия эмпирических частот теоретическим частотам нормального распределения на основе критерия Хи-квадрат показала, что распределение изучаемых признаков соответствовало нормальному.

## Результаты исследования

Результаты измерений «окна» операционной раны у больных после создания операционного доступа при выполнении передней резекции прямой кишки с использованием 2-х ранорасширителей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Метрические показатели «окна» операционной раны при выполнении передней резекции прямой кишки ( $M \pm \sigma$ )\*

Вид ранорасширителя	ДОР (мм)	ШОР (мм)	ГОР (мм)	УОД (градусы)	УНООД (градусы)
РГФ-2	112,6±2,0	143,5±3,5	66,8±4,0	91,3±2,6	60,9±0,4
РГФ-1	127,0±4,10	120,1±3,6	67,8±3,8	76,2±4,8 t=2,766 p=0,010	56,6±2,8

Примечание: \* – значения t и p приводятся при статистически значимых различиях показателей.

ДОР – длина операционной раны; ШОР – ширина операционной раны;  
ГОР – глубина операционной раны; УОД – угол операционного действия;  
УНООД – угол наклона оси операционного действия

При использовании ранорасширителя РГФ-2 глубина операционной раны была несколько меньшей по сравнению с применением ранорасширителя РГФ-1 (66,8±4,0 мм vs 67,8±3,8 мм); угол операционного действия был больше на 15° (p=0,01); угол наклона оси операционного действия превышал таковой на 4,3° при использовании РГФ-2 по сравнению с применением ранорасширителя РГФ-1 (табл. 1).

Интраоперационных осложнений не наблюдалось при использовании обоих устройств. Интраоперационная кровопотеря при применении РГФ-2 составила 216,5±38,86 мл; РГФ-1 – 276±20,79 мл (p=0,1). Несмотря на большое количество комбинированных операций (передняя резекция прямой кишки в комбинации с экстерпацией матки с придатками, аднексэктомией, резекцией множественных Mts узлов в печени, нефрэктомией) (табл. 2), в основной группе величина интраоперационной кровопотери была меньше, чем в группе сравнения, хотя статистически значимого различия не получено (p>0,05).

Таблица 2. Виды хирургических вмешательств у больных раком прямой кишки

Виды хирургических вмешательств на прямой кишке	Группы наблюдения			
	Основная группа		Группа сравнения	
	абс.	%	абс.	%
Передняя резекция прямой кишки	14	70	18	90
Комбинированная передняя резекция прямой кишки, из них:	6	30	1	5
- с экстерпацией матки с придатками	3	15	1	5
- с аднексэктомией слева	1	5	0	0
- с резекцией множественных Mts узлов в правой и левой доле печени (три)	1	5	0	0
- нефрэктомия слева по поводу синхронного почечно-клеточного рака	1	5	0	0
Паллиативная передняя резекция прямой кишки	0	0	1	5
ВСЕГО	20	100	20	100

Более высокий средний показатель величины интраоперационной кровопотери при передней резекции прямой кишки в группе сравнения, по-видимому, связан с более стесненными, а значит технически несовершенными условиями производства данных операций.

## Обсуждение результатов исследования

Одним из направлений развития инструментальных методов формирования операционного доступа является совершенствование уже зарекомендовавших себя в отечественной практической хирургии и онкологии ранорасширителей. К ним относятся широко известные медицинской общественности ранорасширитель М.З. Сигала и К.В. Кабанова и его модернизированный вариант – ранорасширитель М.З. Сигала и А.И. Лисина [9]. Следующим направлением развития считаем создание на основе полученного опыта новых безопасных инструментальных конструкций ранорасширителей и технологий формирования операционного доступа к оперируемым органам, снижающих травматическое воздействие на больного.

По данным различных авторов и нашим наблюдениям, повышение критериев качества операционного доступа, а именно, уменьшение глубины операционной раны, увеличение углов операционного действия, наклона оси операционного действия приводит к улучшению этапа мобилизации патологически измененного органа, повышению качества интраоперационного гемостаза и являются условием для снижения интра- и послеоперационных осложнений. По данным А.Ю. Созон-Ярошевича [13] значение глубины раны как критерия качества доступа заключается в том, что она определяет большую или меньшую лёгкость манипуляций рук хирурга и его инструментов. При глубине раны меньшей, чем длина пальцев хирурга, или пальцев вооруженных обычными инструментами, полость операционной раны весьма удобна для хирургических манипуляций. Чем глубже рана, тем работа хирурга в полости раны становится труднее. И при глубине 150-200 мм она может осуществляться лишь с большим трудом, с помощью специальных инструментов и особого освещения. Угол операционного действия определяет возможность перемещения в ране пальцев хирурга и инструментов. Для того, чтобы захватить пинцетом какую-то ткань, перерезать её ножницами или наложить шов, необходимо, чтобы инструменты были направлены друг другу под углом, вершина которого хорошо видна хирургу; в противном случае объект вмешательства будет закрыт инструментами. Чем больше этот угол, тем легче оперировать. При величине угла операционного действия в  $25^\circ$  манипуляции осуществляются неуверенно, а при меньшей величине угла ( $10-14^\circ$ ) они практически невозможны. При величине угла в  $90^\circ$ , операция происходит столь же легко, как если бы орган лежал на поверхности. Например, по данным Д.И. Фазлетдинова (1991) [10], который исследовал качество операционного доступа после верхне-срединной лапаротомии ранорасширителем М.З. Сигала А.И. Лисина, глубина операционной раны к пищеводному отверстию диафрагмы составила  $110,3 \pm 10,7$  мм, УОД –  $83,1 \pm 8,9^\circ$ .

По данным Р.М. Тазиева (1988) [11] при изучении качества операционного доступа тем же ранорасширителем при операции спленопанкреатогастрэктомии глубина операционной раны к абдоминальному сегменту пищевода составила  $110,4 \pm 0,2$  мм; УОД –  $82,3 \pm 1,5^\circ$ . В нашем случае при создании операционного доступа ранорасширителем РФФ-2 глубина операционной раны составила  $66,8 \pm 4,0$  мм; УОД –  $91,3 \pm 2,6^\circ$ , что улучшает пространственные взаимоотношения в ране. Значение угла наклона оси операционного действия состоит в том, что им определяется угол зрения, под которым хирург вынужден рассматривать объект операции. Наилучшие условия для операции создаются в том случае, если угол равен  $90^\circ$  и хирург смотрит на объект прямо, en face, к чему стремятся все хирурги; но это не всегда возможно, так как объект операции может проецироваться в стороне от наружной кожной раны, вне раневой апертуры. Практика показывает, что при уменьшении этого угла до величины  $25^\circ$ , оперировать становится невозможно и приходится делать новый разрез или дополнительно расширять рану. Перемещая таким образом, раневую апертуру ближе к органу, подлежащему обнажению. При использовании ранорасширителя РФФ-2 угол наклона оси операционного действия составил  $60,9 \pm 0,4^\circ$ , что также улучшает условия для операции.

Анализ послеоперационного выздоровления больных выявил, что улучшение инструментального метода создания операционного доступа с помощью ранорасширителя РФФ-2 не приводит к увеличению ятрогенных осложнений. Таких осложнений в наших исследованиях не наблюдалось. По данным Д.В. Сидорова (2010) величина интраоперационной кровопотери после выполнения передней резекции прямой кишки составила  $787 \pm 706$  мл [12], по данным П.В. Царькова (2012) –  $275 \pm 162$  мл [14]. В нашем случае при использовании ранорасширителя РФФ-2 при операции передней резекции прямой кишки интраоперационная кровопотеря составила  $225,6 \pm 10,6$  мл и в основной группе пациентов –  $216,5 \pm 8,9$  мл. Таким образом, создание более комфортных условий для проведения полостных операций с использованием нового ранорасширителя Е.А. Гирева, В.В. Ферাপонтова РФФ-2 приводит к уменьшению объема интраоперационной кровопотери. Оценка количества послеоперационных осложнений дала аналогичные результаты. Количество послеоперационных осложнений после передней резекции прямой кишки по данным

А.И. Абелевич (2004) – 4,59%, А.И. Абелевич (2008) – 4,1%, Л.П. Котельниковой (2008) – 12%, А.А. Власова (2009) – 1,1%, а П.В. Царькова (2012) – 7,14%. В собственном исследовании в обеих группах наблюдения несостоятельности толстокишечного анастомоза не было.

## Вывод

Применение нового ранорасширителя РГФ-2 при операции в малом тазу после нижнесрединной лапаротомии позволяет повысить качество операционного доступа в сравнении с ранорасширителем предыдущего поколения – РГФ-1, что улучшает действия хирурга, снижает риск различных интраоперационных осложнений, приводит к более эффективному оперативному лечению и выздоровлению пациентов.

## Литература

1. Абелевич А.И., Овчинников В.А., Серопян Г.А. Выбор способа операций при раке прямой кишки // Хирургия. –2004. –№ 4. – С. 30-33.
2. Абелевич А.И., Комаров Д.В., Ларин А.А. Низкая передняя резекция прямой кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. –2008. –№ 6. – С. 63-66.
3. Власов А.А., Важенин А.В., Плотников А.В., Назарова Д.В. Опыт применения передних резекций в хирургии рака прямой кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2009. –№ 5(168) – С. 52-54.
4. Гирев Е.А., Ферапонтов В.В. Ранорасширитель // Патент РФ на изобретение №97110188. Опубликовано 16.06.1997 г. Бюллетень №24.
5. Гирев Е.А., Ферапонтов В.В., Орлов О.А. Ранорасширитель // Патент РФ на изобретение №2008104256. Опубликовано 4.02.2008 г. Бюллетень №22.
6. Заривчацкий М.Ф. Трансфузиология: Клиническое руководство / Под ред. М.Ф. Заривчацкого. – Пермь: ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, 2014. – 900 с.
7. Котельникова Л.П., Попов А.Н., Порошина Н.А. Применение циркулярных сшивающих аппаратов при передних резекциях прямой кишки // Материалы научно-практической конференции, посвященной 175-летию Пермской краевой клинической больницы. – Пермь, 2008. – С. 40-42.
8. Половинкин В.В., Волков А.В., Халафян А.А. Применение оригинального тазового ретрактора при выполнении тотальной мезоректумэктомии // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2013. – №1. – С. 53-60.
9. Сигал М.З., Лисин А.И. Ранорасширитель-подъемник реберных дуг // Патент СССР на изобретение №302111. Опубликовано 28.04.1971 г. Бюллетень №15.
10. Сигал М.З., Ахметзянов Ф.Н. Гастрэктомия и резекция желудка по поводу рака. – Казань: Татарское книжное издательство, 1991. – 360 с.
11. Сигал М.З., Тазиев Р.М. Спленопанкреатогастрэктомия в хирургическом лечении рака желудка (учебное пособие) – Ленинград, 1988. – 50 с.
12. Сидоров Д.В. Современные принципы лечения рака прямой кишки / Д.В. Сидоров, Л.А. Вашакмадзе // Российский онкологический журнал. –2010. –№ 7. –С. 20-24.
13. Созон-Ярошевич А.Ю. Анатомио-клинические обоснования хирургических доступов к внутренним органам. – Ленинград: МЕДГИЗ. Ленинградское отделение, 1954. – С. 9-29.
14. Царьков В.П., Тулина И.А. Некоторые спорные вопросы истории развития хирургии рака прямой кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – №1. – С. 53-57.
15. Царьков П.В., Кравченко А.Ю., Тулина И.А., Миракян С.С. Стратегия «Сначала удаление первичной опухоли» в лечении синхронного метастатического рака толстой кишки // Практическая онкология. – 2012. – Т.13, № 4. – С. 255-260.
16. Яновой В.В. Низкая передняя резекция прямой кишки, хронология проблем // Хирургия. – 2012. – №1. – С. 49-52.
17. LeVahn B.A., Olson R.E. Retractor apparatus // United States Patent. 1986. – N4. – P. 617-616.

**Информация об авторах**

*Гирев Евгений Альбертович* – кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер». E-mail: girev@bk.ru

*Заривчацкий Михаил Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 с курсом гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. E-mail: girev@bk.ru

*Гуляева Инна Леонидовна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. E-mail: rimenova774@yandex.ru

*Орлов Олег Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России». E-mail: girev@bk.ru

УДК 616.61-006.6-08

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (2008-2010 гг.)

© Зуй В.С.<sup>1</sup>, Соловьев В.И.<sup>1</sup>, Семкина Е.Н.<sup>2</sup>, Гришина К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Жукова, 19

*Резюме:* проанализированы результаты лечения 172 больных с почечно-клеточным раком за период 2008-2010 г. в «Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере». В работе использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации и территориального канцеррегистра Смоленской области. Больные стратифицированы по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса. По результатам проведенного исследования отмечено соответствие с мировыми, европейскими и общероссийскими показателями структуры заболеваемости раком почки: данной патологией чаще болеют мужчины; в структуре заболеваемости у мужчин преобладает левосторонняя локализация процесса и в более поздних стадиях, у женщин – правосторонняя локализация и в более ранних стадиях. Пик заболеваемости для обоих полов приходится на возраст 60-69 лет. Показатели 5-летней выживаемости больных с почечно-клеточным раком соответствуют таковым в мире, Европе, России.

*Ключевые слова:* почечно-клеточный рак, заболеваемость, смертность, выживаемость

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH RENAL CANCER IN SMOLENSK REGION (2008-2010)

Zuy V.S.<sup>1</sup>, Solovyov V.I.<sup>1</sup>, Semkina E.N.<sup>2</sup>, Grishina K.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Oncology Clinical Dispenser, Russia, 214000, Smolensk, Jukov St., 19

*Summary:* outcomes of treatment of 172 patients with different advanced renal cell carcinoma during the period 2008-2010 in "Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary" were analyzed. In the paper data of the official medical reporting documentation and the territorial cancer-register of Smolensk region were used. Patients were stratified by sex, age, location and advance of the tumor process. The results of the research revealed compliance with world, European and Russian indicators of kidney cancer patterns: kidney cancer is more common in men; in the structure of incidence in men left-sided localization process and in the later stages was dominated, in women – right-sided localization and in the earlier stages. The peak incidence for both sexes accounts for the age of 60-69 years. 5-year survival rate of patients with renal cell carcinoma corresponds to those of the world, Europe, Russia.

*Key words:* renal cell carcinoma, incidence, mortality, survival rate

## Введение

На долю рака почки (почечно-клеточный рак, ПКР) приходится 2-3% от общего числа злокачественных новообразований у взрослого населения, в Европе за 30 лет заболеваемость данной патологией удвоилась [2, 7]. Заболеваемость ПКР в России составляет 3,9%, в Европе – 3,4%, в мире – 2,4% [1, 2, 3, 5, 6, 8]. По уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований ПКР занимает 14 место в мире и 10 место в России и в Европе, а по уровню прироста уступает только раку предстательной железы (в России в период с 2004-2014 гг. среднегодовой темп прироста составил 3,43%) [1, 2, 4]. В США ежегодный прирост данной патологии составляет в среднем 2,6 – 2,8% [2, 3], при этом имеются различия заболеваемости в зависимости от региона [10]. Повышение уровня заболеваемости ПКР за счет увеличения числа случайно выявляемых опухолей на ранних стадиях связано с широким внедрением методов визуализации (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) [6, 7, 8]. Смертность от ПКР в мире составляет 1,7%, в Европе – 2,8% [4]. В структуре смертности от онкологических заболеваний в России ПКР у мужчин составляет 2,7%, у женщин – 2,1% [1, 4]. Основным методом лечения ПКР является хирургический в связи с низкой

чувствительностью к лучевой и химиотерапии. Иммунотерапию и таргетную терапию наряду с лучевой терапией применяют при метастатических формах ПКР после проведения циторедуктивной нефрэктомии, а также при нерезектабельных локальных рецидивах [9].

Целью данной работы является анализ структуры заболеваемости и результатов лечения больных ПКР в 2008-2010 гг. в «Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере» (СООКД).

## Методика

Были проанализированы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации (операционные журналы) и территориального канцеррегистра Смоленской области 172 больных с ПКР, которые получали лечение в «Смоленском областном онкологическом клиническом диспансере» за период с 2008 по 2010 г. Больные были стратифицированы по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса. Полученные данные сравнивали с соответствующими мировыми показателями (Россия, Европа, США).

## Результаты исследования и их обсуждение

Распределение больных ПКР в исследуемой группе по полу приведено в табл. 1. Отмечено преобладание мужчин, больных ПКР, над женщинами, сто напрямую связано с образом жизни (вредные привычки), более частыми травмами и производственными вредностями у мужчин. Согласно статистике США, европейским и общероссийским данным, частота заболеваемости ПКР среди мужчин в 1,5 раза выше, чем среди женщин, а среди обследованных пациентов – в 1,39 раза [1, 2, 4, 5, 6, 8].

Таблица 1. Распределение больных почечно-клеточным раком по полу (2008-2010)

Пол	Абсолютное число	Процентное соотношение
Мужчины	100 чел	58,1%
Женщины	72 чел	41,9%
ИТОГО	172 чел	100%

По собственным данным у мужчин опухолевый процесс чаще локализуется в левой почке (55%), у женщин – в правой почке (59,7%) (табл. 2). Данный факт обсуждается в литературе и опосредованно связывается с чаще встречающимися панкреатитами у мужчин, и значительно реже желчекаменной болезнью – у женщин [3, 6].

Таблица 2. Заболеваемость почечно-клеточным раком в зависимости от пола и локализации процесса (2008-2010)

Локализация	Правая почка		Левая почка		ИТОГО	
	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %
Оба пола	88	51,2%	84	48,8%	172	100%
Мужчины	45	45%	55	55%	100	100%
Женщины	43	59,7%	29	40,3%	72	100%

В Смоленской области ПКР диагностируется чаще во II и III стадиях заболевания – 59,3% (26,2% и 33,1% соответственно). У мужчин данная патология чаще выявляется на более поздних стадиях заболевания – 59% (III стадия – 29%, IV – 30%), а у женщин – на более ранних – 70,8% (II стадия – 31,9%, III – 38,9%), при этом, начальные стадии заболевания (I-II стадии) у мужчин диагностировались всего в 31% случаев, а у женщин – в 50%, то есть в 1,6 раза чаще (табл. 3). Все это говорит о более серьезном отношении женщин к своему здоровью.

Таблица 3. Заболеваемость почечно-клеточным раком в зависимости от стадии и пола (2008-2010)

Стадия	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %
I	32	18,6%	19	19%	13	18,1%
II	45	26,2%	22	22%	23	31,9%
III	57	33,1%	29	29%	28	38,9%
IV	38	22,1%	30	30%	8	11,1%
Итого	172	100%	100	100%	72	100%

Пик заболеваемости ПКР в исследуемой группе больных не зависимо от пола приходится на возраст 60-69 лет (табл. 4). Согласно статистике США, европейским и общероссийским данным, пик заболеваемости отмечается в возрасте 60-70 лет [1-3, 5, 6, 8].

Таблица 4. Заболеваемость почечно-клеточным раком в различных возрастных группах (2008-2010)

Возраст, лет		30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	ИТОГО
Оба пола	Абс. числа	4	19	59	64	25	1	172
	в %	2,3%	11,1%	34,3%	37,2%	14,5%	0,6%	100%
Мужчины	Абс. числа	2	12	35	38	13	0	100
	в %	2%	12%	35%	38%	13%	0%	100%
Женщины	Абс. числа	2	7	24	26	12	1	72
	в %	2,8%	9,7%	33,3%	36,1%	16,7%	1,4%	100%

В исследуемой группе пациентов 88,3% подверглись хирургическому лечению в монорежиме, 9,9% получили комбинированное лечение, 0,6% – комплексное. Эти показатели соответствуют принятым в настоящее время стандартам лечения данной патологии – основным методом лечения ПКР является хирургический в связи с низкой чувствительностью ПКР к лучевой и химиотерапии. Иммунотерапию и таргетную терапию, наряду с лучевой терапией, применяют лишь при метастатических формах ПКР, после проведения нефрэктомии при III стадии заболевания, циторедуктивной нефрэктомии, а также при нерезектабельных локальных рецидивах [5, 9, 10].

В исследуемой группе пациентов смертность от злокачественного новообразования составила 29,7%, а выживаемость – 59,9%, причем показатели смертности у женщин ниже, а выживаемости выше, чем у мужчин (табл. 5).

Таблица 5. Показатели выживаемости и смертности больных почечно-клеточным раком (2008-2010)

Исход/Пол	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %	Абс. числа	в %
Жив	103	59,9%	48	48%	55	76,4%
Умер от злокачественного новообразования	51	29,7%	40	40%	11	15,3%
Умер от другого заболевания	7	4,1%	6	6%	1	1,3%
Выехал	7	4,1%	5	5%	2	2,8%
Диагноз не подтвердился	4	2,2%	1	1%	3	4,2%
ИТОГО	172	100%	100	100%	72	100%

Прослежены отдаленные результаты, при этом наиболее высокая летальность отмечена в 1 и 2 годы после лечения. Среди умерших больных в эти годы наблюдения больные с IV стадией составили 44,7% и 18,4% соответственно (табл. 6).

Таблица 6. Показатели летальности в зависимости от стадии, продолжительности лечения и пола почечно-клеточным раком (2008-2010)

Стадия	на 1 году	на 2 году	на 3 году	на 4 году	на 5 году	на 6 году	Итого
I (n=32)	-	2 (6,3%)	-	-	-	-	2 (6,3%)
II (n=45)	-	4 (8,9%)	-	2 (4,4%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)	8 (17,7%)
III (n=57)	3 (5,3%)	4 (7,0%)	4 (7,0%)	-	1 (1,7%)	2 (3,5%)	14 (24,5%)
IV (n=38)	17 (44,7%)	7 (18,4%)	1 (2,7%)	2 (5,2%)	-	-	27 (71%)
Мужчины (n=100)	16 (16%)	14 (14%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)	40 (40%)
Женщины (n=72)	4 (5,5%)	3 (4,2%)	3 (4,2%)	0	0	1 (1,4%)	11 (15,3%)

Согласно системе стадирования, разработанной Университетом штата Калифорния в г. Лос-Анджелес (UISS), 5-летняя выживаемость при локализованных формах ПКР (T1-T3, N0, M0) колеблется от 54,7 до 91,1% в зависимости от уровня риска, а при распространенных формах – от 0 до 32% [3].

В табл. 7 представлены показатели выживаемости в исследуемой группе больных по основным общепринятым критериям (1-летняя, 3-летняя и 5-летняя выживаемости) среди мужчин и женщин. Пятилетняя выживаемость в среднем по России составляет 58,3% среди мужчин и 61,8 среди женщин и напрямую связана со стадией заболевания (79,3% при I стадии, 68,4% при – II, 29,9 % при – III, 11,5% – при IV) [1, 4]. Таким образом, в Смоленской области 5-летняя выживаемость больных ПКР среди мужчин на 3,7%, а среди женщин на 24,3% выше, чем в среднем по России.

Таблица 7. Выживаемость почечно-клеточным раком (2008-2010)

1-летняя выживаемость			3-летняя выживаемость			5-летняя выживаемость		
Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины	Оба пола	Мужчины	Женщины
88,3%	84%	94,4%	75,6%	68%	86,1%	72,1%	62%	86,1%

## Выводы

1. Смоленская область по стандартизированным показателям заболеваемости и выживаемости пациентов почечно-клеточным раком не является эндемичной, основные показатели практически не отличаются от республиканских и мировых, при этом 5-летняя выживаемость выше, чем в Российской Федерации, что говорит о хорошем уровне диагностики данной патологии и правильной тактики лечения этой патологии.
2. Заболеваемость почечно-клеточным раком в Смоленской области у женщин ниже, чем у мужчин на 16%, при этом, у женщин, в отличие от мужчин, данная патология выявляется на 14,7% чаще в правой почке и на 18,9% на более ранних стадиях заболевания. Это подтверждается опытом мировой литературы и является основным фактором в диагностике ранних форм этой патологии по половому признаку.
3. На более высокие показатели выживаемости при почечно-клеточном раке можно рассчитывать только при ранней диагностике данного заболевания. У женщин больных почечно-клеточным раком в Смоленской области 3-х летняя выживаемость на 18,1%, а 5-ти летняя на 24,1% выше, чем у мужчин.

## Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2016. – С. 250.
2. Altekruse S., Kosary C., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007 // National Cancer Institute. Bethesda. – 2010. – P. 46-52.
3. Chow W.H., Devesa S.S., Warren J.L., et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States // JAMA. – 1999. – P. 281.

4. Davydov M.I., Aksel E.M. Cancer statistics in Russia and CIS in 2008 // Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. – 2010. – N 2. – P. 48-49.
5. Escudier B., Porta C., Schmidinger M. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2014. – V.25, N3. – P. 49-56.
6. Ferlay J., Autier P., Boniol M. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // Annals of Oncology. – 2006. – V.18, N3 – P. 581-92.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide IARC // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2010. – N10. – P. 35-39.
8. Kosary C.L., McLaughlin J.K. Kidney and renal pelvis // SEER cancer statistics review, 1973-1990. – 1993. – N22. – P. 93.
9. Ljungberg B., Bex A., Canfield S. et al. Рекомендации Европейской ассоциации урологов 2014 г. Почечно-клеточный рак. РМЖ. – 2014. – №17. – 1218 с.
10. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // International Journal of Cancer. – 1993. – N54. – P. 594.

### **Информация об авторах**

*Зуй Владимир Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.ru.

*Соловьев Владимир Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-onk@list.ru.

*Семкина Елена Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» г. Смоленска. E-mail: semkina-onk@list.ru.

*Гришина Ксения Владимировна* – лаборант кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: skany@bk.ru.

УДК 616.24-006.6-084.3

## УРОВЕНЬ ДИАГНОСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКИХ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (2004-2014 гг.)

© Зуй В.С.<sup>1</sup>, Соловьев В.И.<sup>1</sup>, Семкина Е.Н.<sup>2</sup>, Гришина К.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Россия, 214000, Смоленск, ул. Жукова, 19

*Резюме:* целью данной работы явилось изучение оценки уровня диагностики и результатов лечения больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) легких по Смоленской области, а задачей – эпидемиологический анализ заболеваемости ЗНО легких в Смоленской области в период с 2004 по 2014 гг. В работе использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации и территориального канцеррегистра Смоленской области. Больные были стратифицированы по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса, а так же месту проживания больных. В общей структуре заболеваемости, рак легких по Смоленской области стабильно занимает 3-е место. Однако у мужчин это лидирующая нозология и занимает 1-е место на протяжении последних лет. В то время как у женщин рак легких не входит в первую пятерку заболеваемости злокачественными новообразованиями. Резкий подъем заболеваемости раком легких отмечается с 45 лет пациентов и достигает своего пика к 65 годам. Рак легких в Смоленской области занимает главенствующие позиции среди всех онкологических заболеваний, при этом в Смоленской области рак легкого диагностируется в IV стадии в 45,5%, что на 11,3% выше, чем в среднем по России, что негативно влияет на показатели выживаемости больных этой патологии.

*Ключевые слова:* рак легкого, заболеваемость раком легкого, запущенность, отдаленные результаты

## DIAGNOSTICS LEVEL AND RESULTS OF TREATMENT LUNG CANCER IN SMOLENSK REGION (2004-2014)

Zuy V.S.<sup>1</sup>, Solovyov V.I.<sup>1</sup>, Semkina E.N.<sup>2</sup>, Grishina K.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Oncology Clinical Dispenser, Russia, 214000, Smolensk, Jukov St., 19

*Summary:* the aim of the research is the study of diagnostic level assessment and the results of treatment patients with lung cancer is Smolensk region. The problem is the epidemiological incidence analysis of lung's malignant neoplasm diseases in Smolensk region from 2004 to 2014. The evidence official accounting and reporting documents and territorial kantserrgistr were used. Patients were stratified by gender age, localization and the prevalence of tumor process and place of their residence. In general morbidity structure lung cancer ranks 3<sup>rd</sup> in Smolensk region. However in men this leading nosology ranks 1<sup>st</sup> while in women lung cancer is not included in the top five malignant neoplasm diseases. A sharp rise in the incidence of lung cancer is marked from 45 years and gets its peak to 65 years. In Smolensk region lung cancer holds leading positions in all oncological diseases wherein in Smolensk region lung cancer is diagnosed in 4 phase in 45%. that in 11,3% higher than the average for Russia, that negatively affects on patients with lung cancer survival rates.

*Key words:* lung cancer, lung cancer morbidity, neglect, late fate

## Введение

В течение последних 50 лет смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) легких в развитых странах Европы и Америки увеличилась в 2 раза, как среди мужского, так и женского населения, несмотря на технический прогресс в медицине. Ежегодный прирост рака легкого составляет от 3,2 до 4,5 на 100 тыс. населения. Связано это в основном с ухудшением экологической обстановки, изменением условий жизни большинства населения (урбанизация), увеличением продолжительности жизни населения [1, 4-6, 10, 12]. Ежегодно в России заболевают раком легких свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 (84%) составляют мужчины. Более 20000 больных раком легкого в России в течение года (34,2%) выявляются в IV стадии заболевания [7, 11]. Своеобразие физиологии и анатомии легких, многочисленность гистологических вариантов рака легких, поздняя диагностика приводят к неудовлетворительным результатам лечения данной патологии. Хирургические вмешательства из-за функциональности

легких по поводу опухолей этого органа не всегда возможны. Изучаются различные варианты специализированного лечения и результаты стандартных схем [1-3, 6-8, 11, 12, 15].

Цель работы заключалась в оценке уровня диагностики и результатов адекватного лечения больных злокачественными новообразованиями легких по Смоленской области за период с 2004 по 2014 гг. в сравнении с мировыми показателями.

## Методика

В работе использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации и территориального канцеррегистра Смоленской области. Больные были стратифицированы по полу, возрасту, локализации и распространенности опухолевого процесса, а так же месту проживания.

## Результаты исследования и их обсуждение

В общей структуре онкозаболеваемости, рак легких по Смоленской области стабильно занимает 3-е место (табл. 1). Однако у мужчин это лидирующая онкопатология и занимает 1-е место на протяжении последних лет (табл. 2). У женщин рак легких не входит в первую пятерку заболеваемости злокачественными новообразованиями (табл. 3).

Таблица 1. Структура заболеваемости населения Смоленской области (СО) и РФ злокачественными новообразованиями

	2013 (РФ)		2012 (СО)		2013 (СО)		2014 (СО)	
	Рак кожи + меланома	14,0%	Рак кожи + меланома	13,5%	Рак кожи + меланома	13,9%	Рак кожи + меланома	16,6%
1 место	Рак молочной железы	11,4%	Рак молочной железы	13,4%	Рак молочной железы	12,8%	Рак молочной железы	12,3%
2 место	Рак легких	10,5%	Рак легких	11,0%	Рак легких	10,5%	Рак легких	8,5%
3 место	Рак желудка	7,0%	Рак желудка	8,2%	Рак желудка	8,2%	Рак желудка	7,6%
4 место	Рак ободочной кишки	6,5%	Рак ободочной кишки	5,3%	Рак ободочной кишки	5,6%	Рак ободочной кишки	5,3%

Таблица 2. Структура онкозаболеваемости мужского населения Смоленской области (СО) и РФ

	2013 (РФ)		2012 (СО)		2013 (СО)		2014 (СО)	
	Рак легких	18,4%	Рак легких	20,6%	Рак легких	19,2%	Рак легких	15,9%
1 место	Рак предстательной железы	12,9%	Рак предстательной железы	11,0%	Рак предстательной железы	12,3%	Рак предстательной железы	14,9%
2 место	Рак кожи + меланома	11,4%	Рак кожи + меланома	9,6%	Рак кожи + меланома	9,5%	Рак кожи + меланома	10,2%
3 место	Рак желудка	8,6%	Рак желудка	7,6%	Рак желудка	8,2%	Рак желудка	10,1%
4 место	Рак ободочной кишки	5,9%	Рак ободочной кишки	5,4%	Рак ободочной кишки	5,3%	Рак ободочной кишки	5,6%

Таблица 3. Структура онкозаболеваемости женского населения Смоленской области (СО) и РФ

	2013 (РФ)		2012		2013		2014	
	Рак молочной железы	20,9%	Рак молочной железы	22,9%	Рак молочной железы	22,3%	Рак молочной железы	21,5%
1 место	Рак кожи + меланома	16,2%	Рак кожи + меланома	16,9%	Рак кожи + меланома	16,0%	Рак кожи + меланома	18,6%
2 место	Рак тела матки	7,7%	Рак тела матки	9,3%	Рак тела матки	8,7%	Рак тела матки	9,1%
3 место	Рак ободочной кишки	7,0%	Рак желудка	6,7%	Рак желудка	7,0%	Рак желудка и шейки матки	5,8%
4 место	Рак шейки матки	5,5%	Рак шейки матки	6,3%	Рак ободочной кишки	6,1%	Рак ободочной кишки	5,4%

По нашим данным за исследуемый период в Смоленской области было зарегистрировано 4059 случаев рака легких. Из общего числа заболевших раком легкого мужчины составили 73,5%, женщины – 26,5%. Мужчины в 2,8 раза чаще заболевают данной патологией. Сельское население в исследуемой группе независимо от пола составило 68% и соответственно 32% – городские жители.

Резкий подъем заболеваемости раком легких отмечается с 45 лет и достигает своего пика к 65 годам (рис. 1), что сопоставимо с данными литературы [13-15]. Последнее десятилетие характеризуется увеличением заболеваемости среди представителей обоих полов как в Смоленской области (рис. 2), так и в мировой практике.

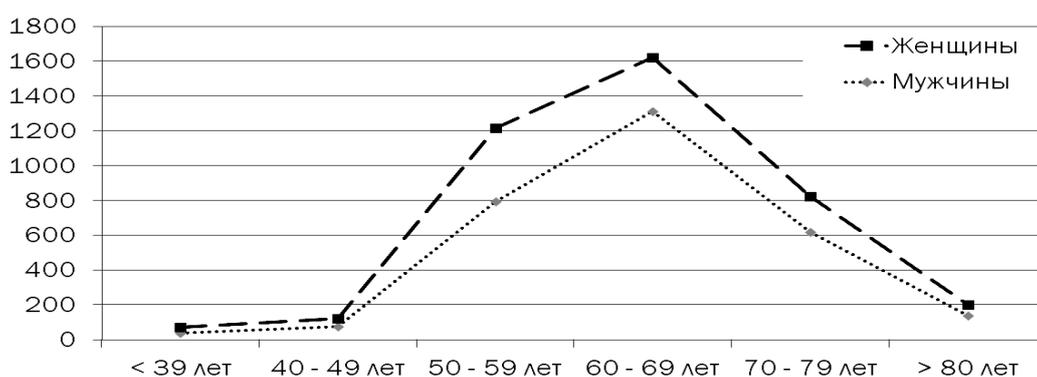


Рис. 1. Возрастные показатели заболеваемости раком легкого в Смоленской области (2004-2014гг.)

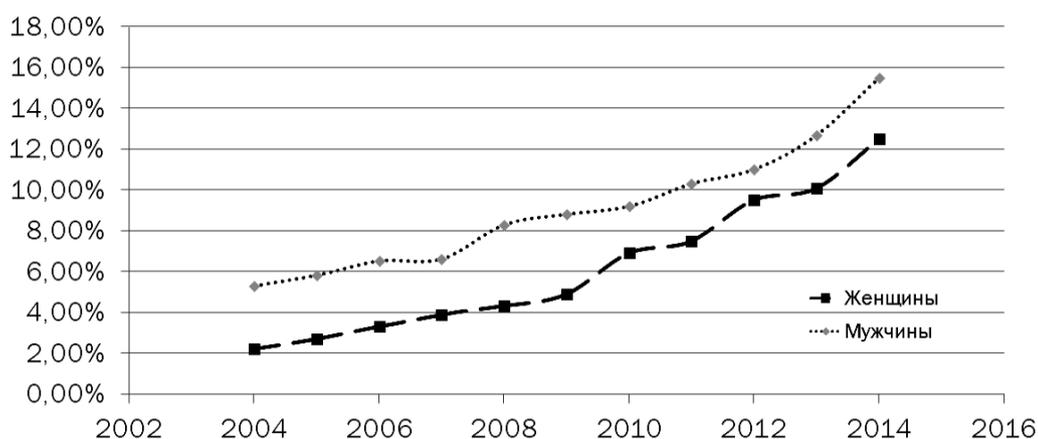


Рис. 2. Заболеваемость раком легкого среди мужского и женского населения за исследуемый период в Смоленской области

Центральная локализация опухолей в легких превалирует и отмечается в 63% (рис. 3), что делает метод фибробронхоскопии более эффективным в диагностике рака легкого [2, 5, 6]. По поражению в легком с наибольшей частотой опухоли локализовались в верхних долях легких (23%). В исследуемой группе в 23,2% случаев рак легких выявляют в III стадии (в России – 24,3%) и 45,5% – в IV стадии (в России – 34,2%). Таким образом, в Смоленской области запущенные формы рака легкого диагностируются в 68,7%, что на 10,2% выше, чем в среднем в РФ (58,5%) [4, 10].

По нашим данным в структуре онкологической смертности сельского и городского мужского населения рак легкого занимает 1-е место, а у женского населения – 3-е место.

Стандартизованный показатель смертности от рака легких населения сельских поселений составляет 32,2‰, что статистически значимо выше, чем жителей городов, составляющих 29,3‰. Показатели смертности от рака легких у мужского населения, проживающего как в городах, так и в сельской местности, имели наибольшие значения: 65,4‰ и 67,6‰ соответственно. У женского населения они составили 8,2‰ и 7,4‰ соответственно (рис. 4). В доступной литературе данных, характеризующих изучаемую ситуацию, обнаружено не было.

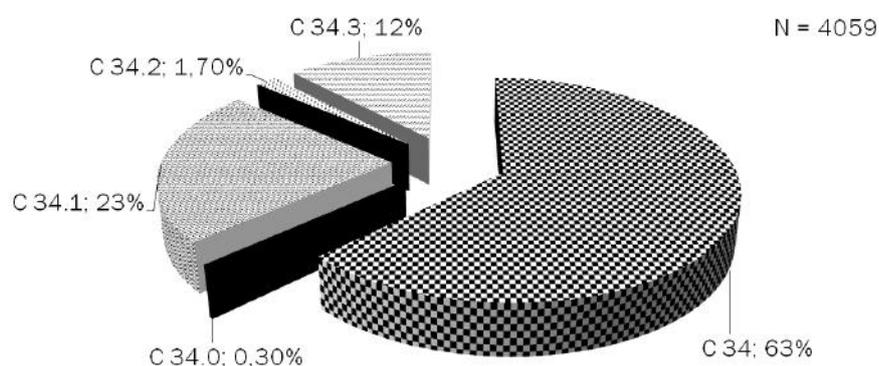


Рис. 3. Варианты локализации опухоли в легких в Смоленской области (2004-2014 гг.). Обозначения: С34 Злокачественное новообразование бронхов и легких; С34.0 ЗНО главных бронхов; С34.1 ЗНО верхней доли, бронхов или легкого; С34.2 ЗНО средней доли, бронхов или легкого; С34.3 ЗНО нижней доли, бронхов или легкого

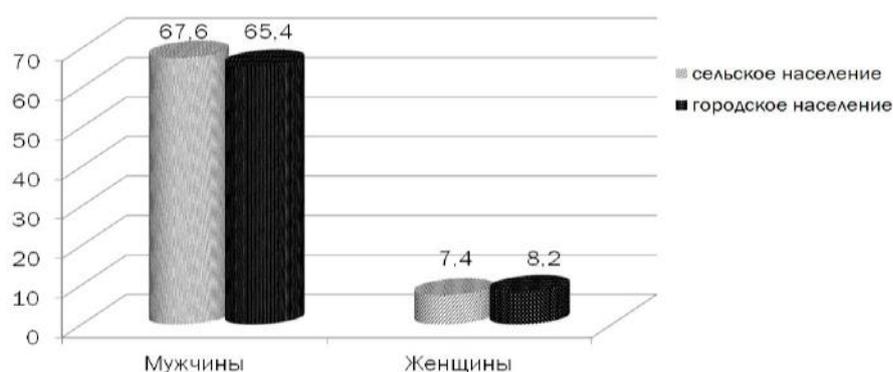


Рис. 4. Смертность от злокачественных новообразований легких в Смоленской области в зависимости от пола больных и места их проживания (2004-2014 гг.)

В динамике у мужчин, проживающих в городах, риск умереть от рака легкого имел тенденцию к снижению, у сельчан к росту. Кумулятивный риск умереть от рака легкого у женщин, как в городской, так и сельской местности, имел тенденцию роста (рис. 5).

После уточнения распространенности опухоли и общего обследования пациента встает вопрос о выборе оптимального способа лечения [2, 3, 8, 9].

Общепринятыми методами лечения больных раком легкого в настоящее время являются: монотерапия (либо хирургическое, либо лучевое, либо химиотерапевтическое), комбинированное лечение (химиотерапия + лучевая терапия, химиотерапия + хирургическое лечение, лучевая терапия + хирургическое лечение) и симптоматическое [3, 6-8, 11-13].

В исследуемой группе симптоматическое лечение проведено у 2014 пациентов (49,6%) в связи с распространенностью опухолевого процесса, отказа больных от лечения или определения противопоказаний для специализированного лечения в связи с тяжелой сопутствующей патологией у пациентов. Радикальное лечение проведено у 2045 пациентов (50,4%), из них в 58,3% больным раком легких была проведена так называемая монотерапия, а в 41,7% – комбинированное лечение, по данным литературы [1, 3, 7, 8, 11, 12] эти показатели с показателями в РФ сопоставимы. В группе пациентов, которым специализированное лечение выполнено в монорежиме хирургическое составило 61,1%, химиотерапия – 30,7%, лучевая терапия – 8,2%. В группе пациентов, которым проводилось комбинированное специализированное лечение, в 47,5% хирургическое лечение сочеталось с лучевой терапией, в 29,2% – хирургическое лечение с химиотерапией и в 23,3% – лучевая терапия с химиотерапией. В ведущих онкологических центрах страны комбинированное лечение в виде лучевой терапии и химиотерапии применяется в

2 раза реже, за счет увеличения применения хирургического этапа в лечении больных раком легкого [2, 3, 6].



Рис. 5. Смертность от злокачественных новообразований легких в Смоленской области (2004-2014 гг.) в зависимости от места проживания

В исследуемой группе пациентов, которым было проведено специализированное лечение прогрессирующие опухоли диагностированы у 981 (47,9%) больных. При этом у 51,2% выявлены «местные» проявления заболевания (рецидивы) и «отдаленные» метастазы в различных органах в сочетании с рецидивами у 75,6% больных, что в 1,3 раза превышает общероссийские показатели [4, 8, 10]. Из 747 оперированных в 2004-2009 годах у 45,2% диагностированы метастазы; при этом у 49,8% выявлены «местные» проявления опухоли в зоне ранее выполненного хирургического вмешательства. В 2010-2015 годах повышение радикальности операций (в виде стандартизированных лимфодиссекций), применения новых методик облучения (ввод в эксплуатацию после ремонта радиологического корпуса ОКБ) и новых химиопрепаратов (таргетная терапия) нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли. Оно выявлено у 37,7%, а «местные» рецидивы диагностированы у 25,9% больных (на 23,9% меньше предыдущего периода).

## Выводы

1. Увеличение заболеваемости раком легкого в Смоленской области, как и во всем мире на протяжении последних 50 лет отмечается среди представителей обоих полов, особенно у мужчин (в 2,8 раза чаще, чем у женщин), при том, что у сельских жителей Смоленской области рак легкого встречается в 2,13 раза чаще, чем у жителей городов региона. Пик заболеваемости этой патологией как в Смоленской области, так в мире отмечен в возрасте 45-65 лет.
2. В Смоленской области рак легкого в 68,7% случаев выявляют в запущенных случаях (III и IV стадии), что на 10,2% выше среднереспубликанских показателей и свидетельствует о низкой онконастороженности врачей лечебно-профилактических учреждений общего профиля и несовершенстве скрининговых систем обследования в Смоленской области.
3. Внедрение стандартизированных современных специализированных методов лечения за последнее 10 лет, несмотря на трудности ранней диагностики рака легкого в Смоленской области по хронологическим интервалам способствует уменьшению манифестации данной патологии, преимущественно за счет её местного рецидивирования.

## Литература

1. Владимирова Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения немелкоклеточного рака легкого поздних стадий // Фарматека. – 2012. – №8. – С. 9-22.
2. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Давыдов М.И., Локтионов А.К. Немелкоклеточный рак легкого (современные подходы к лечению) // Врач. – 2007. – №1. – С. 24-27.
3. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К. Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II, IIIA стадии // Пульмонология. – 2007. – №3. – С. 72-76.

4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. . Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009г // Вестник РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН. – 2011. – Т.22, №3 (прил. 1). – С. 172.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – М.: Издательская группа РОНЦ. – 2014. – С. 226.
6. Колбанов К.И. Факторы прогноза при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы) // Российский онкологический журнал. – 2011. – №4. – С. 50-55.
7. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. и др. Современные возможности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком I-III стадии // Онкология. – 2012. – №2. – С. 4-11.
8. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А. и др. Факторы прогноза, результаты хирургического и комбинированного лечения больных с различными морфологическими типами немелкоклеточного рака легкого // Онкология. – 2013. – №3. – С. 11-16.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2014. – С. 250.
10. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 3-7.
11. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Глушко В.А. и др. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого с резектабельными отдаленными метастазами // Онкология. – 2014. – №4. – С. 14-18.
12. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Пикин О.В. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №12. – С. 12-20.
13. Giaccone G., Giaccone J., van Ark-Otte et al. Differential expression of DNA topoisomerases in non-small cell lung cancer and normal lung // Biochimica et Biophysica Acta. – 2010. – N5. – P. 802-812.
14. Reed J.C., Green D.R. Remodeling for demolition: changes in mitochondrial ultrastructure during apoptosis // Molecular Cell Biology. – 2011. – N4. – P. 341-346.
15. Rose-James A. Molecular Markers with Predictive and Prognostic Relevance in Lung Cancer // Lung Cancer International. – 2010. – N10. – P. 621.

### **Информация об авторах**

*Зуй Владимир Сергеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.ru.

*Соловьев Владимир Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-onk@list.ru.

*Семкина Елена Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по организационно-методической работе ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» г. Смоленска. E-mail: semkina-onk@list.ru.

*Гришина Ксения Владимировна* – лаборант кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: skany@bk.ru.

УДК 616.127-005.8

**РОЛЬ КОМБИНАЦИЙ ГЕНОВ В ПРОГНОЗЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**© **Круглов В.Н.<sup>1</sup>, Рубаненко А.О.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Россия, 443070, Самара, ул. Аэродромная, 43<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443076, Самара, ул. Чапаевская, 69

*Резюме:* целью исследования явилось изучение влияния генетических вариантов на прогноз осложнений после стентирования у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Исследование включало 171 пациента, которые были госпитализированы с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Пациентам было проведено стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА). Пациентам было проведено стентирование инфаркт-связанной артерии (ИСА) непосредственно после госпитализации или после неэффективной тромболитической терапии. Пациенты, у которых после стентирования возникла клиника рецидива коронарной недостаточности, составили 1-ю группу (n=43: 38 мужчин (88,4%) и 5 женщин (11,6%)), средний возраст – 56,7±10,2 лет. У них при повторной коронарографии выявлен рестеноз стента ИСА, проведено рестентирование. Во 2-ю группу вошли 128 пациентов (103 мужчины (80,5%) и 25 женщин (19,5%)) с неосложненным послеоперационным периодом, средний возраст – 56,3±10,8 лет. Проанализированы результаты генетического исследования по 7 полиморфным генетическим вариантам, данные коронарографии, факторов риска.

По исходам чрескожного коронарного вмешательства, группы достоверно различались между собой: по частоте рецидивов инфаркта миокарда (ИМ) – 9,3 и 0% соответственно (p=0,004) и повторных ИМ – 21 и 0% (p<0,0001). Комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-I, (G455A) гена FI+(T1565C) и гена ITGB3 определена у 9 больных (21,0%) в 1-й группе и у 11 пациентов (8,6%) во 2-й группе (p=0,03). У 10 пациентов (23,3%) 1-й группы выявлена комбинация аллелей (G455A) гена FI и (T1565C) гена ITGB3. Во 2-й группе эта комбинация встретилась у 15 больных (11,7%), p=0,048. Комбинация аллелей (4G/4G) гена PAI-I, (G455A) гена FI, (T1565C) гена ITGB3 and (G10976A) гена FVII отмечена у 4 пациентов (9,3%) в 1-й группе и у 1 пациента (0,8%) во 2-й группе (p=0,01).

По итогам исследования был сделан вывод о том, что комбинации генетических вариантов FI+ITGB3, PAI-I+FI+ITGB3, PAI-I+FI+ITGB3+FVII и FI+ITGB3+FVII ассоциируются с рестенозом ИСА у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

*Ключевые слова:* генетический вариант, инфаркт миокарда, комбинация

**ROLE OF COMBINATIONS OF GENES ON THE PROGNOSIS OF CORONARY ARTERY STENTING COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION**Kruglov V.N. <sup>1</sup>, Rubanenko A.O. <sup>2</sup><sup>1</sup>Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Russia, 443070, Samara, Aerodromnaya St., 43<sup>2</sup>Samara State Medical University, 443076, Samara, Chapayevskaya St., 69

*Summary:* the aim of the study was to elucidate the effects of genetic variants on the prognosis of coronary artery stenting complications in patients with myocardial infarction with ST-elevation. 171 patients were included in the study who were hospitalized with myocardial infarction with ST-elevation. The patients underwent stenting of the infarction-associated artery (ISA) immediately after admission or after ineffective thrombolytic therapy. The patients presented with clinical recurrence of coronary insufficiency after PCI comprised group I (n=43: 38 males (88.4%) and 5 women (11.6%)), mean age - 56.7±10.2. Coronary angiography showed restenosis of the ISA stent in these patients and they underwent repeated stenting. Group II comprised 128 patients (103 males (80.5%) and 25 women (19.5%)) with an uncomplicated postoperative period and mean age of 56.3±10.8. The genetic study results for 7 polymorphic genetic variants, coronary angiography data, and risk factors were analyzed.

Groups I and II significantly differed in endpoints such as recurrence of myocardial infarctions (9.3% vs. 0%) (p=0.004) and frequencies of reinfarction (21.0% vs. 0%), respectively (p<0.0001). The combination

of alleles (4G/4G) of gene PAI-I, (G455A) of gene FI and (T1565C) of gene ITGB3 was detected in 9 patients (21.0%) of group I and in 11 patients (8.6%) of group II ( $p=0.03$ ). The combination of alleles (G455A) of gene FI and (T1565C) of gene ITGB3 was detected in 10 patients (23.3%) of group I. This combination is encountered in 15 patients (11.7%) of group II ( $p=0.048$ ). The combination of alleles (4G/4G) of gene PAI-I, (G455A) of gene FI, (T1565C) of gene ITGB3, and (G10976A) of gene VII was observed in 4 patients (9.3%) of group I and in 1 patient (0.8%) of group II ( $p=0.01$ ).

Finally it was concluded that the combinations of genetic variants FI+ITGB3, PAI-1+FI+ITGB3, PAI-1+FI+ITGB3+FVII, and F1+ITGB3+FVII were associated with restenosis of stented ISA in patients with myocardial infarction with ST-elevation.

*Key words:* genetic variants, myocardial infarction, combination

## Введение

Для повышения прогностической точности и адекватности мер профилактики в настоящее время большое внимание уделяется генам-кандидатам ишемической болезни сердца, чьи белковые продукты принимают активное участие в функционировании сердечно-сосудистой системы [1]. Большая роль генетических факторов, наряду с известными факторами риска, в стратификации риска осложнений у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) может служить основой для оптимизации их профилактики, в том числе до манифестации заболевания.

Используемая в клинической практике шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [7], основанная на выборке, включающей 43810 пациентов, позволяет оценить риск смерти и рецидива ИМ без учета метода реперфузии. Разрабатываются госпитальные регистры острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST, основанные на клинико-анатомических критериях [2]. Данные способы оценки риска развития осложнений не учитывают генетические факторы, которые могут являться важным аспектом развития заболевания.

Для практикующего врача остается актуальным вопрос о выборе наиболее специфичного и чувствительного способа оценки риска развития осложнений ИМ, который бы учитывал генетические факторы риска и в перспективе выбор наиболее оптимальной тактики ведения пациентов [3].

Коронарное стентирование нередко осложняется рестенозом – от 2% [10] до 20-35% [15]. Имплантация голометаллических стентов снижает риск развития рестеноза по сравнению с баллонной ангиопластикой. Первое поколение стентов с покрытием (сиролимус-стенты и паклитаксел-стенты) позволило значительно уменьшить вероятность развития рестеноза. Тем не менее, при имплантации данных стентов рестеноз оставался серьезной проблемой. Результатом стало внедрение второго поколения стентов с более биосовместимыми полимерами, биопоглощаемыми полимерными покрытиями, а также новые типы стентов с полностью биорезорбируемыми сосудистыми каркасами.

Использование стентов с покрытием связано с отсроченным артериальным заживлением из-за воспалительной реакции на полимеры, что задействует фибриноген, протромбин, факторы коагуляции. Кроме того, имплантация стента над некротическим ядром может значительно задержать заживление из-за меньшего роста неоинтимы и большего воспаления, отложений фибрина по сравнению со стентами имплантированными над стабильными коронарными бляшками [12]. В то же время, в исследовании J. Legutko и соавт. описана внутрискелетная обструкция неоинтимы до 14% при коронарном стентировании [10].

В публикациях активно обсуждается роль различных генетических полиморфизмов в развитии осложнений ИМ. Так, в исследовании I. Buyschaert и соавт. приводятся данные о повышении с помощью генетических маркеров прогностической ценности шкал прогнозирования риска развития осложнений ИМ. Информация о генотипе по полиморфному варианту rs1333049, расположенному в локусе хромосомы 9p21, включенная в модель GRACE, увеличила ее прогностическую значимость на 5,9% [4].

Таким образом, учитывая противоречивость и недостаточность данных литературы, следует предположить необходимость проведения исследований по возможности использования генетических полиморфизмов, в том числе различных их сочетаний, в стратификации риска развития осложнений после ИМ.

Целью работы явился анализ влияния генетических вариантов на развитие осложнений у пациентов с ИМ с подъёмом сегмента ST в течение 12 мес. после стентирования инфаркт-связанной артерии (ИСА).

## Методика

Общая выборка исследования включала группу из 171 пациента, которые были госпитализированы в Самарский областной клинический кардиологический диспансер по поводу острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST давностью менее 24 ч. Пациентам была проведена коронарография со стентированием ИСА после госпитализации или после неэффективной тромболитической терапии на догоспитальной этапе (5 пациентов). Среднее время дверь-баллон составило 83,4 мин. Тромболитическая терапия проводилась на этапе ЦРБ при невозможности своевременной доставки пациента для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Диагностический алгоритм включал сбор жалоб, анамнеза, осмотр, запись электрокардиограммы, определение уровня тропонина, контроль показателей системной гемодинамики, проведение эхокардиографии, коронарографии. Лечебная тактика, в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST ЭКГ, включала применение ацетилсалициловой кислоты, блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, ингибиторов ренин-ангиотензивной системы (ИАПФ/АРА), клопидогрела или тикагрелора, статинов (при отсутствии повышения трансаминаз).

У всех пациентов проведено исследование 7 генов. В качестве генетических маркеров были выбраны 7 генов: rs1800790 (F1 /ген фибриногена/4q31.3), rs1799963 (FII /ген протромбина/ 11p11), rs6025 (FV /ген свертывающего фактора V/1q23), rs6046 (FVII /ген свертывающего фактора VII/ 13q34), rs2227631 (PAI-1/ген ингибитора активатора плазминогена-1/7q22.1), rs5918 (ITGB3 /ген тромбоцитарного гликопротеина IIIa/ген $\beta_3$ -интегрина/17q21.32), rs1801133 (MTHFR /ген метилентетрагидрофолатредуктазы/ 1p36.3).

Выделение ДНК пациентов осуществлялось из венозной крови с помощью наборов «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» производства НПФ «ЛИТЕХ». Генотипирование проводили с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ «ЛИТЕХ». Полимеразная цепная реакция проводилась на приборах CFX 96 (BIORAD) в режиме «реального времени» или на термоциклере C-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе «GelDoc» (BIORAD).

Определение состояния пациентов проводилось через 12 мес. Пациенты с развитием клиники коронарной недостаточности были выделены в 1-ю группу. При повторной коронарографии у них выявлен рестеноз стента ИСА, проведено рестентирование. Рестентирование было обусловлено внутривенным рестенозом стентов. 128 пациентов без коронарных осложнений составили 2-ю группу. Во 2-й группе у 14 пациентов (10,9%) перед коронарным шунтированием нестентированных артерий (прогрессирование атеросклероза нестентированной передней межжелудочковой артерии) проведена повторная коронарография, которая не выявила рестеноза стентированной ранее по поводу острого коронарного синдрома артерии. «Конечными точками» наблюдения были смерть от острого ИМ, развитие нефатального ИМ, рецидива ИМ и нестабильной стенокардии после ЧКВ. Пациенты 1-й группы весь период наблюдения получали терапию ацетилсалициловой кислотой (43 пациента, 100%), блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов (43 пациента, 100%), ингибиторами РААС (ИАПФ/АРА – 43 пациента, 100%), клопидогрелом (40 пациентов) или тикагрелором (3 пациента), статинами (43 пациента, 100%). Медикаментозное лечение пациентов 2-й группы в течение периода наблюдения включало прием ацетилсалициловой кислоты (127 пациентов, 99,2%), блокаторами  $\beta$ -адренергических рецепторов (127 пациентов, 99,2%), ингибиторами РААС (ИАПФ/АРА – 127 пациента, 99,2%), клопидогрелом (128 пациентов, 100%), статинами (120 пациентов, 93,7%, кроме 8 пациентов, уровни трансаминаз которых превышали 3 ВГН (референтных значений или «верхней границы нормы»). В 1-й группе 21 пациенту (48,8%) имплантировали голометаллические стенты, 22 пациентам (51,2%) – стенты с лекарственным покрытием. Во 2-й группе 63 пациентам (49,2%) были установлены голометаллические стенты и 65 пациентам (50,8%) – стенты с лекарственным покрытием (табл. 1).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft inc). Количественные показатели представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения ( $\delta$ ). Оценка достоверности различий между независимыми группами осуществлялась по U-критерию Манна-Уитни. При расчете отношения шансов для показателей, включенных в исследование, использовали бинарный логистический регрессионный анализ. Логистический регрессионный анализ проводился с целью определения

независимых предикторов развития рестенозов ИСА после проведения ЧКВ. Результаты логистического регрессионного анализа представлены в виде значения отношений шансов (ОШ), значения  $p$  и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика больных инфарктом миокарда

Признак/группа	1 группа N=43	2 группа N=128
Возраст, M $\pm$ SD	56,7 $\pm$ 10,2	56,3 $\pm$ 10,8
Пол (мужской/женский)	38(88,4%)/5(11,6%)	103(80,5%)/25(19,5%)
Артериальная гипертензия	37(86%)	101(78,9%)
Сахарный диабет	5(11,6%)	12(9,4%)
Ожирение	13(30,2%)	40(31,3%)
ХСН	7(16,3%)	22(17,2%)
Курение	18(41,9%)	51(39,8%)

### Результаты исследования

В 1-й группе умерло 2 пациента (1,2%) от острого ИМ, у 9 пациентов развился нефатальный ИМ – 21,0% ( $p < 0,0001$ ), у 4 пациентов – рецидив ИМ, 9,3% ( $p = 0,0005$ ). Во 2-й группе таких исходов не наблюдалось. Нестабильная стенокардия после ЧКВ возникла у 30 пациентов (69,7%) 1-й группы и у 13 пациентов (10,1%) 2-й группы ( $p = 0,0001$ ).

В основу выбора 7 генов, проанализированных в данном исследовании, положены современные представления о патогенезе развития осложнений ЧКВ в виде рестеноза ИСА. При анализе генов по отдельности у пациентов с неблагоприятным (рестеноз стентированной ИСА) – 1-я группа и благоприятным (2-я группа) исходами стентирования различий между группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2. Наличие патологического аллеля в группе пациентов с рестенозом инфаркт-связанной артерии (1) и в группе пациентов без рестеноза (2)

Мутантная аллель гена	Группы		p
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	
FI	21 (48,8%)	55 (43%)	0,33
FII	2 (4,7%)	3 (2,3%)	0,37
FV	2 (4,7%)	6 (4,7%)	0,56
FVII	11 (25,6%)	28 (21,9%)	0,38
ITGB3	16 (37,2%)	41 (32%)	0,33
PAI-1	26 (60,5%)	101 (78,9%)	0,03
MTHFR	23 (53,5%)	67 (52,3%)	0,52

В исследовании проводился анализ влияния различных сочетаний полиморфизмов на риск развития рестеноза ИСА после стентирования. В ходе анализа были выявлены сочетания генов, встречающиеся чаще в группе пациентов с неблагоприятным исходом, которые представляли из себя четыре комбинации ОНП: аллель 4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3; T1565C ITGB3+G455A FI; аллель 4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII; G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII (табл. 3).

Таблица 3. Анализ комбинаций полиморфных генетических вариантов в группе пациентов с рестенозом инфаркт-связанной артерии (1) и в группе пациентов без рестеноза (2)

Комбинации аллелей	Группы		p
	1-я группа, абс. (%)	2-я группа, абс. (%)	
4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3	9 (21%)	11 (8,6%)	0,03
T1565C ITGB3+G455A FI	10 (23,3%)	15 (11,7%)	0,048
4G/4G PAI-I+G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII	4 (9,3%)	1 (0,8%)	0,01
G455A FI+T1565C ITGB3+G10976A FVII	4 (9,3%)	2 (1,6%)	0,04

С учетом полученных данных проведен анализ сочетания выявленных комбинаций полиморфных генетических вариантов с факторами риска ССЗ (табл. 4).

Таблица 4. Анализ сочетания ожирения, гипертонической болезни, сахарного диабета, курения и комбинаций генов

Комбинации аллелей	Ожирение/ без n=53/118 (%)	p	ГБ/без, n=138/33 (%)	p	СД/без, n=17/154 (%)	p	Курение/без, n=69/102 (%)	p
4G/4G PAI-I	34/93 (64,2/78,8%)	0,04	101/26 (73,2/78,8%)	0,51	6/70 (35/45,5%)	0,42	45/82 (65,2/80,4%)	0,03
4G/4G PAI-I+ G455A FI+ T1565C ITGB3	2/17 (3,8/14,4%)	0,03	16/4 (11,6/12,1%)	0,57	3/19 (17,6/12,3%)	0,38	7/15 (10,1/14,7%)	0,38
T1565C ITGB3+ G455A FI	5/17 (9,4/14,4%)	0,37	21/5 (15,2/15,2%)	0,99	4/22 (23,5/14,3%)	0,25	8/18 (11,6/17,6%)	0,28
4G/4G PAI-I+ G455A FI +T1565C ITGB3+ G10976A FVII	0/5(0/4,2%)	0,15	4/1 (2,9/3,0%)	0,66	1/0 (5,9/0%)	0,10	2/2 (2,9/2,0%)	0,53
G455A FI+T1565C ITGB3+ G10976A FVII	1/5(1,9/3,9%)	0,43	6/1 (4,3/3,0%)	0,59	1/6 (5,9/3,9%)	0,53	3/3 (4,3/2,9%)	0,46

Сахарный диабет встречался чаще у пациентов с выявленными комбинациями полиморфных генетических вариантов (кроме пациентов с одним полиморфизмом 4G/4G PAI-I). В отличие от сахарного диабета гипертоническая болезнь и курение не фиксировалась чаще у пациентов с изучаемыми комбинациями. Кроме того, ожирение встречалось реже у пациентов с данными комбинациями полиморфных генетических вариантов.

### Обсуждение результатов исследования

Ген FI кодирует бета-цепь молекулы фибриногена, который является одним из главных компонентов свертывающей системы. Полиморфизм rs1800790 заключается в замене гуанина (G) аденином (A) в положении 455 (455 G>A). Такая замена за счет повышения продукции фибриногена ведет к гиперкоагуляции и росту риска тромбообразования. Исследование нами этого полиморфизма отдельно не выявило связи с рестенозом, полиморфизм гена FI встречался у 21 пациента (48,8%) 1-й группы и 55 пациентов (43%) 2-й группы.

Полиморфизм гена FII, кодирующего белок протромбин, проявляется заменой гуанина (G) аденином (A) в позиции 20210, что может приводить к повышению уровня протромбина и риска развития тромбозов и ИМ. По данным мета-анализа [14], зафиксирован относительный риск для ИБС фактора FII и FV. В нашем исследовании полиморфизм гена FII выявлен у 2 пациентов (4,7%) 1-й группы и 3 (2,3%) 2-й группы.

Полиморфизм rs6025, V коагуляционного фактора (фактор Лейдена (FV), основан на замене гуанина (G) аденином (A) в положении 1691 (1691 G>A). Это проявляется повышенной свертываемостью крови и увеличением риска развития ИМ, в том числе при совместном действии нескольких аллелей [8]. У исследуемых пациентов данный полиморфизм встречался у 2 пациентов (4,7%) в 1-й группе и у 6 пациентов (4,7%) 2-й группы.

Функция гена FVII коагуляционного фактора заключается в кодировании белка проконвертин, который, находясь в комплексе с тканевым тромбопластином, активирует протромбиназу (FX). Выявлена ассоциация полиморфизма данного гена с ИБС [11]. Нами не выявлено различия по

данному полиморфизму между группами – 11 случаев (25,6%) в 1-й группе и 28 случаев (21,9%) во 2-й группе.

Механизм полиморфизма гена гликопротеина IIIa (GPIIb/IIIa), ITGB3, заключается в замене нуклеотида тимина на цитозин (T1565C) в кодирующей области гена. Это приводит к замене аминокислоты лейцина на пролин в белке (Leu33Pro). Отмечена связь с рестенозом стента [13]. Отдельно данный полиморфизм у изучаемых пациентов не ассоциировался с рестенозом стента – обнаружен у 16 больных (37,2%) в 1-й группе и у 41 человека (32%) во 2-й группе.

Ингибитор активаторов плазминогена-1 (PAI-1) способствует фибринолизу, являясь антагонистом тканевого активатора плазминогена и урокиназы. При повышении в крови концентрации PAI-1 уменьшается активность противосвертывающей системы. В участке гена PAI-1 может содержаться последовательность из 4 оснований гуанина (4G) или из 5 оснований гуанина (5G). Имеются данные о влиянии полиморфизма 5G/5G на спонтанную реканализацию коронарной артерии при остром коронарном синдроме с подъёмом сегмента ST [5]. Данный полиморфизм в проводимом исследовании, не ассоциируясь с рестенозом, встречался у 26 человек (60,5%) 1-й группы и у 101 пациента (78,9%) 2-й группы.

Ген MTHFR кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, который участвует в обмене гомоцистеина. Данный полиморфизм заключается в замене цитозина (C) на тимин (T) в положении 677 (C677T) данного гена, что приводит к валин-замещению в позиции 222 аминокислоты аланина, что кодирует фермент с пониженной активностью. Полиморфизм MTHFR, как и снижение сывороточного витамина B<sub>12</sub>, увеличивает риск внутривенного рестеноза коронарной артерии (p=0,004 и p=0,003 соответственно) [6]. В нашем исследовании данный полиморфизм встретился у 23 человек (53,5%) 1-й группы и 67 пациентов (52,3%) 2-й группы.

В отдельных публикациях изучена возможность использования сочетания полиморфных генетических вариантов для стратификации риска различных исходов. Так, в работе S.E. Humphries и соавт. [9] показано, что для улучшения прогностической способности системы оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений необходимы 12 ОНП (SNP, single nucleotide polymorphism) с частотой «рискового» генотипа 10% (при ОШ=1,5) или 3 SNP с частотой в популяции 30% для подобного увеличения прогностического эффекта.

Изучая сочетания полиморфизмов генов, нами были выявлены комбинации, встречающиеся чаще в группе пациентов с осложненным течением заболевания. Комбинация полиморфизмов F1+GPIIb/IIIa выявлена в 10 случаях (23,3%) в 1-й группе с рестенозом и в 15 случаях (11,7%) во 2-й группе (p=0,048). Сочетание полиморфизмов PAI-1+F1+GPIIb/IIIa обнаружено у 9 больных (21%) 1-й группы и у 11 пациентов (8,6%) 2-й группы (p=0,03). Набор полиморфизмов PAI-1+F1+GPIIb/IIIa+FVII обнаружен у 4 больных (9,3%) 1-й группы и 1 пациента (0,8%) 2-й группы (p=0,01). Комбинация полиморфизмов F1+GPIIb/IIIa+FVII зафиксирована у 4 пациентов (9,3%) 1-й группы и 2 пациентов (1,6%) 2-й группы (p=0,04).

У пациентов без ожирения встречались чаще полиморфизмы PAI-I – 78,8% (93 пациента) и PAI-I+F1+ITGB3 – 14,4% (17 пациентов), чем у пациентов с ожирением – 64,2 (34 пациента) и – 3,8% (2 пациента) соответственно (p=0,04 и p=0,03). Кроме того, у пациентов без курения с ОКС полиморфизм PAI-I выявлен в 80,4% (82 пациента), у курящих – в 65,2% (45 пациентов). Эти данные, вероятно, обусловлены влиянием данных факторов риска на возможность спонтанной реканализации при ОКС при наличии 5G/5G PAI-I [5].

## Заключение

Таким образом, комбинации генетических полиморфизмов F1+ITGB3, PAI-1+F1+ITGB3, PAI-1+F1+ITGB3+FVII и F1+ITGB3+FVII ассоциируются с рестенозом ИСА у пациентов с ОКС в течение 12 мес. после проведения экстренного стентирования. Данные комбинации генетических полиморфизмов у пациентов с СД сочетались с рестенозом ранее стентированной ИСА. Подтверждение данных результатов в более крупных исследованиях предполагает рекомендацию определения данных комбинаций генетических полиморфизмов у пациентов с ОКС с целью определения тактики ведения пациентов в послеоперационном периоде. Пациентам с данными комбинациями генетических полиморфизмов целесообразно рекомендовать повышенную профилактику ретромбоза, рассмотреть вопрос о применении новых антитромбоцитарных препаратов.

## Литература

1. Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.15, №2. – С. 68-70.
2. Хохлунов С.М., Дупляков Д.В., Тухбатова А.А. и др. Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST – возможности госпитального регистра // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т.3, №4. – С. 27-31.
3. Хохлунов С.М., Кислухин Т.В., Лапшина Н.В. и др. Интервенционные вмешательства при ОКС // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2008. – №14. – С. 54-55.
4. Buyschaert I., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: The GRACE Genetic Study // European Heart Journal. – 2010. – V.31, N3. – P. 1132-1141.
5. Caglivan C.E., Yuregir O.O., Balli M. et al. Plasminogen activator inhibitor-5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization with acute ST-elevation myocardial infarction // Coronary Artery Disease. – 2013. – V.24, N3. – P. 196-200.
6. Chung S.L., Chiou K.R., Charng M.J. 677TT polymorphism of methyltetrahydrofolatereductase in combination with low serum vitamin B12 is associated with coronary in-stent restenosis // Catheter Cardiovascular Interviour. – 2006. – V.67, N3. – P. 349-355.
7. Fox R.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) // British Medical Journal. – 2006. – V.333. – P. 1091-1094.
8. Guella I., Duqa S., Ardissino D. et al. Common variants in the haemostatic gene pathway contribute to risk of early-onset myocardial infarction in Italian population. // Thrombosis and Haemostasis. – 2011. – V.106, N4. – P. 655-664.
9. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J. et al. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease Risk in healthy UK men // Clinical Chemistry. – 2007. – V.53, N1. – P. 8-16.
10. Legutko J., Zasada W., Kakuza G.L. et al. A clinical evaluation of the ProNOVAXR polymer-free sirolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions (EURONOVAXR I study) // Indian Heart Journal. – 2013. – V.65, N4. – P. 388-394.
11. Mo X., Hao Y., Yang X. et al. Association between of polymorphisms in the coagulation factor VII gene and coronary heart disease risk in different ethnicities: a meta-analyses // BMC Medical Genetics. – 2011. – N12. – P. 107.
12. Otsuki S., Sabate M. Drug-eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends? // World Journal of Cardiology. – 2014. – V.6, N12. – P. 929-938.
13. Pamukcu B., Oflaz H., Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis // American Heart Journal. – 2005. – V.149, N4. – P. 675-680.
14. Ye Z., Liu E.H., Higgins J.P. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // Lancet. – 2006. – N25. – P. 651-658
15. Zhodybaeva E.V., Talzhanov Y.A., Aitkulova A.M. et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // Human Genomics. – 2016. – V.10, N1. – P. 15.

## Информация об авторах

*Круглов Владимир Николаевич* – заведующий отделением кардиологии ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер». E-mail: kruglov-v-n@mail.ru

*Рубаненко Анатолий Олегович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com.

УДК 616.16:612.13:616-073

## **ЭДЕМОМЕТРИЯ – НОВЫЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ**

© **Казущик В.Л., Карман А.Д.**

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*

*Резюме:* целью исследования явилась разработка метода исследования микроциркуляции, позволяющего выявлять функциональные изменения в этой среде у здоровых людей, при отдельных заболеваниях и воздействиях на организм. Для этого предложен аппарат эдемометр и метод эдемометрии. Принципиальными отличиями эдемометрии от известных методов являются: определение физиологических (функциональных) показателей микроциркуляции; определение в микроциркуляторной среде уровня давления и степени гидратации тканей; интегральная оценка выявленных показателей и возможность внедрения метода в клиническую практику. Эдемометрией выявлены некоторые, ранее неизвестные теоретические положения микроциркуляции (система, три компонента микроциркуляторной среды, функциональная блокада клеток и др.). Преимуществами метода являются: неинвазивность, простота выполнения, дешевизна, высокая информативность, возможность клинического применения. Результаты: разработана простая и высокоинформативная методика исследования микроциркуляции, внедрение которой в клиническую практику позволит улучшить диагностику и лечение заболеваний, а это, в свою очередь, будет способствовать дальнейшему совершенствованию эдемометрии. Выводы: эдемометрия отражает наше проникновение в физиологические процессы микроциркуляции и создает возможность влиять на эту жизненно важную систему и жизненную среду организма; целесообразно внедрение в клиническую практику метода эдемометрии для улучшения диагностики и лечения многих заболеваний и создания условий для ее дальнейшего изучения и совершенствования.

*Ключевые слова:* эдемометр, эдемометрия, микроциркуляторная система, микроциркуляторная среда, гидратация тканей

## **EDEMOMETRIYA LIKE A NEW METHOD FOR MICROCIRCULATION STUDY**

**Kazushchik V.L., Karman A.D.**

*Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83*

*Summary:* the purpose of the study was to develop a method of investigation of microcirculation, enabling the identification of functional changes in this environment in healthy people, certain diseases and effects on the body. For this purpose the apparatus (edemometer) and method (edemometriya). Fundamental differences of edemometriya from the known methods are: to determine the physiological (functional) parameters of microcirculation; the definition in the microcirculatory environment pressure level and the extent of hydration of the tissues; integrated assessment of the identified indicators and the possibility of introducing the method into clinical practice. Edemometriya revealed some previously unknown theoretical principles of microcirculation (system, three components of the microcirculatory environment, functional blockade of cells, etc.). Advantages of this method are: non-invasiveness, ease of implementation, low cost, high information content, the possibility of clinical application. Results: the simple and highly informative method of investigation of microcirculation, the introduction of which into clinical practice will improve the diagnosis and treatment of diseases, and this, in turn, will contribute to further improvement of edemometriya. Conclusions: edemometriya reflects our penetration in the physiological processes of microcirculation and creates an opportunity to influence this vital system and the living environment of an organism; is it reasonable to implement in clinical practice the method of edemometriya to improve the diagnosis and treatment of many diseases, and create conditions for its further study and improvement.

*Key words:* edemometer, edemometriya, microcirculatory system, microcirculatory environment, hydration of tissues

## **Введение**

После международной конференции по микроциркуляции в Гальвестоне (1954 г., США) началось интенсивное изучение этой проблемы, которое пошло по пути исследования морфологических

данных [3-5, 13, 14] и внедрения ультразвуковой и лазерной доплеровской флоуметрии [2]. Первые успехи в полученной информации и в клинической практике вскоре сменились критическим отношением к этим методам, определяющим только морфологические изменения в тканях и органах. Для клинических целей и для изучения проблемы не хватало функциональных показателей микроциркуляторной среды. Без этих, функциональных, показателей невозможно было раскрыть сущность этой системы и внедрить ее положения в клиническую практику. Такой краткий исторический экскурс привел нас к тому, что без раскрытия физиологии микроциркуляторной среды невозможно ее использование в клинических целях и для научной разработки проблемы. Все это и определило направление и цель исследования: разработка метода исследования микроциркуляции, позволяющего выявлять функциональные изменения в этой среде у здоровых людей, при отдельных заболеваниях и воздействиях на организм.

## Методика

Исследование включало несколько этапов. На первом этапе разработана конструкция аппарата для исследования микроциркуляторной среды [6], позволяющего определять давление в микроциркуляторной среде и степень ее гидратации.

Второй этап исследования включал разработку метода определения аппаратом (эдемометром) таких функциональных показателей, как давление в среде при разных условиях и степень гидратации микроциркуляторной среды при различном давлении. В этом случае речь шла о разработке метода эдемометрии [7], соответствующего конструкции эдемометра и его возможностям.

Третий этап исследования включал экспериментальную проверку принципа работы эдемометра [1]. При этом в острых опытах на десяти собаках были изучены эдемометрические показатели печени, селезенки, поджелудочной железы, большого сальника, прямой мышцы живота, легкого и уха правого предсердия. Во время этих опытов определили эдемометрические показатели внутренних органов и подтвердили мнение о том, что в основе эдемометрии лежит выдавливание жидкости браншами эдемометра.

Четвертый этап исследования был посвящен подбору микроциркуляторной среды для исследования [8]. Этим подбором определили три среды для выполнения эдемометрии: первый межпальцевой промежуток кисти, мочка уха и подмышечно-плечевая складка. Эти места содержат микроциркуляторную среду, здесь всегда можно наложить бранши эдемометра и получить необходимые данные о состоянии микроциркуляции. При исследовании на тканях складки первого межпальцевого промежутка кисти применяется жгутовая проба, которая позволяет получить все показатели эдемометрии. При исследовании микроциркуляции на мочке уха и на подмышечно-плечевой складке нельзя применить турникетную пробу, в связи с чем, при этом определении не выявляются: ИПО, ДМКЖ, ТД, КТД и КВЖ.

На пятом этапе исследования была усовершенствована методика эдемометрии, требующая выполнения основных условий для достоверности получаемых данных [9, 11].

На заключительном этапе исследования разработанная методика эдемометрии апробирована у здоровых людей, при различных заболеваниях, при приеме пищи, при вливании в вену растворов электролитов и глюкозы, при физической нагрузке и т.д. [8, 10]. Неинвазивность метода позволила на данном этапе усовершенствовать его и определить значение эдемометрии для исследования состояния микроциркуляции. Всего выполнено более одной тысячи исследований.

## Результаты исследования

Эдемометр представляет собой аппарат для изучения микроциркуляции. На рис.1 приведен общий вид эдемометра.

Основными его деталями являются бранши и манометр. Бранша является подвижной за счет крепления ее на винте. За счет ее подвижности создается возможность обеспечения исходного давления в системе измерения. Бранша является неподвижной, на ее торце размещена эластическая мембрана, создающая герметичность воздушной камеры бранши и ее сообщение при помощи коммуникаций с манометром, регистрирующим давление в мм рт. ст. Перед наложением аппарата проверяют его на герметичность (обязательное условие). Бранши эдемометра накладывают на складку тканей первого межпальцевого промежутка кисти, подвижной браншей и дополнительным введением воздуха в систему при помощи шприца через отвод создают исходное

давление в 100 мм рт. ст. и осуществляют эдемометрию путем наблюдения за уровнем падающего давления в системе каждые 5 минут. Во время эдемометрии происходят следующие процессы: 1) Под влиянием избыточного давления в системе из сдавленных браншами аппарата тканей выдавливается жидкость; 2) Выдавливание жидкости из сдавленных тканей сопровождается уменьшением их исходного объема; 3) Уменьшение объема тканей ведет к снижению давления в герметичной системе; 4) Снижение давления в герметичной системе непрерывно отслеживается манометром во временном интервале; 5) На фоне снижения давления появляются кратковременные паузы, отражающие уровень давления и гидратации; 6) Еще лучше эти показатели определяются по изменению направления эдемометрограммы: угол ОАВ отражает максимальное снижение давления, угол АБВ – интегральное микроциркуляторное давление, угол БВД – давление межклеточной жидкости и угол ВДЕ – тканевое давление; 7) эдемометрограмма (рис. 2) представляет собой карту эдемометрии, в которой кроме паспортных данных исследуемого на вертикали графика отмечается уровень давления, а на горизонтали – время каждые 5 мин.; 8) Эдемометрия позволяет оценить состояние микроциркуляции по уровню давления и по степени гидратации тканей, по мере выдавливания жидкости в герметичной системе.

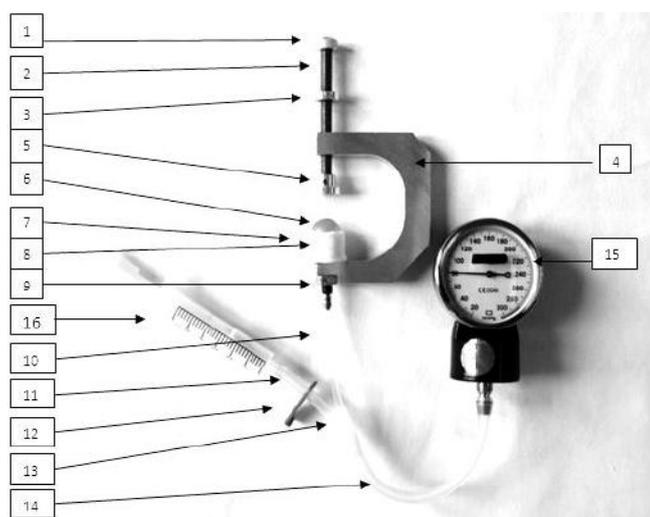


Рис. 1. Эдемометр. 1 – зажимная головка; 2 – винт; 3 – контрольная гайка; 4 – корпус эдемометра; 5 – подвижная бранша; 6 – эластическая мембрана; 7 – неподвижная бранша; 8 – полоска лейкопластыря; 9 – штуцер; 10 – пластмассовая трубка; 11 – отвод в окружающую среду; 12 – зажим; 13 – тройник; 14 – трубка к манометру; 15 – манометр; 16 – шприц

Эдемометрия, как метод исследования, позволяет осуществлять определение функциональных показателей микроциркуляции при помощи эдемометра. Правильное ее выполнение в условиях герметичности системы измерения позволяет получить интегральные показатели микроциркуляции и, таким образом, оценить ее состояние в момент исследования. Первым показателем является максимальное снижение давления, обозначенное на ЭММГр интервалами «АО» и «АБ». Оно отражает количество свободной жидкости в микроциркуляторной среде, выраженное в мм рт. ст. и в % к исходному давлению. Интервал ЭММГр БВ отражает уровень интегрального давления микроциркуляторной среды, обусловленного всеми видами давления в этой среде (диастолическим артериальным давлением, ТД, осмотическим и онкотическим). Основное значение в его формировании принадлежит диастолическому артериальному давлению (ДАД) и ТД. Измеряется оно в мм рт. ст. (рис. 2).

В точке «В» эдемометрограммы на плечо исследуемой руки наложен жгут (2 мин.), полностью блокирующий приток и отток жидкости в этом сегменте и вызывающий гипоксию тканей. После снятия жгута с плеча исследуемой руки наблюдается дальнейшее снижение давления до точки Д. Интервал «ВД» представляет собой ДМКЖ в мм рт. ст. в ответ микроциркуляторной среды на турникет. После точки «Д» эдемометрическая кривая приобретает горизонтальный ход и отражает уровень тканевого давления (линия «ДЕ») в мм рт. ст.



Рис. 2. Эдемометрограмма (ЭММГр) здорового мужчины 27 лет. А – исходное давление в эдемометре, 100 мм рт. ст.; АВ и АО – максимальное снижение давления (МСД), 10 мм рт. ст.; БВ – интегральное микроциркуляторное давление (ИМЦД), 90 мм рт. ст.; Индекс гидратации (ИГ) – отношение МСД исследуемого (10 мм рт. ст.) к среднему МСД данной возрастной группы (14,8 мм рт. ст.) –  $10/14,8 = 0,67$  ед.; В – наложен жгут на плечо (турникетная проба); ВЗ и ВД – давление межклеточной жидкости, 5 мм рт. ст.; ВЗ – снижение давления после ИМЦД (СДпИМЦД), 5 мм рт. ст.; ЗД – продолжительность снижения давления после ИМЦД (ПСДпИМЦД), 10 мин.; ДЕ – тканевое давление (ТД), 85 мм рт. ст.; Отношение ВЗ к ЗД – индекс притока-оттока (ИПО),  $5/10=0,5$  ед.; Отношение ТД к ИМЦД – коэффициент тканевого давления (КТД),  $85/90=0,94$  ед.

После окончания эдемометрии из полученных показателей ЭММГр производится расчет дополнительных показателей. При расчете отношения МСД пациента к нормальному уровню МСД у здоровых людей адекватного возраста получается индекс гидратации. Значение ИГ больше 1,1 ед. документирует гипергидратацию тканей, а его снижение больше 0,9 ед. говорит о гипогидратации. Показатель можно использовать для контроля и коррекции инфузионной терапии.

Перед эдемометрией всегда производят измерение артериального давления на исследуемой руке с особым акцентом на уровень ДАД. После выполнения эдемометрии ИМЦД относим к уровню ДАД и получаем коэффициент ИМЦД, отражающий влияние ДАД на ИМЦД. Кстати, этот КИМЦД у здоровых людей всегда больше единицы. Это документирует то, что ИМЦД формируется не только одним ДАД (рис. 2). Дополнительным показателем эдемометрии является индекс притока-оттока, представляющий собой отношение «ВЗ» эдемометрограммы к интервалу «ЗД». Он представляет собой период восстановления притока к оттоку после снятия турникета (СДпИМЦД / ПСДпИМЦД). Значение этого показателя ЭММГр исключительно велико, он позволяет судить об источнике гидратации: за счет притока-оттока или за счет тканей.

Расчетным показателем ЭММГр является коэффициент ТД, представляющий собой отношение ТД к ИМЦД. С годами жизни КТД достигает 0,9 ед. и документирует высокую долю ТД в формировании ИМЦД. Особо следует подчеркнуть расчетное определение количества выдавленной жидкости из исследуемых тканей. КВЖ определяется из разницы толщины слоя сдавленных эдемометром тканей до исследования и после него. Для этого определяют толщину ( $h_1$ ) слоя сдавленных аппаратом тканей до и после исследования ( $h_2$ ), а КВЖ высчитывают по формуле:

$$\text{КВЖ} = 176,6 \times (h_1 - h_2), \text{ где}$$

КВЖ – количество выдавленной жидкости,  $\text{мм}^3$ ; 176,6 – постоянная величина площади бранш эдемометра,  $\text{мм}^2$ ;  $h_1$  – изначальная высота стоя ткани, сдавленной браншами эдемометра, мм;  $h_2$  – высота стоя ткани после выдавливания жидкости, мм.

Таким образом, при эдемометрии в микроциркуляторной среде определяются два функциональных показателя: давление и гидратация. Давление в этой среде оценивают по ИМЦД, КИМЦД, ДМКЖ, СДпИМЦД, ПСДпИМЦД, ТД и КТД. Степень гидратации тканей при эдемометрии определяют: МСД, продолжительность снижения давления (ПСД), скорость снижения давления (ССД), ИГ, ИПО, КВЖ. Все перечисленные показатели определяются при эдемометрии тканей первого межпальцевого промежутка кисти, т.к. при этом применяется жгутовая проба. При эдемометрии тканей мочки уха и подмышечно-плечевой складки

компрессионная проба не применяется и поэтому определяются только: МСД, ПСД, ССД, ИМЦД и рассчитывается ИГ. В зависимости от задач диагностики исследователь выбирает метод эдемометрии с определением всех показателей или только части из них. Всего выполнено более 1000 эдемометрий. В этом сообщении мы приведем только некоторые данные этих исследований.

### Обсуждение результатов исследования

Возрастные изменения микроциркуляции. У 48 здоровых людей 20-65 летнего возраста была выполнена эдемометрия с компрессионной пробой и оценены ее результаты в 3-х возрастных группах: 20-30 лет, 31-50 лет, 51 год и старше (табл. 1).

Таблица 1. Средние показатели эдемометрии, выполненной у здоровых людей 3-х возрастных групп

Название показателя ЭММГр	Возраст, лет, M±m		
	20-30 (n=12)	31-50 (n=18)	51-65 (n=18)
ДАД, мм рт. ст.	78,0	77,8	84,2
МСД, мм рт. ст.	14,8±4,2	8,9±3,5	7,3±2,1
ПСД, мин.	11,7±2,2	13,8±3,3	15,0±3,3
ССД, мм/мин	1,3±0,4	0,6 ±0,2	0,74±0,3
ИГ, ед.	МСД/14,8	МСД/8,9	МСД/7,3
ИМЦД, мм рт. ст.	86,5±4,5	92,0±3,1	89,0±3,1
КИМЦД, ед.	1,2±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1
ПКИМЦД, мм рт. ст.	4,4±1,4	1,3±0,7	1,8±1,2
СДпИМЦД, мм рт. ст.	4,4±1,3	2,6±0,9	3,7±2,3
ПСДпИМЦД, мин.	6,3±2,1	5,1±0,6	8,2±2,3
ИПО, ед.	0,7±0,2	0,5±0,13	0,4±0,2
ТД, мм рт. ст.	67,7±4,6	86,0±4,6	84,0±3,4
КТД, ед.	0,8±0,03	0,9±0,03	0,94±0,03

Таблица демонстрирует изменения микроциркуляции в соответствии возрасту. МСД уменьшилось с 14,8±4,2 мм рт. ст. в 20-30 лет до 7,3±2,1 мм рт. ст. в возрасте старше 50 лет, соответствующим образом уменьшается ИГ.

ИМЦД увеличилось с 86,5±4,5 мм рт. ст. до 89,0±3,1 мм рт. ст. у людей старше 50 лет и соответственно уменьшился КИМЦД с 1,2 ед. до 1,1 ед. Тканевое давление увеличилось у лиц старше 50 лет до 84,0±3,4 мм рт. ст. с 67,7±4,6 мм рт. ст. Одновременно увеличился КТД с 0,8 ед. до 0,94 ед. ИПО к 50 годам уменьшился с 0,7±0,2 ед. до 0,4±0,2 ед.

При сопоставлении изменений микроциркуляции с физиологией возраста четко выявляется снижение притока крови к тканям, снижение гидратации тканей с компенсаторным увеличением ИМЦД, ТД и его коэффициента. Все это отражает снижение притока к органам и тканям, снижение гидратации тканей, снижение активности обменных процессов и увядание жизни. Удивительное соответствие изменений микроциркуляции физиологии возраста не позволяет даже сделать вывод, что из этого является первичным, и что – вторичным. Видимо, эти процессы идут параллельно и демонстрируют возрастную норму микроциркуляторной среды [8].

Диагностическое значение эдемометрии. Многочисленные исследования позволили выявить некоторые особенности изменения микроциркуляции в зависимости от клинического проявления заболевания. Заболевания функционального характера в легкой клинической форме протекают без существенного нарушения микроциркуляции. У таких больных выявляется только повышение ТД и его коэффициента. При тяжелой клинической форме заболевания, протекающего с поражением паренхимы, на ЭММГр всегда выявляется повышение МСД (т.е. гидратации) со снижением ИМЦД и ТД и иногда с изменением их коэффициентов. Используя эти данные, хирурги могут применить их для выявления тяжелых изменений в органах и тканях и для определения показаний к операции в сомнительных случаях [8, 11]. Это положение о диагностическом значении эдемометрии можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения. Наконец, диагностическое значение эдемометрия приобретает при выявлении микроциркуляторных факторов патогенеза, которые не выявляются обычными

методами, но существуют реально и требуют соответствующего лечения. Подтверждением тому является диагностика тяжелых клинических форм острого панкреатита (табл. 2).

Таблица 2. Реакция микроциркуляции на внутривенное вливание растворов электролитов и глюкозы при остром панкреатите и остром холецистите

№ п/п	Показатель	До инфузии у всех пациентов (n=13)	M±m (после инфузии)	
			Острый панкреатит (n=7)	Острый холецистит (n=6)
1	МСД, мм рт. ст.	9,7±2,2	9,0±2,5	6,5±1,5
2	ИМЦД, мм рт. ст.	91,1±2,2	91,1±2,3	93,1±1,2
3	КИМЦД, ед.	1,1±0,2	1,0±0,1	0,8±0,3
4	ТД, мм рт. ст.	79,4±3,4	80,5±5,1	83,8±2,4
5	КТД, ед.	0,8±0,02	0,9±0,03	0,9±0,02
6	ИПО, ед.	0,8±0,2	0,7±0,2	0,7±0,2

Больным с тяжелыми клиническими формами острого панкреатита (7 человек) и острого холецистита (6 человек) переливали в вену 1-1,5 л. растворов электролитов и глюкозы. У пациентов с острым холециститом выявлена активная реакция на вливание растворов, у пациентов с тяжелыми клиническими формами острого панкреатита после вливания таких же растворов микроциркуляторная среда никак не среагировала. Все показатели после инфузии остались прежними. В данном случае выявлено интересное и новое явление в патогенезе тяжелых клинических форм острого панкреатита. Выявлена функциональная блокада клеток микроциркуляторной среды, при которой введение лекарств даже в вену не дает положительного эффекта [8, 10]. Может быть, поэтому летальность при этих формах панкреатита остается высокой и лечение неэффективно.

Еще один вопрос был взят для обсуждения, имеющий теоретическое значение и определяющий микроциркуляцию, как важную систему организма. Микроциркуляция, как система, определяется самим ее построением. Ее структура включает органо-тканевые среды микроциркуляции и представляет собой орган или ткань, обладающие сосудистым, межклеточным и тканевым (клеточным) компонентами микроциркуляции. Множественные органо-тканевые среды объединены в систему микроциркуляции, представляющую собой морфофункциональное объединение генетически детерминированных микроциркуляторных сред всех органов и тканей. И, наконец, система микроциркуляции представляет в организме жизненную среду, определяемую как структуру и функционирование всех микроциркуляторных сред органов и тканей [12].

Приведенное построение микроциркуляции само по себе представляет сложную систему. Это положение еще дополнительно подтверждается развитием функциональной блокады клеток микроциркуляторной среды, когда клетки всей системы выключаются из функции. Такое выключение возможно только тогда, когда система микроциркуляции выключила функцию всех клеток.

И, наконец, подтверждением системности микроциркуляции является одновременное изменение ее показателей в тканях кисти, в моче уха и в подмышечно-плечевой складке при остром холецистите и панкреатите.

## Выводы

1. Эдемометрия является ценным и информативным методом изучения микроциркуляции.
2. Эдемометрия отличается от современных методов изучения микроциркуляции следующими особенностями: а) она оценивает, главным образом, функциональные показатели микроциркуляторной среды; б) эта методика оценивает интегрально функциональные показатели этой среды; в) эдемометрия определяет состояние всей системы микроциркуляции в момент исследования; г) фиксирует степень гидратации тканей и уровень давления в микроциркуляторной системе; д) ее применение возможно в условиях лечебного учреждения и вне его; е) неинвазивность, простота, доступность и дешевизна эдемометрии создают основу для ее внедрения в клиническую практику.

## Литература

1. Казушиц В.Л. Экспериментальное исследование микроциркуляции внутренних органов // «MEDICUS», International medical journal: Волгоград. – 2015. – №6(6). – С. 142-145.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
3. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. – М.: Медицина, 1975. – 216 с.
4. Куприянов, В. В. Организация микроциркуляторного сосудистого русла и некоторые вопросы гемодинамики В. В. Куприянов, В. И. Козлов // Вест. АМН СССР. – 1971. – № 11. – С. 58-67.
5. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – №1. – С. 5-19.
6. Шотт А.В., Василевич А.П., Казушиц В.Л., Протасевич А.И. Устройство для определения степени гидратации периферических тканей организма человека и способ ее определения // Патент Респ. Беларусь на изобретение №14099. Опубликовано 28.02.2011 г.
7. Шотт А.В., Василевич А.П., Протасевич А.И., Казушиц В.Л. Эдемометрия // Здравоохранение. – 2008. – №10. – С. 20-23.
8. Шотт А.В., Казушиц В.Л., Карман А.Д., Василевич А.П. Микроциркуляция – жизненная среда и система организма (экспериментально-клиническое исследование). – Минск: Красико-Принт, 2016. – 184 с.
9. Шотт А.В., Василевич А.П., Протасевич А.И., Казушиц В.Л. Совершенствование метода эдемометрии // Здравоохранение. – 2010. – №7. – С. 62-65.
10. Шотт А.В., Кубарко А.И., Казушиц В.Л., Карман А.Д. Нарушения микроциркуляции в тканях кисти при отдельных заболеваниях // Хирургия. Восточная Европа. – 2016, Т.5, №3. – С. 423-438.
11. Шотт А.В., Казушиц В.Л., Карман А.Д. Эдемометрическая оценка микроциркуляторного давления // Хирургия. Восточная Европа. – 2016, Т.18, №2. – С. 235-241.
12. Шотт А.В., Кондратенко Г.Г., Казушиц В.Л., Карман А.Д. Микроциркуляторная среда или жизнь, как она есть // Здравоохранение. – 2015. – №3. – С. 35-39.
13. Bollinger A. Clinical capillaroscopy. – Toronto: Hogrefe@Huber Publishers, 1990. – 166 p.
14. Scallan J., Huxley V.H., Korthuis R.J. Capillary fluid exchange: regulation, functions, and pathology. – New Jersey: Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. – 94 p.

## Информация об авторах

*Казушиц Василий Леонович* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: kazvasili@gmail.com

*Карман Александр Дмитриевич* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: alex\_karman@tut.by

УДК 617-089:616.16:612.13

## ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СРЕДЫ

© Карман А.Д., Казущик В.Л.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*

*Резюме:* оценены интегральные показатели микроциркуляции при эдемометрии. Полученные данные сравнены с суммой цифровых значений давления в артериолах, капиллярах и венолах, соответствующей микроциркуляторной среде. Представлена схема потоков жидкости в микроциркуляторной среде, включающая 11 направлений, и оценена с интегральной позиции.

Установлено, что интегральные эдемометрические показатели микроциркуляторной среды реально отражают происходящие в ней процессы. Они обобщают многие показатели микроциркуляции и выдают функциональные параметры среды, когда невозможно определение ее составляющих. Схема 11 направлений движения жидкости наглядно это демонстрирует.

*Ключевые слова:* микроциркуляторная среда, эдемометр, эдемометрия, возрастные изменения микроциркуляции

## INTEGRAL INDICATORS OF THE MICROCIRCULATORY ENVIRONMENT

Karman A.D., Kazuschik V.L.

*Belarusian State Medical University, Republic Belarus, 220116, Minsk, Dzerzhinsky Av., 83*

*Summary:* integral indicators of microcirculation were estimated by the method of edemometry. The obtained data were compared with the sum of digital values of the pressure in the arterioles, capillaries and venules corresponding to microvascular environment. Diagram of fluid flow in microcirculatory environment that includes 11 areas was presented, and estimated from integral point of view.

It was established that the integral edemometrical indicators of the microcirculatory environment really reflect the processes occurring in it. They are summarizing many of the indicators of microcirculation and give the functional parameters of the environment in cases, when it is impossible to identify its components. Diagram of 11 directions of fluid movement is demonstrating this.

*Key words:* microvascular environment, edemometer, edemometry, age-related changes of microcirculation

## Введение

Под микроциркуляцией принято понимать функционирующее на артериолах, капиллярах, венолах, артериоло-веноулярных анастомозах и лимфатических терминалах образование из генетически детерминированных клеток, нервных и соединительнотканых элементов, формирующих структуру и функции органов и тканей и обеспечивающих в них целенаправленное движение жидкости. Микроциркуляция обеспечивает микрогемодинамику и обмен веществ в тканях и органах. Она отражает движение крови, лимфы и тканевой жидкости, участвующих в тканевом обмене.

Важным звеном микроциркуляции является сосудистый компонент, представленный системой артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул и артериоло-веноулярных анастомозов [2]. Эта система обеспечивает поток крови и трансапикалярный обмен. Вторым звеном микроциркуляции являются периваскулярные и интерстициальные пространства тканей, заполненные межклеточной жидкостью. Третий компонент микроциркуляторной среды представлен клетками тканей. Эти компоненты являются средой для тканевого и межклеточного обмена. Заключительным звеном микроциркуляции считаются лимфатические сосуды, именуемые «корнями лимфатической системы». Между этими звеньями существует анатомическая и функциональная связь, обеспечивающая тканевую кровоток, лимфоотток и тканевую обмен веществ [2].

Внедрение эдемометрии предоставило возможность получать интегральные показатели микроциркуляторной среды. В связи с этим, возникла необходимость изучения целесообразности применения эдемометрических показателей для оценки состояния микроциркуляции. Владея методом эдемометрии, накопив определенный опыт ее применения в клинических условиях, была осуществлена попытка оценить значимость интегральных показателей и целесообразность их использования в практике.

Эдемометрия представляет собой метод исследования микроциркуляции, основанный на выдавливании жидкости из ограниченного и герметично изолированного участка тканей с помощью специального аппарата (эдемометра) [3], который одновременно регистрирует давление и степень гидратации в изучаемых тканях в условиях обезвоживания этих тканей и снижения давления в системе измерения. С появлением эдемометрии [4, 5] появились новые показатели состояния микроциркуляции, которые требовали специальной оценки в сравнении с метрическими показателями отдельных структур этой среды.

Целью исследования явилась оценка интегральных эдемометрических показателей микроциркуляторной среды. Основной задачей послужило определение достоверности интегральных показателей и возможности внедрения их в клиническую практику.

## Методика

Первая серия исследований была посвящена изучению возрастных изменений микроциркуляции и их соответствию физиологическим параметрам возраста. Предполагали, что если эдемометрические показатели микроциркуляции соответствуют физиологическим параметрам возраста, то они действительно отражают ее состояние. Поэтому в этой серии исследований у 48 здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет изучили эдемометрические показатели тканей первого межпальцевого промежутка кисти и оценили их соответствие физиологии возраста. В такой ситуации мы могли оценить достоверность, значимость и реальность тех эдемометрических интегральных показателей, которые были определены у здоровых лиц 20-65 летнего возраста.

Во второй серии исследований полученные интегральные эдемометрические показатели сравнили с цифровыми показателями давления в сосудах микроциркуляторной среды: в артериолах, капиллярах и венах. Такое сравнение позволяло сделать вывод о значимости каждого метода исследования и о достоверности его данных. Цифровые данные о давлении в артериолах, капиллярах и венах взяты нами из литературы [2], а эдемометрические показатели определены у здоровых людей.

В третьей серии исследований мы составили схему движения жидкости в микроциркуляторной среде и оценили возможности ее определения современными методами и с помощью эдемометрии. Полученные в трех сериях исследований данные, проведенные через сравнение с существующими методами, позволили оценить значимость и достоверность эдемометрических интегральных показателей в определении состояния микроциркуляторной среды.

Для решения поставленных задач был выбран метод эдемометрии [4, 5], основанный на выдавливании жидкости из изолированного участка тканей под исходным давлением 100 мм рт. ст. В результате выдавливания жидкости объем сдавленных тканей уменьшается, что ведет к снижению давления в системе измерения. По мере снижения давления во временном интервале эдемометром фиксируется несколько параметров давления в изучаемой среде и степень гидратации тканей. Полученные данные отражают интегральные показатели микроциркуляторной среды.

Была проведена эдемометрия у 48 здоровых лиц обоего пола в возрасте 20-65 лет. Выделено 3 возрастные подгруппы: 20-30, 31-50 и старше 50 лет. Первую группу составили 12 человек (7 мужчин и 5 женщин), средний возраст был 23,6 года. Средний возраст второй группы (18 человек) составил 38,2 года, среди них было 10 женщин и 8 мужчин. Из 18 наблюдаемых в возрасте 51-65 лет мужчин было 9 и женщин – 9. Средний возраст был 57,4 года. Средний показатель диастолического артериального давления (ДАД) в первой группе был 78 мм рт. ст., во второй – 77,8 мм рт. ст. и в третьей – 84,2 мм рт. ст.

Все полученные показатели оценивали отдельно для каждой возрастной группы. Эдемометрию выполняли по стандартной методике [4, 5]. Эдемометр накладывали на ткани первого межпальцевого промежутка кисти. Создавали исходное давление в пределах 100 мм рт. ст. и затем продолжали наблюдение за показаниями манометра с отметкой в эдемометрограмме (ЭММГр) каждые 5 мин. Давление в 100 мм рт. ст. избрано нами, как единый стандарт для исследуемых и

как среднее давление в артериальной системе. После прекращения снижения давления и стабилизации его в течение 5 мин. на плечо исследуемой руки накладывали артериальный жгут (манжеткой аппарата). Давление в манжетке превышало уровень систолического артериального давления у наблюдаемого на 20 мм рт. ст. Наложённый «жгут» прекращал приток крови к кисти, где был наложен эдемометр. Жгут выдерживали в течение 2 мин., после его снятия регистрировали снижение давления в манометре каждые 5 мин. до установления нового уровня прямой линии на эдемометрограмме.

После окончания исследования и заполнения карты эдемометрии рассчитывали стандартные показатели: максимальное снижение давления (МСД), продолжительность снижения давления (ПСД), скорость снижения давления (ССД), индекс гидратации (ИГ), интегральное микроциркуляторное давление (ИМЦД), коэффициент интегрального микроциркуляторного давления (КИМЦД), оценивали кривую снижения давления в микроциркуляторной среде, дальнейшее снижение давления после снятия «жгута» – СДпИМЦД (снижение давления после ИМЦД), продолжительность его снижения после ИМЦД (ПСДпИМЦД), индекс притока-оттока (ИПО) и тот уровень, на котором давление больше не снижалось. Этот показатель соответствовал тканевому давлению (ТД). Также определяли коэффициент тканевого давления (КТД). Полученные данные обработаны статистически, выведены средние показатели и их отклонения (табл. 1).

Таблица 1. Средние показатели эдемометрограммы, полученные у здоровых лиц из 3-х возрастных групп

Наименование показателя эдемометрограммы	Возрастные группы (лет)		
	20-30, n=12	31-50, n=18	51-65, n=18
Средний возраст, лет:	23,6	38,2	57,4
мужчины	7	8	9
женщины	5	10	9
ДАД, мм рт. ст.	78	77,8	84,2
МСД, мм рт. ст.	14,8±4,2	8,9±3,5	7,3±2,1
ПСД, мин.	11,7±2,2	13,8±3,3	15±3,3
ССД, ед.	1,3±0,4	0,6±0,2	0,74±0,3
ИГ, ед.	МСД/14,8	МСД/8,9	МСД/7,3
ИПО, ед.	0,7±0,2	0,5±0,13	0,4±0,2
ИМЦД, мм рт. ст.	86,5±4,5	92±3,1	89±3,1
КИМЦД, ед.	1,2±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1
СДпИМЦД, мм рт. ст.	4,4±1,3	2,6±0,9	3,7±2,3
ПСДпИМЦД, мин.	6,3±2,1	5,1±0,6	8,2±2,3
ТД, мм рт. ст.	67,7±4,6	86±4,6	84±3,4
КТД, ед.	0,8±0,03	0,9±0,03	0,94±0,03

Данные таблицы отражают динамику возрастных изменений микроциркуляции. Эти изменения сопровождаются снижением притока крови с 0,7 до 0,4 в возрасте после 50 лет. Снижение притока сопровождается снижением гидратации тканей – МСД уменьшается с 14,8 до 7,3 мм рт. ст. в возрасте после 50 лет. И, наконец, (по закону обратной зависимости МСД от ИМЦД) по мере возрастного снижения МСД нарастает ИМЦД с 86,5 до 89 мм рт. ст. в возрасте после 50 лет. Увеличение ИМЦД обусловлено увеличением тканевого давления (с 67,7 до 84 мм рт. ст.) и КТД (с 0,8 до 0,94).

На рис. 1 представлена частная эдемометрограмма, записанная у здорового человека. Эдемометрограмма отражает следующие интегральные показатели микроциркуляторной среды: максимальное снижение давления (интервал «АБ»), интегральное микроциркуляторное давление (интервал «БВ»); коэффициент ИМЦД (КИМЦД – отношение ИМЦД к диастолическому артериальному давлению крови, продолжительность снижения давления (интервал «ОБ») и скорость снижения давления (отношение интервала «АО» к «ОБ»).

После снятия турникета с плеча исследуемой руки в точке «В» активность микроциркуляторной среды заметно увеличивалась, что позволило зарегистрировать следующие показатели эдемометрограммы: снижение давления после ИМЦД (интервалы «ВЗ» и «ВД»), продолжительность снижения давления после ИМЦД (интервал «ЗД») и тканевое давление, обозначенное на эдемометрограмме интервалом «ДЕ».

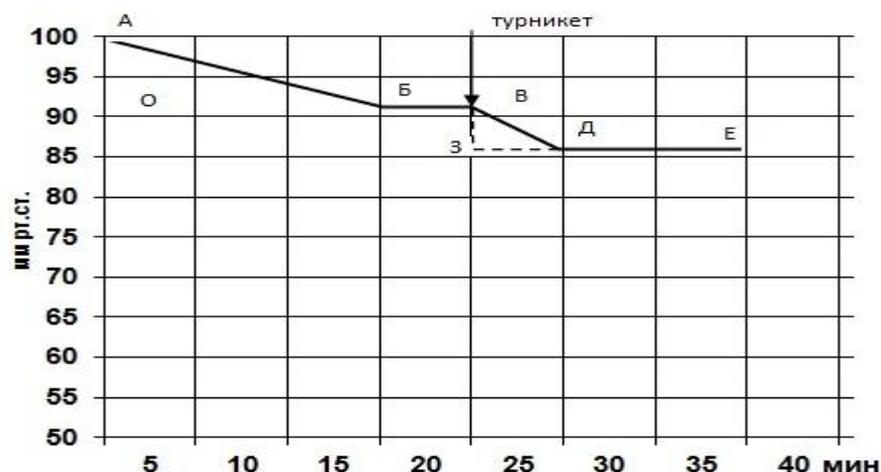


Рис. 1. Эдемометрограмма тканей кисти здорового мужчины 32 лет

Из ранее полученных данных эдемометрограммы рассчитывали индекс гидратации (ИГ – отношение МСД исследуемого к МСД здорового человека соответствующего возраста), индекс притока – оттока (отношение интервала «ВЗ» к «ЗД») и коэффициент тканевого давления (отношение ТД к ИМЦД). ИПО представляет реакцию микроциркуляторной среды на блокаду притока и оттока, в которой отражается «борьба» этих двух процессов до установления физиологического равновесия. ТД составляет часть интегрального давления, которая формируется за счет клеток тканей и является основным в структуре ИМЦД.

Таким образом, при эдемометрии микроциркуляторной среды с возрастом проявляются: снижение притока крови к тканям (ИПО, МСД, ИГ), снижение гидратации тканей (МСД, ИГ), увеличение ИМЦД и ТД. Интегральные возрастные изменения микроциркуляторной среды полностью соответствуют физиологии возраста. Уменьшение притока крови к тканям и органам, снижение интенсивности тканевого обмена, снижение гидратации тканей и органов, компенсаторное повышение ИМЦД и ТД – все это документирует увядание жизненных процессов и полностью соответствует выявленным возрастным изменениям интегральных эдемометрических показателей. Сказанное подтверждает достоверность и реальность интегральных показателей эдемометрии. Эти показатели объективны, их можно использовать для оценки состояния микроциркуляторной среды.

Из всех показателей мы избрали интегральное микроциркуляторное давление и сравнили его с общим цифровым давлением в сосудах микроциркуляторной среды. Такое сопоставление одного показателя микроциркуляторной среды, определенного различными методами, позволило оценить эти методы в сравнении.

Сравнили интегральное давление тканей первого межпальцевого промежутка кисти, определенное методом эдемометрии, с суммарным цифровым давлением артериол, капилляров и венул микроциркуляторной среды. Отсутствие других методов определения общего давления в микроциркуляторной среде послужило основанием для использования цифровых показателей давления микроциркуляторных сосудов.

При цифровой оценке общего давления в микроциркуляторной среде взяты средние данные из литературных источников. С этой целью мы использовали цифровые показатели давления в артериолах, капиллярах и венах, приведенные в монографии В.В. Куприянова и соавт. (1975). Цифровые показатели давления в различных сосудах микроциркуляции были следующими: в артериолах – 55 мм рт. ст., в капиллярах – 25 мм рт. ст., в венах – 12 мм рт. ст. Суммарное давление в этих сосудах оказалось равным 92 мм рт. ст. [2].

## Результаты исследования

Состояние микроциркуляции у здоровых лиц различных возрастных групп отражают интегральные показатели микроциркуляторной среды. Из них особого внимания заслуживает интегральное микроциркуляторное давление. Оно включает в себя несколько составляющих: давление в артериолах, в капиллярах и венах, в артериоло-венулярных анастомозах, в лимфатических терминалах и в межклеточной жидкости, включая осмотическое и онкотическое

давление. Все составляющие давления в микрососудах выразили в цифровых данных, суммировали и сравнили с ИМЦД, определенным с помощью эдемометрии (рис. 1).

Общее цифровое микроциркуляторное давления в тканях оказалось равным 92 мм рт. ст. ИМЦД у здоровых лиц в возрасте от 31 до 50 лет при эдемометрии было равным  $92 \pm 3,1$  мм рт. ст. Обнаружено соответствие ИМЦД, выявленного при эдемометрии, цифровым суммарным показателям в сосудах среды. Если к цифровому значению ИМЦД добавить межклеточное, осмотическое и онкотическое давление, то расхождение показателей составит до 15 мм рт. ст. Расхождение показателей ИМЦД с цифровым общим давлением в этом случае обусловлено давлением межклеточной жидкости, осмотическим и онкотическим давлением, которые учитываются эдемометрически и исключаются при цифровых суммарных показателях.

Выявленное расхождение уровня ИМЦД зависит от метода исследования и требует еще специального изучения. Пока можно думать о преимуществе эдемометрического метода, включающего все виды давления в интегральном плане.

Для выполнения поставленной цели мы составили схему движения жидкости в микроциркуляторной среде и попытались определить его существующими методами в сравнении с методом эдемометрии. В составленной схеме движения жидкости выделено 11 различных направлений (рис. 2).

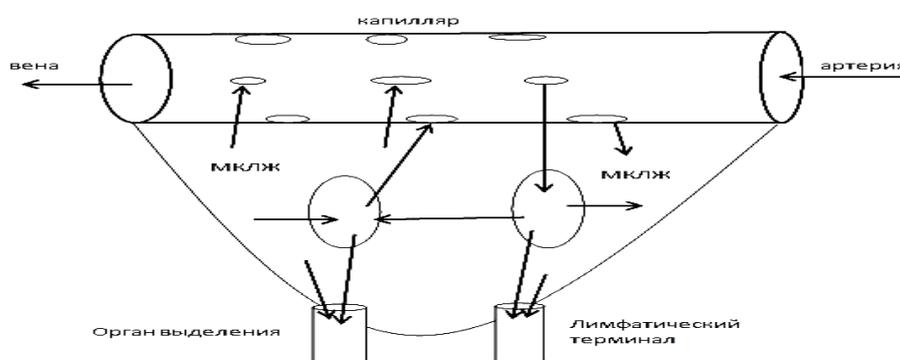


Рис. 2. Схема движения жидкости в микроциркуляторной среде. Направление движения жидкости: капилляр→межклеточная жидкость (МКЛЖ); капилляр→клетка; клетка→клетка; клетка→МКЛЖ; клетка→капилляр; МКЛЖ→капилляр; МКЛЖ→венула; МКЛЖ→лимфатический терминал; клетка→лимфатический терминал; МКЛЖ→орган выделения; клетка→орган выделения

Эдемометрия позволяет оценить еще один интегральный показатель – гидратацию тканей. На эдемометрограмме (рис. 1) отрезок кривой от точки «А» до точки «Б» отражает максимальное снижение давления (МСД) в мм рт. ст. и в процентах к исходному давлению в системе измерения. МСД отражает количество изгнанной жидкости из исследуемых тканей под исходным давлением в 100 мм рт. ст. МСД дополняется расчетом индекса гидратации (ИГ) тканей – отношением МСД исследуемого к МСД здоровых лиц соответствующего возраста (табл. 1). Значение этого индекса в пределах единицы документирует нормальное содержание воды в тканях. Его отклонение от среднего показателя (1,0) отражает состояние гипо- или гипергидратации тканей.

Оценка содержания жидкости в тканях дополняется еще определением индекса притока-оттока. Индекс притока-оттока определяется по показателям эдемометрограммы. Он представляет отношение СДпИМЦД (интервал «ВЗ») к ПСДпИМЦД (интервал «ЗД») (рис. 1). Этот индекс отражает интенсивность двух важных процессов в микроциркуляторной среде и позволяет ответить на вопрос, что влияет на гидратацию тканей: преобладание притока или оттока. Возможности интегральной оценки степени гидратации тканей методом эдемометрии могут иметь большое значение для клинических целей [4].

## Обсуждение результатов исследования

Таким образом, эдемометрия позволяет оценить состояние микроциркуляции в момент исследования. Она обобщает многие процессы и выдает их интегральные показатели. Эти показатели реально отражают состояние среды в данный момент. Своими возможностями и

интегральной подачей результатов исследования она может конкурировать с существующими методами исследования микроциркуляции. Ценность ее показателей дополняется тем, что интеграция данных осуществляется самой средой организма и мы получаем уже готовый результат. Интегральные эдемометрические показатели микроциркуляторной среды объективно отражают сущность происходящих в ней процессов. Эти показатели обобщены самой средой микроциркуляции и, поэтому, реально отражают ее состояние.

Только метод ультразвуковой и лазерной флоуметрии, в какой-то мере, позволяет определить интегральные значения движения жидкости в микроциркуляторной среде [1]. Все остальные методы не в состоянии документировать каждое из существующих направлений и их интегральное значение. Метод эдемометрии позволяет интегрально оценить эти все одиннадцать направлений движения жидкости в микроциркуляторной среде и выдать для практического пользования такие показатели, как МСД, ИГ, ИПО. В этих показателях отражается суть микроциркуляторной среды, ее реальные проявления, интегрированные самим организмом и средой. Достоинства эдемометрических показателей микроциркуляции проявляются реальной и достоверной оценкой исследуемой среды. Интегральными эдемометрическими показателями можно определить состояние микроциркуляторной среды в покое, при нагрузках, заболеваниях и других воздействиях на организм [5]. Отсутствие в литературе аналогичных данных не позволило провести сравнительную оценку приведенных результатов.

## Выводы

1. С помощью метода эдемометрии можно интегрально оценить состояние микроциркуляции и ее показатели. Интегральные эдемометрические показатели микроциркуляции позволяют получить не только данные о ее состоянии, но и оценить процессы, происходящие в ней (приток-отток, степень гидратации тканей и другие).
2. Возрастные изменения микроциркуляторной среды включают в себя снижение притока крови к органам и тканям, вследствие поражения сосудов, снижение уровня гидратации тканей, повышение ИМЦД и ТД, с прогрессирующим снижением функциональной активности органов и тканей. Выявленные с помощью эдемометрии возрастные изменения микроциркуляции соответствуют физиологическим изменениям, возникающим в процессе старения организма. Полное соответствие возрастным интегральным эдемометрическим показателям физиологии возраста, расхождение цифровых показателей микроциркуляции с интегральными эдемометрическими и невозможность определения некоторых показателей среды существующими методами – все это создает для эдемометрической интегральной оценки микроциркуляции метод выбора в условиях клиники.
3. Интегральная оценка показателей микроциркуляции с помощью простого, неинвазивного метода эдемометрии имеет перспективу для внедрения в клиническую практику.

## Литература

1. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей // М.: Медицина, 2005. – 254 с.
2. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло // М.: Медицина, 1975. – 216 с.
3. Шотт А.В., Василевич А.П., Казущик В.Л., Протасевич А.И. Устройство для определения степени гидратации периферических тканей организма человека и способ ее определения // Патент Респ. Беларусь на изобретение №14099. Опубликовано 28.02.2011 г.
4. Шотт А.В., Василевич А.П., Протасевич А.И., Казущик В.Л. Эдемометрия // Здоровоохранение. – 2008. – №10. – С. 20-23.
5. Шотт А.В., Казущик В.Л., Карман А.Д., Василевич А.П. Микроциркуляция – жизненная среда и система организма (экспериментально-клиническое исследование) // Минск: ИООО «Красико-Принт», 2016. – 184 с.

## Информация об авторах

*Карман Александр Дмитриевич* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: alex\_karman@tut.by

*Казущик Василий Леонович* – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: kazvasili@gmail.com

УДК 615.036.8

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИЗЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**© Васильева Л.В.<sup>1</sup>, Лахин Д.И.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10*<sup>2</sup>*Липецкая областная клиническая больница, Россия, 398005, Липецк, ул. Московская, 6а*

*Резюме:* целью исследования явилась оценка влияния ризендроновой кислоты на течение остеоартроза у пациентов с метаболическим синдромом. В исследование включено 45 пациентов с диагностированным остеоартрозом и метаболическим синдромом, которые на фоне стандартной патогенетической терапии получали ризендроновую кислоту по 35 мг в неделю на протяжении года. Среди пациентов оценивались показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО- $\alpha$ ). Интенсивность суставного синдрома оценивалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес.. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения денситометрии. На фоне применения ризендроновой кислоты было отмечено достоверное снижение показателей СРБ, СОЭ, ФНО- $\alpha$ , положительные изменения со стороны показателей суставного статуса, тенденция к увеличению МПКТ, при снижении потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах.

*Ключевые слова:* остеоартроз, метаболический синдром, ризендроновая кислота

**EXPERIENCE OF USING RIZEDRONIC ACID IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME**Vasilyeva L.V.<sup>1</sup>, Lakhin D.I.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaya St, 10*<sup>2</sup>*Lipetsk Regional Clinical Hospital, Russia, 39805, Lipetsk, Moscovskaya St., 6a*

*Summary:* the aim of this study was to assess the impact of risedronic acid on the symptoms of osteoarthritis in patients with metabolic syndrome. The study included 45 patients with diagnosed osteoarthritis and metabolic syndrome, which on the background of standard pathogenetic therapy received risedronic acid 35 mg per week throughout the year. The indicators of inflammatory activity (ESR, CRP, TNF- $\alpha$ ) were assessed in these patients. The intensity of the articular syndrome was assessed according to the scale VAS at rest and at movement. Lequesne index and WOMAC - initially and after 3, 6 and 12 months. Mineral bone density (BMD) was assessed at the lumbar spine by carrying out densitometry. With the use of risedronic acid, we observed a significant decline in CRP, ESR, TNF- $\alpha$ , positive changes in the articular status indicators, a trend for increasing BMD, reducing the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

*Key words:* osteoarthritis, metabolic syndrome, risedronic acid

**Введение**

Термин «метаболический синдром» (МС), появившийся в 1988 г., прочно вошел в современную науку, что связано не только с широким распространением данной патологии в популяции взрослого населения, достигающей 25-30% [4], но и с патогенетическими механизмами, позволяющими обобщить компоненты МС, каждый из которых представляет собой независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений [9]. Таким образом, при своевременной диагностике и лечении МС можно будет добиться существенного снижения смертности от сердечно-сосудистых катастроф, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [2].

Остеоартроз (ОА), в свою очередь, представляет собой наиболее распространенную форму суставной патологии, затрагивающую не менее 20% населения земного шара [6]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту

временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В настоящее время известно, что в основе патогенеза ОА лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, при этом под воздействием определенных импульсов хондроциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые повышают катаболическую активность хондроцитов. Центральная роль при этом отводится ИЛ-1, ИЛ-6, фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые приводят к повышению активности металлопротеиназ, способствуют росту остеофицитов и повышению жесткости субхондральной кости, что, в свою очередь, стимулирует деградацию суставного хряща, замыкая патологический круг [7]. Однако на сегодняшний день получены данные о взаимосвязи ОА с метаболическими нарушениями [3]. Инсулинорезистентность, лежащая в основе МС, вызывает повышенное образование кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию. Известно, что повреждения, вызванные свободными радикалами, вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов [10].

Проблема поражения субхондральной кости при ОА, особенно первичности ее поражения, в настоящее время привлекает пристальное внимание. С одной стороны, деструктивные изменения хрящевой ткани приводят к существенным изменениям подлежащей субхондральной кости, провоцируя формирование микропереломов, трабекулярных микротрещин и вследствие нарушения нагрузки опосредуют склеротические процессы в ней и разрастание остеофицитов. С другой стороны, субхондральная кость представляет собой метаболически активную ткань, которая способна продуцировать значительное количество провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное влияние на суставной хрящ [1]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что первичные изменения при ОА происходят именно в субхондральной кости [14]. Для лечения ОА широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие противовоспалительным и обезболивающим действием. Однако НПВП способны задерживать жидкость в организме, снижая эффективность гипотензивных препаратов, усугубляя течение артериальной гипертензии, являющейся одним из компонентов МС, а также способствуя сохранению избыточной массы тела, тем самым усугубляя течение МС. Поэтому применение иных препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, позволит снизить дозировку НПВП у таких больных. В этом отношении большой интерес представляют бисфосфонаты, особенно современные препараты 3 поколения (ибандронат, золендронат, ризендронат), способные оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани и, возможно, снижать интенсивность болевого синдрома при ОА.

Цель исследования – оценка эффективности ризендроновой кислоты в отношении показателей суставного статуса у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом.

## Методика

В обследование включено 45 пациентов ОА с МС, находившихся под наблюдением ревматолога в Липецкой областной клинической больнице за 2013-2015 гг. Среди больных было 27 женщин и 18 мужчин в возрасте от 43 до 61 года (среднем  $54,1 \pm 1,77$  лет). При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных Международной федерацией диабета в 2005 г. (IDF, 2005 г.).

Среди пациентов длительность течения ОА составила до 5 лет у 37,9% больных, 5-10 лет – у 62,1% пациентов. При рентгенологическом исследовании изменения II ст. (по I. Kellgren, I. Lawerens) были выявлены у всех 100% больных. Наличие синовитов выявлялось клинически и подтверждалось инструментально (с помощью УЗИ-диагностики суставов). Среди сопутствующей патологии отмечалась артериальная гипертензия (100%), ожирение (100%), ИБС (78,1%).

Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Этот тест отражал общую выраженность суставной боли по оценке больного, с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 – максимальную интенсивность боли [5]. При этом была оценена отдельно интенсивность болевого синдрома в покое и при движении. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Бальная оценка каждого вопроса суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной

деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в см), а затем все показатели суммировались [5].

Во время лечения пациенты обеих групп получали НПВП (нимесулид 100 мг ×2 раза, либо мелоксикам 15 мг/утром), при наличии синовитов внутрисуставно вводили лорноксикам 8 мг после пункции сустава. Также пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и гипотензивные средства, причем метаболически нейтральные – ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 мес.) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг лорноксикама внутрисуставно после пункции сустава. Ризендроновая кислота (ризендрол) назначалась пациентам по 35 мг 1 раз в неделю на протяжении 12 мес. В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению ризендроновой кислоты: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; гипокальциемия; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Среди пациентов оценивались показатели воспалительной активности: СОЭ (по Вестергрену), С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α. Интенсивность суставного синдрома оценивалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) с помощью аппарата Stratos. При этом анализировали динамику Т-критерия. При значениях данного показателя от -1 до -2,5 SD у пациентов диагностировали остеопению, при снижении Т-критерия до -2,5 SD и ниже выявляли остеопороз. Среди пациентов явлений остеопороза отмечено не было, однако остеопения регистрировалась у 4 больных (8,9%).

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и основной группах определяли по критерию t Стьюдента. Проверка выборочных совокупностей на нормальный закон распределения осуществлялась с помощью критерия Пирсона.

## Результаты исследования

На фоне применения ризендроновой кислоты среди больных за время наблюдения нежелательных побочных реакций препарата, потребовавших его отмены, зарегистрировано не было. При этом регистрировалось достоверное снижение значений СРБ с  $15,5 \pm 1,01$  мг/л до  $5,4 \pm 0,27$  мг/л ( $p < 0,001$ ) через 3 мес.; до  $4,82 \pm 0,18$  мг/л ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; до  $4,3 \pm 0,15$  мг/л ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. При этом отмечалось и снижение значений СОЭ с  $17,7 \pm 0,79$  мм/л до  $13,1 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес.; до  $13,0 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; до  $12,2 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. Значения ФНО-α также достоверно снизились с  $8,8 \pm 0,62$  пг/мл до  $4,8 \pm 0,49$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив  $4,1 \pm 0,41$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $3,6 \pm 0,38$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) к концу исследования (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей СРБ, СОЭ и ФНО-α у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 мес.

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
СРБ (мг/л)	$15,5 \pm 1,01$	$5,3 \pm 0,27^{***}$	$4,8 \pm 0,18^{***}$	$4,3 \pm 0,15^{***}$
СОЭ (мм/ч)	$17,7 \pm 0,79$	$13,1 \pm 0,37^{***}$	$13,0 \pm 0,47^{***}$	$12,2 \pm 0,47^{***}$
ФНО-α (пг/мл)	$8,8 \pm 0,62$	$4,8 \pm 0,49^{***}$	$4,1 \pm 0,41^{***}$	$3,6 \pm 0,38^{***}$

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

Число болезненных суставов (ЧБС) за время наблюдения достоверно не менялось, однако число припухших суставов (ЧПС) достоверно снизилось с  $1,9 \pm 0,26$  до  $0,1 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес. и в дальнейшем припухших суставов не регистрировалось. При этом интенсивность боли в покое по шкале ВАШ достоверно снизилась с  $22,3 \pm 0,61$  мм до  $12,0 \pm 0,28$  мм уже спустя 3 мес. и до конца исследования оставалась достоверно ниже первоначальных показателей, составив  $10,2 \pm 0,25$  мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $9,4 \pm 0,30$  мм ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. Аналогичная картина была характерна и для показателя выраженности боли по шкале ВАШ при движении: с  $57,4 \pm 0,73$  мм он достоверно снизился до  $33,2 \pm 0,34$  мм ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив  $31,5 \pm 0,38$  мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $27,5 \pm 0,52$  мм ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. Индекс Lequesne снизился с  $8,3 \pm 0,24$  баллов до

7,1±0,25 баллов ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес. и достиг значений в 6,8±0,21 баллов ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и 6,4±0,24 баллов ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. При этом индекс WOMAC также достоверно уменьшился 104,3±1,15 мм до 74,4±0,95 мм ( $p < 0,001$ ) через 3 мес., составив 70,1±0,86 мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и 69,8±0,76 мм ( $p < 0,001$ ) к концу исследования (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей суставного статуса у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 месяцев

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
ЧБС	4,8±0,23	4,3±0,19	4,3±0,19	4,3±0,19
ЧПС	1,9±0,26	0,1±0,08***	-	-
ВАШ в покое (мм)	22,3±0,61	12,0±0,28***	10,2±0,25***	9,4±0,30***
ВАШ при движении (мм)	57,4±0,73	33,2±0,34***	31,5±0,38***	27,5±0,52***
Индекс Lequesne (баллы)	8,3±0,24	7,1±0,25***	6,8±0,21***	6,4±0,24***
Индекс WOMAC (мм)	104,3±1,15	74,4±0,95***	70,1±0,86***	69,8±0,76***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

Достоверных изменений МПКТ по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника на фоне применения ризендроновой кислоты отмечено не было, однако отмечалась тенденция к росту данного показателя по Т-критерию с 0,83±0,24 SD до 0,91±0,23 SD к концу исследования, что составило 9,6%. При этом отмечалось достоверное снижение потребности в НПВП на протяжении всего исследования, в пересчете на диклофенак данный показатель достоверно снизился с 97,1±1,96 мг/сут. до 72,9±4,21 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив 42,9±4,11 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) через 3 мес. и 24,3±4,22 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 12 мес. (табл. 3), причем к концу исследования 37,8% больных смогли сократить потребность в НПВП в 2 раза, а 28,9% больных отказались от приема НПВП.

Таблица 3. Динамика потребности в НПВП у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 месяцев

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Потребность в НПВП в пересчете на диклофенак (мг/сут)	97,1±1,96	72,9±4,21***	42,9±4,11***	24,3±4,22***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

## Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день известно, что поражение субхондральной кости имеет существенное значение в генезе суставной боли из-за формирования микропереломов. Имеются данные, что бисфосфонаты способны модулировать хондрогенез. Кроме того, установлено, что сигнальные молекулы и Wnt-б-катениновый сигнал оказывают воздействие на эндохондральное окостенение, в том числе на апоптоз хондроцитов и мутации определенных генов [13]. Так, в эксперименте было доказано, что использование алендроновой кислоты при ОА приводит к снижению уровня маркеров деградации коллагена, уменьшает при этом площадь и частоту образования остеоцитов [11]. В 2-х рандомизированных клинических исследованиях, посвященных влиянию ризендроновой кислоты на структуру хряща у пациентов с ОА коленных суставов, также подтвердило снижение уровня маркеров деградации хряща [8]. При этом были доказаны и противовоспалительные эффекты бисфосфонатов, в частности экспрессия провоспалительных цитокинов, в числе которых и ФНО- $\alpha$  [12].

В исследовании также были подтверждены положительные эффекты от применения ризендроновой кислоты: при отсутствии значимых побочных эффектов удалось снизить значения острофазовых показателей воспаления, ФНО- $\alpha$ , уменьшить интенсивность боли, снизить потребность в НПВП, что подтверждает эффективность препарата в отношении проявлений ОА.

## Выводы

1. Применение ризендроновой кислоты у больных ОА с МС позволяет достичь достоверного снижения воспаления, оказывая влияние не только на показатели СРБ и СОЭ, но и на ФНО- $\alpha$ .

Включение её в стандартную терапию позволяет достичь достоверно положительных изменений со стороны показателей суставного статуса, способствует увеличению МПКТ.

2. Использование ризендровой кислоты при лечении больных ОА с МС приводит к снижению потребности в НПВП. Данные факты позволяют рекомендовать включение ризендровой кислоты в комплексную терапию пациентов ОА с МС.

## Литература

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №4. – С. 41-48.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Российский медицинский журнал. – 2001. – №2. – С. 56-60.
3. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №4. – С. 40-43.
4. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000. – 106 с.
5. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями // М.: «Ассоциация ревматологов России», 2007. – 78 с.
6. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
7. Ревматология: национальное руководство / Под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 714 с.
8. Bingham C.O. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study // Arthritis & Rheumatology. – 2006. – V.54. – P. 3494-3507.
9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis S.S., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // Angiology. – 2004. – V.55, N6. – P. 589-612.
10. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function // Physiological Reviews. – 2002. – V.82. – P. 45-47.
11. Hayami T. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model // Arthritis & Rheumatology. – 2004. – V.50, N4. – P. 1193-1206.
12. Papapoulos S.E., Schimmer R.S. Changes in bone remodeling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate // Annals of the Rheumatic Disease. – 2007. – N66. – P. 853-858.
13. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt-proteins in arthritis // Nature Clinical Practice Rheumatology. – 2008. – V.4, N9. – P. 473-480.
14. Westacott C.I. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone // Arthritis & Rheumatology. – 1997. – V.40, N7. – P. 1282-1291.

## Информация об авторах

*Васильева Людмила Валентиновна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: Dmitrylakhin@yandex.ru

*Лахин Дмитрий Иванович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Института ДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, врач-ревматолог ревматологического отделения Липецкой областной клинической больницы. E-mail: Dmitrylakhin@yandex.ru

УДК 616.33-002.2-053.2

## **ОСОБЕННОСТИ ФОВЕОЛЯРНОЙ (МИКРОАНАТОМИЧЕСКОЙ) ПОВЕРХНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИЕЙ**

**© Баженов С.М., Дубенская Л.И., Парменова Л.П., Сурменев Д.В.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* целью исследования явилось количественное изучение ямочного аппарата и площади фовеолярной (ямочной) поверхности антрального отдела желудка при различных состояниях слизистой оболочки у детей и подростков. Проведена системная детальная морфометрическая оценка биоптатов слизистой оболочки антрума у 187 детей в возрасте от 7 до 14 лет с диагнозом «функциональная диспепсия». По результатам гистологического заключения сформировано 3 группы: 62 ребенка с неизменной слизистой оболочкой, 65 детей с признаками адаптационной перестройки и 60 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом. В последней группе выявлено достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества ямок. Показано значительное увеличение площади поверхности одной ямки. Изучены морфологические аспекты механизма редукции и деструкции ямок, предложены возможные варианты уменьшения количества ямок. Полученные данные свидетельствуют об увеличении площади фовеолярной и, соответственно, суммарной поверхности слизистой оболочки при хроническом неатрофическом антральном гастрите.

*Ключевые слова:* дети, хронический гастрит, слизистая оболочка, фовеолярная поверхность, морфометрия

## **FOVEOLAR (MICROANATOMICAL) SURFACE OF CHILDREN AND ADOLESCENTS GASTRIC MUCOSA WITH FUNCTIONAL DISPEPSIA**

**Bazhenov S.M., Dubenskaya L.I., Parmenova L.P., Surmenev D.V.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* the aim of the study was a quantitative analysis of the foveolar apparatus of the antrum in children and adolescents, as well as the determination of the area of its foveolar surface. A detailed morphometric evaluation of the biopsy specimens of the antral mucosa in 187 children aged from 7 to 14 years with the diagnosis “functional dyspepsia” was performed. According to the results of the pathology conclusion three groups were formed: 62 children with unchanged mucosa, 65 children with signs of adaptive reorganization and 60 patients with chronic gastritis without atrophy. In the last group we revealed a significant decrease in the relative and absolute foveolar number. Significant increase of surface area of one foveolar was shown. Morphological aspects of the mechanism of foveolar reduction and destruction were studied, and the possible variants of foveolar number reducing were proposed. These results indicate an increase of the foveolar area and, accordingly, the total surface of the mucosa in chronic antral gastritis without atrophy.

*Key words:* children, chronic gastritis, gastric mucosa, fovea surface, morphometry

### **Введение**

Поверхность слизистой оболочки желудка (СОЖ) человека условно можно разделить на макроанатомическую (видимую невооруженным глазом) и микроанатомическую (видимую с помощью увеличивающих изображение приборов). Поверхность, образуемая складками, межскладочным пространством и бороздками, разделяющими желудочные поля, образует макроанатомический рельеф. Размеры желудка, количество складок СОЖ, их общая протяженность, высота и ширина складок, а также длина, глубина и ширина бороздок, разделяющих желудочные поля, определяют площадь внутренней макроанатомической поверхности органа. Ямки составляют микроанатомический рельеф СОЖ. Относительное и абсолютное количество ямок, глубина и диаметр их просветной части обуславливают площадь невидимой (добавочной) поверхности СОЖ. Под ямками понимают углубления в слизистой оболочке той или иной формы, выстланные однорядным призматическим эпителием, имеющие просвет и открывающиеся в полость желудка [3, 5]. Ямки (fovea) долгое время назывались в цитируемой нами научной литературе ямочками (foveolae), поэтому вполне возможно назвать поверхность СОЖ, ими определяемую, как «фовеолярную поверхность» (ФП). По аналогии с «фовеолярной гиперплазией» и «фовеолярным слоем» [2, 9].

Общая (суммарная) площадь СОЖ складывается из анатомической поверхности органа, дополнительной поверхности складок слизистой оболочки, добавочной поверхности за счет бороздок, разделяющих и очерчивающих желудочные поля и, наконец, фовеолярной поверхности просвета ямок. Под «фовеолярной поверхностью» СОЖ понимали суммарную площадь внутренней (просветной) поверхности всех ямочек органа вне зависимости от их локализации, размеров, конфигурации и связи с подлежащими железистыми образованиями.

Целью исследования явилось количественное изучение ямочного аппарата и площади фовеолярной (ямочной) поверхности антрального отдела желудка при различных состояниях слизистой оболочки у детей и подростков.

## Методика

Материалом исследования послужили прицельные щипцовые гастробиоптаты из антрального отдела СОЖ 187 детей и подростков. Все дети при госпитализации в СОДКБ имели диагноз «функциональная диспепсия», «хронический гастрит» (ХГ) или «хронический гастродуоденит». Для формирования выборок и рандомизации были разработаны клинические, эндоскопические, лабораторные и гистологические критерии включения пациентов в анализируемые группы или исключения из них.

Критериями включения послужили: 1) возраст от 7 до 14 лет; 2) наличие синдрома желудочной диспепсии; 3) отсутствие эндоскопических признаков гиперплазии и гипертрофии складок СОЖ; 3) отсутствие дуоденогастрального рефлюкса; 4) удовлетворительное общее состояние детей; 5) отсутствие по данным ИФА антител к лямблиям (*Lambliа intestinalis*), аскаридам (*Ascaris lumbricoides*); 6) нормальная или умеренно повышенная внутрижелудочная кислотность, что минимизировало возможность выраженной адаптационной перестройки в неизменной СОЖ [10] детей и подростков; 7) толщина СОЖ антрального отдела от 400 до 500 мкм по данным гистологического исследования.

Критериями исключения являлись: 1) выявленные признаки атрофических изменений пилорических желез; 2) наличие острых и хронических эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки; 3) наличие других острых или хронических заболеваний или синдромов нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта; 4) прием антибактериальных, антисекреторных или нестероидных противовоспалительных препаратов в течение последних 3 мес., предшествовавших забору гастробиоптата. 5) наличие хронических заболеваний и состояний со стороны других органов и систем; 6) установленное табакокурение; 7) толщина СОЖ антрального отдела менее 400 мкм или более 500 мкм.

Кислотообразующую функцию желудка изучали с помощью внутрижелудочной рН-метрии на аппарате «Гастроскан-5». Первичную диагностику *Helicobacter pylori* (НР) – инфекции осуществляли с помощью серологического, цито- и гистобактериоскопического методов исследования.

Серийно резался весь парафиновый блок, последовательность срезов биоптата строго маркировалась – от первого до последнего. В среднем получали 42,7±8,2 информативных среза с каждого биопсийного кусочка. Микропрепараты окрашивались гематоксилином и эозином, проводилась ШИК-реакция и окраска альциановым синим при рН 2,5; окраска альциановым синим (при рН 1,0); окраска по Романовскому и пикрофуксином по ван Гизон.

По результатам гистологического анализа было сформировано 3 группы пациентов: 1-я группа – 62 ребенка (средний возраст 10,4±2,5) с неизменной СОЖ (1-А – 32 НР<sup>-</sup>, 1-Б – 30 НР<sup>+</sup>); 2-я группа – 65 пациентов (средний возраст 10,7±3,2) с признаками выраженной адаптационной перестройки СОЖ (2-А – 34 НР<sup>-</sup>, 2-Б – 31 НР<sup>+</sup>); 3-я группа – 60 детей (средний возраст 11,2±2,6) с неатрофическим хроническим гастритом (3-А – 29 НР<sup>-</sup>, 3-Б – 31 НР<sup>+</sup>). Различий по половому признаку в группах не выявлено. Признаками адаптационной перестройки считали: достоверное снижение высоты клеток покровно-ямочного эпителия, сочетающееся с одновременным увеличением площади их ядер и снижением интенсивности ШИК-реакции; расширение и суперфициализацию перешеечно-шеечной зоны; плотность лейкоцитарного инфильтрата от 6000 до 8000 клеток в 1 мм<sup>2</sup>, если индивидуальный лейкоцитарно-стромальный индекс не превышал 1,5. В каждом биоптате находили следующие морфометрические параметры: количество ямок на 1 мм длины биоптата, количество ямок в имеющемся объеме биоптата с последующим пересчетом на 1 мм<sup>3</sup>, общую глубину и ширину ямки, глубину и ширину просветной части ямки, среднюю высоту 30 эпителиоцитов на уровне средней трети ямки, среднее количество эпителиоцитов, расположенное на 100 мкм длины базальной мембраны, среднюю площадь 30 ядер эпителиоцитов, среднюю ширину и высоту 30 валиков, подсчитывали количество межэпителиальных лимфоцитов,

нейтрофилов и эозинофилов в 100 эпителиоцитах средней трети ямки, подсчитывали абсолютное количество фибробластов, фиброцитов, эпителиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, макрофагов и тучных клеток в 500 малых квадратах сетки Глаголева при увеличении микроскопа  $\times 600$  раз; находили митотическую активность шеечного эпителия (%) и длину шеечной зоны, ориентируясь на слабопозитивные ШИК-зоны [1].

Просвет большинства ямок по форме был наиболее близок к цилиндру или перевернутому конусу, площадь просвета ямок находили по формуле общей площади поверхности цилиндра или конуса, исключая площадь верхнего круга [7].

Исследование было ретроспективным, одномоментным, поперечным с формированием сопоставимых на момент исследования групп.

Статистический анализ включал: определение типа распределения изучаемых переменных, нахождение среднего арифметического, среднеквадратического и стандартного отклонения, моды, медианы, коэффициентов асимметрии и эксцесса. Во всех трех изучаемых группах полученные эмпирические данные соответствовали закону нормального распределения на принятом 5% уровне значимости. Для внутригруппового сравнения количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. Для сравнения выделенных, независимых групп вводился поправочный коэффициент Бонферрони. В качестве системы статистического анализа и визуализации данных использовался свободно распространяемый пакет R версия 3.2.2. Дистрибутив системы вместе с базовым набором из 29 пакетов расположен на основном сайте проекта <http://cran.r-project.org>.

## Результаты исследования и их обсуждение

В неизменной СОЖ антрального отдела (1-я группа) количество ямок в среднем составляет  $196,4 \pm 15,6$  на  $\text{мм}^2$  поверхности и не отличается в подгруппах  $\text{HP}^-$  и  $\text{HP}^+$ . Имеется устойчивая тенденция к уменьшению их количества во 2-й, особенно  $\text{HP}^+$  группе (табл. 1). При хроническом поверхностном или хроническом неатрофическом антральном гастрите количество ямок уменьшается более чем в 2 раза.

Таблица 1. Морфометрические показатели поверхностно-язвочных отделов СОЖ у детей и подростков в норме, при адаптационной перестройке и хроническом антральном гастрите

Группы / Показатели	Неизменная СОЖ		СОЖ с признаками адаптационной перестройки		Хронический неатрофический гастрит	
	1-А ( $\text{HP}^-$ ) группа (n=32)	1-Б ( $\text{HP}^+$ ) группа (n=30)	2-А ( $\text{HP}^-$ ) группа (n=34)	2-Б ( $\text{HP}^+$ ) группа (n=31)	3-А ( $\text{HP}^-$ ) группа (n=29)	3-Б ( $\text{HP}^+$ ) группа (n=31)
Количество ямок на 1мм длины биоптата	$13,6 \pm 1,1$	$13,7 \pm 1,2$	$13 \pm 1,1$	$12,6 \pm 1,4$	$9,4 \pm 0,8^{**}$	$9,7 \pm 0,9^{**}$
Количество ямок на 1 $\text{мм}^2$ (расчетное)	$186,4 \pm 15,6$	$188,5 \pm 16,8$	$169,7 \pm 14,2$	$158,1 \pm 25,4$	$88,2 \pm 9,3^{**}$	$94,5 \pm 11,6^{**}$
Количество ямок на 1 $\text{мм}^2$ (реальное)	$195,1 \pm 17,1$	$197,7 \pm 30,7$	$177,5 \pm 18,6$	$164,1 \pm 18,3$	$96,7 \pm 11,9^{**}$	$102,4 \pm 12,7^{**}$
Ширина ямок СОЖ (мкм)	$55,6 \pm 4,3$	$54,7 \pm 5,2$	$58,6 \pm 6,5$	$60,1 \pm 5,7$	$65,9 \pm 6,6^{**}$	$67,2 \pm 8,3^{**}$
Ширина валиков СОЖ (мкм)	$15,8 \pm 2,2$	$16,3 \pm 2,5$	$18,3 \pm 2,3$	$19,5 \pm 1,9$	$40,6 \pm 5,7^{**}$	$38,7 \pm 5,1^{**}$
Количество лейкоцитов на 1 $\text{мм}^2$	$3982 \pm 456$	$4734 \pm 533$	$6948 \pm 572^*$	$7213 \pm 704^*$	$8611 \pm 570^{**}$	$8467 \pm 709^{**}$

Примечание: \* – достоверность отличий показателей 1-й и 2-й групп,  $p < 0,05$ ;

\*\* – достоверность отличий показателей 1-й и 3-й групп,  $p < 0,05$

Относительное количество ямок в СОЖ зависит от трех параметров: ширины (диаметра) ямок, их формы и, главным образом, от ширины (толщины) стромы между ямками. Ширина ямок при ХГ достоверно больше по сравнению с контрольной группой, но прирост не большой и составляет в среднем  $18,5 \pm 3,7\%$ . Ширина валиков при хроническом воспалении возрастает в 2,5 раза. Это дает основание считать, что именно увеличение расстояния между ямками приводит к уменьшению плотности их взаиморасположения. Расширение валиков при хроническом гастрите объясняют,

по аналогии с острым гастритом, наличием лейкоцитарного инфильтрата. Считается, что последний способен раздвигать структурные элементы паренхимы, включая железы [2, 12]. В то же время не выявлено зависимости между плотностью лейкоцитарного инфильтрата и шириной стромы между элементами паренхимы [3, 4]. Остается предположить, что увеличение размеров (площади) валиков происходит за счет активного строомообразования и фиброобразования и уже этот расширенный плацдарм занимают лейкоциты. Это отличает хроническое воспаление от острого, при котором белковый экссудат и отек стромы способен временно (на период воспаления) раздвигать структурные элементы паренхимы СОЖ.

Сравнение размеров желудка, характера макроанатомического рельефа СОЖ и морфометрических показателей у пациентов различных групп дает основание утверждать, что при ХГ происходит не только относительное (на единицу площади поверхности), но и абсолютное уменьшение количества всех компартментов паренхимы, включая ямки.

По результатам наблюдения, можно выделить несколько механизмов исчезновения ямок и, следовательно, уменьшения их количества (гипоплазии). Первый механизм морфорегресса ямок связан с редукцией, т. е. постепенным исчезновением валика разделяющего две смежные ямки и объединением двух «старых» ямок в одну «новую». Данный вариант гипоплазии ямочного аппарата можно назвать «путем редукции межъямочных валиков». Вторым механизмом, приводящим к уменьшению количества ямок, состоит в прогрессирующей атрофической изменении эпителия ямок вплоть до полной дезэпителлизации с дальнейшим исчезновением просвета ямки и консолидацией (объединением) стромы двух смежных валиков. Как вариант может происходить постепенное уменьшение глубины (уплощение) ямки, вплоть до ее исчезновения. Это механизм гипоплазии ямок «путем объединения двух смежных валиков». Чаще всего он наблюдается при полной атрофии или разрушении вдававшихся в ямку желез. Помимо этого количество ямок и подлежащих элементов паренхимы уменьшается в местах активного строомообразования, например, в зоне возникновения и роста лимфоидных фолликулов. Наконец микроабсцедирование и/или эрозирование СОЖ приводит к очаговому исчезновению ямок и формированию зоны фиброза. Упрощение ямочной структуры СОЖ происходит «путем замещения паренхимы лимфоидной или фиброзной тканью». У детей, вероятно, преобладают дисрегенераторные механизмы, у взрослых существенную роль играют деструктивно-воспалительные звенья морфодеструкции.

Одновременно с морфорегрессом у детей постоянно происходило образование новых ямок путем вставания акантоцитических тяжей «молодого» покровного эпителия с последующей его дифференцировкой, формированием просвета и развитием нижележащих железистых структур. В детском возрасте оба процесса протекают одновременно, но скорость морфодеструкции ямок при ХГ, по-видимому, превышает скорость появления молодых ямок. В зрелом, и тем более в пожилом возрасте, преобладают разрушительные тенденции и утрата структурной стабильности, в основном, за счет фиброобразования СОЖ и снижения объема регенерации ямочного и железистого аппарата.

Прямой подсчет количества ямок в биоптате и расчеты, сделанные на основании ширины ямок и валиков, дают весьма близкие результаты, что позволяет сделать выбор в пользу гораздо менее трудоемкого способа морфометрии, связанного с измерением ширины ямок и валиков. Устойчивая и достоверная редукция ямочного аппарата, по-видимому, является одним из наиболее убедительных критериев начальной хронизации воспалительного процесса и ранним (пока не используемым) признаком атрофии паренхимы. При так называемых неатрофических формах гастрита [12, 13, 14] имеются признаки атрофических изменений СОЖ, но не в традиционном виде атрофии желез, а в виде атрофии (гипоплазии) ямок.

Удельная плотность лейкоцитарного инфильтрата достоверно нарастает в группе детей с выраженной адаптационной перестройкой СОЖ (2-я группа). Различия между 2-А (НР<sup>-</sup>) и 2-Б (НР<sup>+</sup>) группами не выявлено, что, возможно, связано с большим количеством микрофлоры других морфотипов, постоянно выявляемой в цитологических препаратах бактериоскопическим методом [6] и/или наличием герпетического инфицирования [8].

Высота эпителиоцитов несколько снижается уже во 2-й группе, но достоверные отличия выявляются только между контрольной группой и группой с ХГ (табл. 2). Ширина просвета ямок больше нормы во 2-й и в 3-й группах. Глубина ямок при хроническом поверхностном гастрите имеет лишь тенденцию к увеличению. Ряд авторов указывает на увеличение глубины ямок при ХГ

[2, 11]. Данное противоречие, по-видимому, объясняется тем фактом, что были отобраны для количественной оценки только пациенты со средней толщиной СОЖ (400-500 мкм), невзирая на наличие или отсутствие признаков хронического воспаления.

Площадь поверхности просвета ямок во 2-й группе увеличивается почти вдвое, а в 3-й более чем в три раза превышает норму в расчете на одну ямку. В пересчете на 1 мм<sup>2</sup> площади макроанатомической поверхности получается прирост в 1-й группе на 0,92 мм<sup>2</sup>, во 2-й на 1,26 мм<sup>2</sup>, в 3-й – на 1,41 мм<sup>2</sup>. Незначительные различия площади ФП в группе с адаптационной перестройкой и хроническим гастритом объясняются резким уменьшением количества ямок в последней группе.

Таблица 2. Морфометрические показатели площади ямочной поверхности слизистой оболочки антрального отдела желудка у детей и подростков

Группы / Показатели	Неизменная СОЖ		СОЖ при адаптационной перестройке		Хронический неатрофический гастрит	
	1-А (НР <sup>-</sup> ) группа (n =32)	1-Б (НР <sup>+</sup> ) группа (n =30)	2-А (НР <sup>-</sup> ) группа (n =34)	2 (НР <sup>+</sup> ) группа (n =31)	3-А (НР <sup>-</sup> ) группа (n=29)	3-Б (НР <sup>+</sup> ) группа (n=31)
Высота Эпителия ямок (мкм)	24,2±1,5	23,4±1,8	23,1±1,7	23,8±2,1	20,4±2,4	20,1±2,5
Ширина просвета ямок (мкм)	7,1±1,5	7,9±1,6	13,4±2,3*	13,6±2,6*	25,1±3,3**	23,7±3,4**
Глубина просвета ямок (мкм)	194,3±16,2	188,1±17,6	195,7±18,5	197,7±16,9	195,4±19,6	206,2±21,1
Площадь просвета 1-й ямки	4332 ±382	4666 ±417	8234 ±676*	8443 ±659*	15400 ±1029**	15345 ±1131**
Площадь ФП (мм) на 1 мм <sup>2</sup>	0,92±0,01	0,93±0,009	1,27±0,09*	1,25±0,08*	1,36±0,11**	1,45±0,13**
Количество МЭЛф (%) ямок	9,2±1,7	11,5±1,8	15,9±2,1*	16,7±2,3*	24,4±2,9**	21,8±3,1**
Количество МЭНф (%) ямок	2,7±0,3	3,3±0,4	5,1±0,4*	4,8±0,9*	7,7±1,2**	8,8±1,2**

Примечание. МЭЛф – межэпителиальные лимфоциты, МЭНф – межэпителиальные сегментоядерные нейтрофилы.

\* – p<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп;

\*\* – p<0,05 при сравнении 1 и 3 групп

Другими словами под видимой ad oculus поверхностью лежит такая же или даже большая по площади «невидимая» поверхность слизистой оболочки – активная рабочая зона органа. О важной роли ФП косвенно свидетельствует нарастание количества межэпителиальных лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов уже при адаптационной перестройке и далее при хроническом воспалении. Если бы при ХГ не происходило значительное уменьшение количества ямок, то площадь ямочной поверхности увеличилась бы еще почти на 100% и приблизилась бы к 2,7 мм<sup>2</sup> «дополнительной» площади. Напрашивается предположение о том, что редукция ямок способствует ограничению фовеолярной поверхности антрального отдела СОЖ.

## Выводы

1. Общая площадь поверхности неизменной слизистой оболочки желудка увеличивается, за счет фовеолярной поверхности, в среднем на 0,92 мм<sup>2</sup> на каждый квадратный миллиметр макроанатомической поверхности, при адаптационной перестройке – на 1,26 мм<sup>2</sup>, при хроническом антральном гастрите – на 1,41 мм<sup>2</sup>. Расчетное количество ямок уменьшается, составляя соответственно около 187 (в 1-й группе), 164 (во 2-й группе) и 91 (в 3-й группе).
2. При хроническом воспалительном процессе в СОЖ происходит не только относительное, но и абсолютное уменьшение количества ямок. Наряду с постоянным образованием новых ямочных структур идет разрушение существующих ямок. Имеется ряд механизмов морфодеструкции ямок: «путем редукции межъямочных валиков», «путем объединения двух смежных валиков», «путем замещения паренхимы лимфоидной или фиброзной тканью».

3. В свете устоявшихся в отечественной патологической анатомии представлений о хроническом воспалении понятия «хронизации» и «атрофии» следует считать неразрывными, в связи с чем не оправдано выделение «неатрофической» формы хронического гастрита. В рабочей классификации хронических антральных гастритов у детей целесообразно выделение таких форм, как хронический гастрит с атрофией и/или гипоплазией ямок, шеечных отделов желез и тел желез в различных сочетаниях.
4. Атрофические изменения слизистой оболочки должны оцениваться клиническим морфологом во всех структурных элементах паренхимы, включая ямки, шеечные и главные части желез желудка.

## Литература

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. – М., 1984. – 288 с.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. и др. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: «Триада – X», 1998. – 496 с.
3. Баженов С.М. Морфогенетический потенциал лейкоцитов слизистой оболочки желудка при банальном хроническом гастрите у детей // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – СПб, 2010. – №2-3. – С. М6.
4. Баженов С.М. Хронический неатрофический гастрит – морфологическая иллюзия или реальность? // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы III съезда Российского общества патологоанатомов. Т.2. – Самара, 2009. – С. 29-32.
5. Гартнер Л.П., Хайат Дж. Л. Цветной атлас гистологии: Пер. с англ. / Под ред. В. П. Сапрыкина. – М., 2008. – 480 с.
6. Дубенская Л.И., Баженов С.М., Никонорова Н.М., Локтева М.Э. Проблема эрадикации *H. pylori*: сколько пациентов пройдет контрольное обследование? // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – СПб, 2010. – № 2-3. – С. М30.
7. Иллюстрированный словарь. Математика: Пер. с англ. А. Банкрашкова. – М., 2007. – 127 с.
8. Крулевский В.А., Петровский А.Н., Аничков Н.М., Новикова В.П. Хронический гастрит и герпетические инфекции у лиц разного возраста // Архив патологии. – 2010. – Т.72, Вып.1. – С. 33-35.
9. Салупере В. П. Проблема хронического гастрита. – Таллинн, 1978. – 144 с.
10. Успенский В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. – Л., 1986. – 291 с.
11. Чернин В.В. Хронический гастрит. – Тверь, 2006. – 304 с.
12. Ruge M., Correa P., Dixon M.F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2002. – V.16, N7. – P. 1249-1259.
13. Ruge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis // Human Pathology. – 2005. – V.36, N3. – P. 228-233.
14. Zhou Y., Li H.-Y., Zhang J.-J. et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – V. 22, N13. – P. 3670-3678.

## Информация об авторах

*Баженов Сергей Михайлович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра (отдел патоморфологии) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smbazhenov@mail.ru

*Дубенская Людмила Игоревна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра (отдел патоморфологии) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: VL-Muhin@mail.ru

*Парменова Людмила Павловна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: parmenova\_1@mail.ru

*Сурменев Дмитрий Викторович* – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: surmenevD@rambler.ru

УДК 616.89-008.15

## **АЛЕКСИТИМИЯ КАК ФЕНОМЕН, ОБЪЕДИНЯЮЩИЙ НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПСИХИЧЕСКОЙ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

© Северова Е.А.<sup>1</sup>, Охалкин А.С.<sup>1</sup>, Даутова М.А.<sup>2</sup>, Реутова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер», Россия, 214000, Смоленск, ул. Рыленкова, 5а

*Резюме:* обследовано 4 группы пациентов: с психосоматической патологией, травматическим поражением головного мозга, органическим тревожным и тревожным расстройством. Целью исследования явилось сравнение выраженности уровня алекситимии (АТ), выявление связей алекситимии с психическими и психологическими симптомами при различной патологии. Установлен высокий уровень алекситимии при осложненных формах язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, органическом тревожном расстройстве. Выявлены достоверные связи алекситимии с возрастом обследованных, тревожными и депрессивными симптомами. Обнаружены закономерности проявления алекситимии при психической и психосоматической патологии.

*Ключевые слова:* алекситимия, тревога, депрессивные симптомы, органическое тревожное расстройство, травматическое поражение мозга, осложненные формы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

## **ALEXITHYMIA AS A PHENOMENON, COMBINING SOME ASPECTS OF MENTAL AND PSYCHOSOMATIC DISORDERS**

Severova E.A.<sup>1</sup>, Okhapkin A.S.<sup>1</sup>, Dautova M.A.<sup>2</sup>, Reutova E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Clinical Psychiatric Clinic, Russia, 214000, Rylenkov St., 5a

*Summary:* we carried out examination in 4 groups of patients: those with psychosomatic disorders, traumatic brain injury, organic anxiety disorder and anxiety disorder. The aim of the study was to compare the severity level of alexithymia, the alexithymia identification of linkages with psychiatric and psychological symptoms in different pathologies. High levels of alexithymia were revealed in complicated forms of peptic ulcer of stomach and duodenum, organic anxiety disorder. Significant association of alexithymia with age of patients, anxiety and depressive symptoms was identified. Regularities of the manifestations of alexithymia in mental and psychosomatic disorders were found.

*Key words:* alexithymia, anxiety, depressive symptoms, organic anxiety disorder, traumatic brain injury, complicated forms of gastric ulcer and duodenal ulcer

### **Введение**

Органические психические расстройства представляют одну из наиболее значимых проблем в психиатрии [17]. Они занимают значительное место в общей структуре психических заболеваний, доминируют в структуре заболеваний головного мозга и смешанных форм психической патологии. В соответствии с критериями МКБ-10 выделяются органическое аффективное непсихотическое расстройство, органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство и органическое тревожное расстройство.

Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность всех тревожных расстройств в общей популяции составляет не менее 3-8% [2]. Следует отметить высокую частоту коморбидности тревожных расстройств с аффективной патологией. У больных с первичным диагнозом тревожного расстройства не менее чем в 21% выявляются критерии, характерные для депрессивного расстройства [17]. Приведенные данные позволяют рассматривать тревожные расстройства как распространенную патологию в популяции [23]

По многочисленным эпидемиологическим исследованиям наиболее частыми причинами тревожных расстройств могут быть (табл. 1):

Таблица 1. Частота встречаемости тревожных расстройств при неврологических и соматических заболеваниях

Этиологическое заболевание	Частота встречаемости тревожных расстройств
Хорея Гентингтона	5%
Болезнь Альцгеймера	10-40%
Болезнь Паркинсона	18%
Рассеянный склероз	25-37%
Тиреотоксикоз	45-61%
Феохромоцитома	35%
Эпилепсия	11-16%
Черепно-мозговая травма	11%
Сосудистые нарушения	33-38%

В последнее время было установлено, что при многих психических расстройствах имеет место изменения когнитивных нарушений разного рода [1, 14]. Когнитивные расстройства обнаружены в исследованиях больных шизофренией и шизофреноформными расстройствами, при аффективной патологии, некоторых психосоматических заболеваниях [4, 5, 6]. Для развития психосоматических нарушений особенно важно, что при эмоциональном стрессе происходят изменения во всей многоуровневой системе регулирования психофизиологических соотношений. На разных уровнях этой системы регулирование осуществляется преимущественно психологическими или преимущественно физиологическими механизмами [7, 11]. Для формирования психосоматических расстройств при эмоциональном стрессе существенны изменения на каждом из взаимосвязанных уровней [5]. Тревога – центральный элемент в механизме формирования психического стресса. Данное состояние воспринимается как ощущение неопределенной угрозы, как чувство диффузного опасения, как результат фрустрации или ее ожидания. Тревога обуславливает большую часть соматических расстройств, возникающих при эмоциональном стрессе. Тревога как единое явление может проявляться внутренней напряженностью, гиперестетическими реакциями, ощущением неопределенной угрозы, страхом (чувством конкретной угрозы), ощущением неотвратимости катастрофы и «паникой». Эти расстройства сменяют друг друга по мере усиления тревоги. Одной из причин увеличения интенсивности физиологических реакций при психосоматических нарушениях может считаться недостаточная способность к адекватному отреагированию эмоций в поведении.

Важным показателем эмоционального интеллекта является такая характеристика личности как алекситимия (АТ) [17, 18, 24]. В настоящее время проводятся исследования, в которых выясняют, является ли АТ специфическим свойством личности или же она может лишь предрасполагать к психосоматическим заболеваниям, являясь их предиктором [20, 23]. Некоторые исследователи полагают, что АТ сама по себе не является заболеванием и представляет собой ряд характеристик, свойственных определенным индивидам [3]. Важно, что АТ может являться провоцирующим фактором возникновения ряда серьезных психоневрологических заболеваний, однако в ряде случаев сложно четко определить причинно-следственные связи (например, органическое поражение головного мозга у пациента привело к развитию тревожности, депрессии и АТ, а это в свою очередь явилось причиной ряда психосоматических нарушений).

Целью исследования явилось изучение уровня алекситимии при соматической и психической патологии: осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, органическом тревожном расстройстве травматического генеза и тревожном расстройстве и выявление связей алекситимии с другими психологическими симптомами.

## Методика

В исследовании приняло участие 207 пациентов. Обследованные пациенты были разделены нами на 4 группы: первая группа пациенты с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (100 человек), вторая группа (48 человек) – пациенты с органическим тревожным расстройством травматического генеза, третья группа (33 человека) – с диагнозом тревожное расстройство, и 26 пациентов с травматическим поражением головного мозга без психических расстройств составили четвертую группу (сравнения). Исследование проводилось на базе Клинической больницы №1 г. Смоленска и Смоленского областного клинического психоневрологического диспансера. Характеристика обследованных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика обследованных групп пациентов

Группа	Средний возраст	Гендерный состав	Количество (чел.)
Пациенты с осложненными формами язвенной болезни (первая группа)	41,54	77,9% мужчины 22,1% женщины	100
Пациенты с тревожной психической патологией травматического генеза (вторая группа)	43,16	18,75% мужчин 81,25% женщин	48
Пациенты с тревожным расстройством (третья группа)	39,96	40% мужчин 60% женщин	33
Пациенты с травматическим поражением головного мозга без психических расстройств (группа сравнения)	43,26	15,4% мужчин 84,6% женщин	26

Оценка состояния больных проводилась с использованием клинико-психопатологического метода. Для каждой группы критериями включения являлись: первой – установленный диагноз осложненного течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, для второй группы – диагноз тревожного расстройства, возникшего на фоне последствий черепно-мозговой травмы, для третьей группы – наличие тревожного расстройства без органического фона, для четвертой группы – наличие травматического поражения головного мозга в анамнезе без психических расстройств.

Лечение проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи [9]. Психологическое обследование проводилось с добровольного согласия больных, после выхода пациента из острого психического или соматического состояния, в фазе становления ремиссии. Для оценки психологического состояния у больных использовалась Торонтская шкала алекситимии, шкала депрессии Бека, шкала оценки актуального психического состояния SCL-90-R, шкалы Гамильтона (депрессии и тревоги). Данные опросники соответствуют международным требованиям, предъявляемым к ним. Это многомерность, простота, надежность, применимость в различных языковых и социальных культурах, соответствующие психометрические свойства (валидность или достоверность, чувствительность и надежность). Данные методики прошли культурную и языковую адаптацию в России, а также процедуру валидации на большой группе респондентов.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statgraphics 5.0; NCSS. При решении задач исследования были использованы: подсчет средних значений, критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$ , критерий Колмогорова-Смирнова, корреляционный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ уровня алекситимии у больных осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у 46 из них показал высокий уровень АТ ( $82,5 \pm 2,8$  балла), 22 пациентов признаны неалекситимичными ( $56,69 \pm 3,28$  балла), 32 отнесены в зону неопределенности ( $69,37 \pm 1,23$  балла).

При изучении алекситимии у лиц с различными видами осложнений, лечившимся оперативно или консервативно, по длительности течения язвенной болезни было установлено, что достоверных различий между средними значениями в этих группах нет. В относительных величинах соотношение алекситимичных и не алекситимичных пациентов при различных осложнениях, методе лечения отличались. Данные отражены в табл. 3.

Таблица 3. Выраженность алекситимии у больных язвенной болезнью с различными осложнениями и видами лечения

Вид осложнения и метод лечения	Количество алекситимичных пациентов	Количество не алекситимичных пациентов	Количество пациентов, отнесенных к промежуточной зоне
Кровотечение	30 (46,15%)	11 (16,92%)	24 (36,92%)
Перфорация	12 (42,85%)	10 (35,71%)	6 (21,43%)
Стеноз	4 (57,14%)	3 (42,86%)	0
Консервативное лечение	22 (44%)	11 (22%)	17 (34%)
Оперативное лечение	24 (48%)	9 (18%)	17 (34%)

Из таблицы видно, что при всех видах осложнений выше процент больных с высокими показателями АТ, наименьшее число не алекситимичных пациентов и наибольшее количество отнесенных к промежуточной области наблюдалось при кровотечениях. При стенозе и перфорациях число алекситимичных и неалекситимичных больных было примерно равным. Различие уровня АТ при разных осложнениях, возможно связано с механизмами и скоростью их развития (стеноз и перфорация язвы имеют более длинное доклиническое течение). Соотношение уровней АТ при консервативном и оперативном методах лечения было одинаковым.

При исследовании уровня АТ при тревожном органическом расстройстве, тревожном расстройстве и у пациентов с травматическим поражением мозга без психических расстройств было установлено (табл. 4), что наибольшее число алекситимичных пациентов встречается при органическом тревожном расстройстве. При травматическом поражении головного мозга без психических расстройств наибольшее количество неалекситимичных пациентов. При тревожном расстройстве 69,2% пациента были отнесены к промежуточной зоне. Доли пациентов с разными уровнями АТ в исследованных группах различались статистически достоверно.

Таблица 4. Выраженность алекситимии в группе больных с тревожными расстройствами и в группе сравнения

Группы	Количество алекситимичных пациентов	Количество не алекситимичных пациентов	Количество пациентов, отнесенных к промежуточной зоне
Органическое тревожное расстройство	44 (83%)	0	9 (7%)
Травматическое поражение головного мозга (без психических расстройств)	2 (6%)	29 (88%)	2 (6%)
Тревожное расстройство	4 (15,4%)	4 (15,4%)	18 (69,2%)

Также нами выявлены достоверные различия в выраженности АТ при наличии депрессивного синдрома и различной степени его выраженности. Алекситимия была более выражена у лиц с депрессивной симптоматикой, а при отсутствии депрессии у больных наблюдались более низкие результаты, соответствующие промежуточной зоне (табл. 5).

Таблица 5. Выраженность алекситимии в баллах при различной тяжести депрессивного синдрома

Уровень депрессии	Уровень алекситимии (баллы)
Депрессии нет	66,5
Легкая депрессия	74,04
Умеренная и тяжелая депрессия	82,0

Примечание: \* – статистически значимые различия

Имеет место средняя положительная высоко достоверная связь АТ с выраженностью депрессивного синдрома ( $r_s=0,43$ ,  $p<0,01$ ). Таким образом, при увеличении АТ увеличивается выраженность проявления депрессивного синдрома у пациентов с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Уровень алекситимии, также как и в группе больных с осложненными формами язвенной болезни, в группе с органическим тревожным расстройством достоверно положительно коррелировал с уровнем депрессивных переживаний ( $r_s=0,49$ ,  $p<0,001$ ). А.А. Абрамова (2014) считает, что ухудшение качества опознавания эмоционально-мимических стимулов, а также оценки эмоционального состояния окружающих и своего собственного может служить одним из индикаторов углубления депрессивного расстройства и повышения риска агрессивных проявлений [1].

Анализ различий в уровне АТ в различных возрастных группах показал, что наибольшие значения принадлежат больным старше 60 лет. В возрасте от 31 до 60 лет большинство лиц принадлежит по показателю АТ к так называемой промежуточной зоне, лица младше 30 лет также относятся к этой зоне, но их показатель АТ достоверно ниже ( $T=2,32$ ,  $p<0,05$ ), чем в старшей возрастной группе. Существует мнение, что одним из факторов, связывающих алекситимию и соматизацию, могут выступать культуральные установки на запрет переживаний и выражение эмоций. С возрастом данный запрет в нашей культуре увеличивает свои требования. Имеется слабая достоверная положительная связь между возрастом больных и выраженностью алекситимических черт ( $r_s=0,22$ ,

$p < 0,05$ ) в группе пациентов с язвенной болезнью и в группе пациентов с тревожным расстройством ( $r_s = 0,6$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 6).

Таблица 6. Уровень алекситимии в баллах в различных возрастных группах

Возраст пациентов	Уровень алекситимии (баллы)
17-30 лет	69,96*
31-45 лет	72,68
46-60 лет	72,77
Старше 60 лет	80,36*

Примечание: \* – статистически значимые различия

При анализе показателя АТ в группе пациентов с органическим тревожным расстройством и черепно-мозговой травмой в анамнезе было установлено, что уровень АТ (79,14 балла) превышал средний уровень в популяции (59 баллов). Несколько меньший показатель при измерении АТ (75,4 балла) был установлен в исследовании Холмогоровой и соавт. (2011). Данные исследователи обнаружили тесную связь между соматизацией, обеднением эмоционального словаря и АТ [12]. В изучении психологического статуса при сравнении всех шкал SCL-90-R у пациентов с органическим тревожным расстройством было обнаружено, что наиболее высокими оказались показатели тревоги, соматизации и высокая личная сенситивность.

В ходе корреляционного анализа были выявлены значимые корреляции между общим показателем АТ и другими переменными. Однако с общим баллом по шкале SCL-90-R корреляции с АТ не выявлено. Алекситимия у пациентов с органическим тревожным расстройством положительно коррелировала со шкалой соматизации ( $r_s = 0,67$ ,  $p < 0,003$ ) и шкалой тревоги ( $r_s = 0,68$ ,  $p < 0,002$ ) в опроснике SCL-90-R. Данная корреляционная связь свидетельствует об увеличении дистресса с ростом АТ, возникающего из-за ощущения телесной дисфункции. Повышение значений по шкале соматизации может быть проявлением реальных соматических заболеваний, но в нашем исследовании наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии и обострений соматических заболеваний было критерием исключения. Таким образом, алекситимия тесно связана с соматизацией аффективных переживаний у пациентов с тревожным органическим расстройством. По данным литературы, связь между алекситимией и соматизацией опосредована показателями депрессии и тревоги [13, 22]. Связь депрессии и тревоги с АТ подкрепляет гипотезу об алекситимии как особом когнитивно-аффективном стиле, позволяющим защититься от мощных негативных переживаний. В исследованиях А.Б.Холмогоровой и соавт. (2011) показатель соматизации положительно коррелировал с характеристиками аффективно-когнитивного стиля: алекситимией, запретом на выражение чувств, бедным эмоциональным словарем, сниженной способностью к распознаванию эмоций [12]. В нашем исследовании была достоверно обнаружена связь алекситимии и нарушений эмоциональной сферы.

С алекситимией оказалось также тесно связано такое актуальное состояние пациентов с тревожным расстройством как враждебность ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,005$ ). В состав этого понятия в SCL-90-R входят три признака, отражающие следующие качества: агрессия, раздражительность, гнев и негодование. Исследования свидетельствуют, что алекситимия сопровождается повышением активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарной систем и существует корреляция между выраженностью алекситимии и содержанием кортизола, адренокортикотропного гормона и норадреналина [11]. Преобладание алекситимии и агрессивного типа поведения отмечено у женщин, страдающих артериальной гипертензией в предменопаузальном периоде. Поскольку люди с алекситимией часто чувствуют себя некомфортно в социальных ситуациях [5].

Связь алекситимии с паранояльностью несколько меньше, но также достоверна ( $r_s = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ) кардинальные характеристики данного качества личности – это проективные мысли, враждебность, подозрительность, напыщенность, страх потери независимости. Клинических проявлений психотизма в связи с алекситимией нами не выявлено. Напротив, алекситимия в нашем исследовании связывается с чувствами личностной неадекватности и неполноценности, в особенности, когда человек сравнивает себя с другими ( $r_s = 0,65$ ,  $p < 0,005$ ). Проявления агрессивности тесно связаны с эмоциональным состоянием человека. В частности, при депрессии такие важные части социализации и социальной коммуникации, как восприятие и интерпретация эмоциональной экспрессии искажаются [7].

Самоосуждение, чувство беспокойства и заметный дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия характеризуют проявления этого синдрома. Для таких людей характерен культ сдержанности: они полагают, что жаловаться ниже их достоинства, тревогу и неуверенность при контактах необходимо тщательно скрывать, а открытые проявления гнева и раздражения кажутся

такому человеку абсолютно недопустимыми. Кроме того, индивиды с высокими показателями по личной сенситивности сообщают об обостренном чувстве осознания собственного Я и негативных ожиданиях относительно межличностного взаимодействия и любых коммуникаций с другими людьми. Высокий показатель алекситимии делает эти чувства острее, самосознание туманнее, а взаимоотношения с окружающими труднее.

Показатель «Индекс наличного симптоматического дистресса» демонстрирует тип реагирования на взаимодействие: усиливает ли или преуменьшает испытываемый симптоматический дистресс при ответах. Этот показатель также увеличивался с увеличением степени выраженности АТ. Данная закономерность свидетельствует о том, что с увеличением трудности в высказывании и распознавании чувств увеличивается субъективное переживание дистресса, что делает внутреннее напряжение субъекта более выраженным и увеличивает риск развития соматических симптомов. Одновременно с алекситимией увеличивается общий индекс тяжести симптомов ( $r_s=0,68$ ,  $p<0,002$ ), что также облегчает возникновение тревоги и соматизации ее симптомов. Сущность эмоционального развития – это постепенные дифференциация, вербализация и десоматизация аффектов, находящихся в прямой зависимости от характера материнско-детских отношений, только внутри которых ребенок может усвоить паттерны зрелого аффективного поведения. Некоторые авторы указывают на самоочевидную связь между симптомами алекситимии и трудностями дифференциации, десоматизации, вербализации аффектов. Наблюдаемое у алекситимиков небрежение, невнимание к собственному телу и его сигналам, озабоченность деталями окружения понимается, как следствие неразвитой способности использовать эмоции как знаки, обращенные к себе [16].

При сравнении уровня алекситимии у пациентов с травматическим поражением головного мозга и пациентов с органическим тревожным расстройством был выявлен достоверно больший уровень АТ у последних. Это позволило сделать предположение о том, что наличие АТ при травматическом поражении головного мозга повышает риск развития психических расстройств тревожного спектра. Надо отметить, что уровень АТ при тревожном расстройстве достоверно выше, чем при травматическом поражении, но достоверно меньше, чем при органическом тревожном расстройстве. Видимо, травма является фактором, который делает уровень АТ более значительным, за счет когнитивного снижения и (или) за счет нарушений в эмоционально волевой сфере. Когнитивные проблемы алекситимиков объясняются тем, что эго, не способное регулировать неприятные мысли, аффекты или фантазии, скорее разрушает их репрезентации. Результат – сверхпривязанность к предметам, событиям внешней реальности, которые заполняют внутреннюю брешь. Таким образом, алекситимический дефект означает раннюю преневротическую патологию и характеризуется досимволическим функционированием объектов и связанных с ними аффектов [22]. Соотношение уровней депрессии, тревоги и алекситимии представлено в табл. 7.

Наиболее тесная и достоверная связь была выявлена между тревогой и АТ в группе пациентов с травмой в анамнезе без психических расстройств ( $0,51$ ,  $p<0,002$ ). В группе больных с психическими расстройствами эта связь была менее выраженной: при тревожном расстройстве ( $0,44$ ,  $p<0,05$ ), при органическом тревожном расстройстве ( $0,27$ ,  $p<0,05$ ). По уровню тревоги все группы пациентов достоверно отличались друг от друга. ( $p<0,000001$ ). Из полученных данных можно сделать предположение о том, что именно тревога и АТ являются очень тесно связанными между собой характеристиками личности. Это предположение было проверено нами с помощью корреляционного анализа. С повышением уровня АТ у пациентов без психических расстройств увеличивается уровень тревоги, а при клинически значимой тревожной симптоматике связь между алекситимией и тревогой ослабевает.

По уровню депрессии (шкала Гамильтона) пациенты с органическим тревожным расстройством и пациенты с тревожным расстройством не различались, ( $p<0,000001$ ) достоверно отличаясь от уровня депрессивных расстройств у пациентов с поражением головного мозга без психических расстройств.

Таблица 7. Уровни АТ, депрессии и тревоги при тревожных расстройствах и в группе сравнения

Психологические показатели (баллы)	Травматическое поражение головного мозга	Органическое тревожное расстройство	Тревожное расстройство
Алекситимия	54,75	79,14*	67,65*
Депрессия (шкала Гамильтона)	3,48	11,78*	11,5*
Тревога (шкала Гамильтона)	2,36	18,18*	22,5*

Примечание: \* – статистически значимые различия

При проведении корреляционного анализа между АТ и выраженностью депрессивных симптомов были установлены связи: положительная достоверная в группе с органическим тревожным расстройством (0,49,  $p < 0,005$ ), отсутствие связи в группе с травматическим поражением без психических расстройств, сильная достоверная связь в группе с тревожными расстройствами (0,65,  $p < 0,005$ ). Увеличение выраженности депрессивных расстройств у пациентов тесно связано с ростом уровня алекситимии. Отсутствие связи АТ и депрессии в группе пациентов без психических расстройств объясняется, вероятно, отсутствием клинически значимых депрессивных симптомов в этой группе (3,48+/-0,70). В SCL-90-R в группе тревожных расстройств шкалы депрессии и тревоги достоверно положительно коррелируют с алекситимией, то же в группах травматических расстройств и органического тревожного расстройства.

## Выводы

1. Уровень алекситимии влияет на выраженность и появление тревожных и депрессивных расстройств при органических психических расстройствах и при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
2. Повышение уровня депрессивных симптомов ослабляет связь алекситимии и тревоги при органическом тревожном расстройстве.
3. С возрастом уровень алекситимии увеличивается в группе с тревожными расстройствами и в группе с осложненными формами язвенной болезни.
4. Изменения психологических характеристик при психических и психосоматических заболеваниях подчиняются общим закономерностям.

## Литература

1. Абрамова А.А., Кузнецова С.О., Ениколопов С.Н., Разумова А.В. Специфика проявлений агрессивности у больных с депрессией разной нозологической принадлежности, степени тяжести и длительности // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 2014. – №2. – С. 75-89.
2. Бек А.Т., Фримен А. Когнитивная терапия личностных расстройств. – СПб: Питер, 2001. – 246 с.
3. Бобров А.Е. Тревожные расстройства: их систематика, диагностика и фармакотерапия // РМЖ. – 2006. – №4. – С. 328
4. Ересько Д.Б., Исурина Г.Л., Койдановская Е.В. Алекситимия и методы ее измерения у больных с невротическими и психосоматическими нарушениями. Методическое пособие. – СПб, 1994. – 60 с.
5. Искусных А. Ю. Алекситимия, причины и риски возникновения расстройства // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии: Сборник статей по материалам ЛП международной научно-практической конференции №6. – Новосибирск: СибАК, 2015. – С. 184.
6. Коростий В. И. Механизмы психологической защиты, алекситимия и агрессия у молодых лиц с психосоматическими заболеваниями: патогенетическая роль и подходы к психотерапии // Медицинская психология. – 2011. – №3. – С. 19-22.
7. Курек Н.С. Исследование эмоциональной сферы больных шизофренией (на модели распознавания эмоций по невербальной экспрессии) // Журнал Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1985. – №2. – С. 70-75.
8. Польская Н. А. Эмоционально-личностные корреляты модификаций тела // Известия Саратовского университета. Серия: Философия. Психология. Педагогика. 2014. – Т.14, №2. – С. 85-90.
9. Стандарты специализированной медицинской помощи // <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoschi/klass-v-psihicheskie-rasstroystva-i-rasstroystva-povedeniya-f00-f99>
10. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – Москва: Когито, 2001. – 255 с.
11. Холмогорова А.Б. Биопсихосоциальная модель как методологическая основа исследований психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2002. – №3. – С. 97-114.
12. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Шайб П., Виршинг М. Эмоции и психическое здоровье в социальном и семейном контексте (на модели соматоформных расстройств) // Медицинская психология в России: электронный научный журнал. 2011.N1. URL: <http://medpsy.ru>
13. Юдеева Т.Ю., Петрова Г.А., Довженко Т.В., Холмогорова А.Б. Шкала Дерогатиса (SCL-90) в диагностике соматоформных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т.10, №4. – С. 10-16.
14. Derogatis L.R., Cleary P.A. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation // Journal of Clinical Psychology. – 1977. – N33. – P. 981-989.

15. Kellner R. Somatization. Theories and Research // Journal Nervous and Mental Disease. – 1990. – V.3. – P. 150-160.
16. Krystal H., Krystal J. Integration and self-Healing: Affect, Trauma, Alexithymia – Hillsdale: Analytic Press. – 1988. – P. 199-206.
17. Kholmogorowa A., Garanian N. Verknuepfung kognitiver und psychodynamischer Komponenten in der Psychotherapie somatoformer Erkrankungen // Psychother Psychosom medical Psychology. – 2001. – N51. – P. 212-218.
18. Lane R.D., Schwartz G.E. Levels of emotional awareness; a cognitive-developmental theory and its application of psychopathology // American Journal of Psychiatry. – 1987. – V.144. – P. 133-143.
19. Lesser I.M. A review of the alexithymia concept // Psychosomatic Medicine. – 1981. – V.43, N6. – P. 531- 541.
20. Lipowsky J. Somatization: its Definition and Concept // American Journal of Psychiatry. – 1989. – V.147, N7. – P. 521-527.
21. McDougal J. Alexithymia – a psychoanalytic viewpoint. Psychotherapy. Psychosomatic Medicine. – 1982. – V.38. – P. 81-90.
22. Nemiah J.C. Alexithymia: Theoretical considerations. Psychotherapy // Psychosomatic Medicine. – 1977. – V.28. – P. 199-206.
23. Parker G. Parental rearing style: examining for links with personality vulnerability factors for depression // Social Psychiatry – Psychiatry Epidemiology. – 1993. – V.28. – P. 97-100.
24. Parker J.D., Taylor G.J., Bagby R.M. Alexithymia and the recognition of facial expression of emotion. Psychotherapy // Psychosomatic Medicine. – 1993. – V.59. – P. 197-202.
25. Salminen J.K., Saarijarvi S., Aarela E. Two decades of alexithymia // Journal Psychosomatic Research. – 1995. – V.39, N7. – P. 803-807.
26. Sifneos P.E. Alexithymia: Past and Present // American Journal of Psychiatry. – 1996. – V.153, N7. – P. 137-142.
27. Taylor G.J. Alexithymia: Concept, measurement and implications for treatment // American Journal of Psychiatry. – 1984. – V.141. – P. 725-732.
28. Taylor G.J. The Alexithymia construct: conceptualization, validation and relationship with basic dimensions of personality // New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry. – 1994. – V.10, N2. – P. 61-74.

### **Информация об авторах**

*Северова Екатерина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sever77@yandex.ru

*Охапкин Александр Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psi@smolgmu.ru

*Даутова Маргарита Александровна* – заместитель главного врача по лечебной части ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер», главный психиатр Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: sopkd@mail.ru

*Реутова Елена Витальевна* – заведующая мужским отделением ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер». E-mail: relevit@yandex.ru

УДК 616.89-008.15

## ВОЗМОЖНОСТИ ИЗУЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА У ПАЦИЕНТОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

© Северова Е.А.<sup>1</sup>, Охупкин А.С.<sup>1</sup>, Даутова М.А.<sup>2</sup>, Реутова Е.В.<sup>2</sup>, Соколов Н.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер», Россия, 214000, Смоленск, ул. Рыленкова, 5а

*Резюме:* целью работы явилось изучение уровня социального интеллекта и его параметров у пациентов с шизофренией и органической психической патологией. Обследованы пациенты психиатрического стационара с диагнозами: шизофрения параноидная непрерывный тип, шизофрения, параноидная, период наблюдения менее года, шизотипическое расстройство и пациенты с органическими психическими расстройствами. У всех были изучены показатели социального интеллекта, состояние когнитивных функций, которые были соотнесены с факторами социальной и семейной адаптации. Обнаружено снижение социального интеллекта у всех групп пациентов. У пациентов с шизофренией и шизотипическим расстройством наряду с низким социальным интеллектом выявлены предметные когнитивные нарушения. При органических психических расстройствах низкий социальный интеллект сочетался с деменцией легкой степени.

*Ключевые слова:* социальный интеллект, шизофрения, органические психические расстройства, нарушение социальной адаптации, когнитивные расстройства

## SOCIAL INTELLIGENCE ASSESSMENT IN PSYCHIATRIC IN-PATIENTS

Severova E.A.<sup>1</sup>, Okhapkin A.S.<sup>1</sup>, Dautova M.A.<sup>2</sup>, Reutova E.V.<sup>2</sup>, Sokolov N.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Smolensk Regional Clinical Psychiatric Clinic, Russia, 214000, Rylenkov St., 5a

*Summary:* the aim of this work was to study the level of social intelligence and its parameters in patients with schizophrenia and organic mental disorders. The patients were examined in the psychiatric hospital with the following diagnoses: paranoid schizophrenia of the intermittent course, paranoid schizophrenia (observation period – less than one year), schizotypal disorder, and organic mental disorders. Indicators of social intelligence, cognitive function, which were correlated with factors of social and family adaptation, were studied as well. A decrease in social intelligence among all groups of patients was revealed. In patients with schizophrenia and schizotypal disorder along with low social intelligence, we identified predementia cognitive impairments. In organic mental disorders, low social intelligence was associated with mild dementia.

*Key words:* social intelligence, schizophrenia, organic mental disorder, impaired social adaptation, cognitive disorders

## Введение

Проблемы социализации, инвалидизации и реадaptации больных с диагнозом шизофрении и шизофреноподобных расстройств постоянно возникают как у лечащих врачей-психиатров, психотерапевтов, так и у социальных служб и исследователей [12, 15]. Трудности измерения способности к социальной адаптации, возникающие вследствие увеличения негативной симптоматики, толкают психиатров и психологов на поиски новых объективных инструментов для ее определения. К концу двадцатого столетия психиатры стали говорить о когнитивных симптомах шизофрении, как об одном из диагностических критериев шизофренического процесса [12, 21], однако ни в МКБ-10, ни в DSM-5 такого критерия не существует. Следует отметить, что когнитивное повреждение возникает при различных болезненных состояниях (например, при деменции, депрессии, эпилепсии и биполярном расстройстве), но имеются также различия между этими патологиями в преморбидном периоде. Эти факторы обуславливают то, что в последнее время появилось много исследований, изучающих интеллектуальные способности больных шизофренией и их социальные навыки [4, 6, 7, 8]. В 1981 г. Дж. Гилфорд ввел понятие «социального интеллекта», который определял, как способность к пониманию человека

человеком. Термин «социальные когнитивные функции впервые был использован в социальной психологии для определения того, как человек обрабатывает информацию в социальном контексте, включая личностное восприятие происходящего, выстраивание причинно-следственных связей относительно себя и других, привнесение социальных правил в процесс принятия решения [25]. По мнению многих специалистов [10, 20, 24], это свойство индивида обладает высокой социальной значимостью, так как позволяет объяснять и предсказывать успешность взаимодействий человека в обществе, что в свою очередь обуславливает его потенциальность в широком круге социальных деятельностей [11, 21].

Необходимо отметить, что уже в начальной фазе шизофренических психозов в клинике психического заболевания отмечается аутистический отказ от взаимодействия с другими людьми. На более поздних стадиях шизофренического процесса, дезадаптация и отгороженность проявляются во всех сферах социальной жизни больных, и, очевидны даже неспециалисту. Другой группой пациентов, вызывающей интерес исследователей является группа с органическими расстройствами психики, так как неустойчивость эмоционально-волевых процессов, свойственная этим пациентам, оказывает влияние на адаптацию в обществе.

Целью исследования явилось изучение социального интеллекта и его параметров у пациентов психиатрического стационара.

## Методика

Нами было обследовано 60 пациентов, госпитализированных в психиатрический стационар. В основную группу вошли 47 пациентов с диагнозами шизофрения и шизотипическое расстройство, в группу сравнения 13 пациентов с органическими психическими расстройствами. В качестве главного объекта исследования выбраны пациенты с шизофренией на начальной стадии и этапе стабильного дефекта личности, а также пациенты с шизотипическим расстройством. Основная группа была разделена нами на следующие подгруппы: больные параноидной шизофренией с непрерывным типом течения, мужчины; больные параноидной шизофренией с непрерывным типом течения, женщины; больные параноидной шизофренией период наблюдения менее года; больные с шизотипическим расстройством.

Группа сравнения представлена 13 пациентами, из которых 6 мужчин и 7 женщин с различными диагнозами: органическое расстройство личности, расстройства личности в связи с эпилепсией, органическое тревожное расстройство. Средний возраст пациентов этой группы составил 37 лет. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Половозрастные характеристики обследованных групп пациентов

Группа	1	2	3	4	5
Пол	Мужской	Женский	Мужской и женский	Мужской и женский	Мужской и женский
Диагноз	Шизофрения параноидная, непрерывная	Шизофрения параноидная, непрерывная	Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года	Шизотипическое расстройство	Органические поражения головного мозга
Средний возраст (лет)	36	46	26	30	37

Оценка состояния больных проводилась нами с использованием клинико-психопатологической оценки. Критериями включения в основную группу являлись установленный диагноз «Шизофрения, параноидная, непрерывная», «Шизофрения, параноидная, период наблюдения менее года», «Шизотипическое расстройство». Критериями исключения из основной группы являлись: наличие органической патологии, наркологических заболеваний, возраст старше 60 лет и моложе 18 лет. Лечение исследованных больных проводилось согласно стандарту оказания медицинской помощи и общепринятым принципам. Психологическое обследование проводилось с добровольного согласия больных, после выхода пациента из острого психотического состояния, в фазе становления ремиссии.

В качестве психологических методик были использованы: тест «Социальный интеллект» Дж. Гилфорда и М. Салливена, адаптированный Е.С. Михайловой (1996) и шкала оценки когнитивных процессов (MMSE).

Тест «Социальный интеллект» состоит из 4-х субтестов, и позволяет диагностировать такой психический феномен как социальный интеллект, под которым подразумевается способность понимать и прогнозировать поведение людей в разных житейских ситуациях, распознавать намерения, чувства и эмоциональные состояния человека по невербальной и вербальной экспрессии, предвосхищать последствия поведения другого человека, разбираться в общей картине межличностного взаимодействия. В тест включены вербальные и невербальные задания [7]. Для оценки когнитивных способностей пациентов использовалась шкала оценки когнитивных процессов (MMSE), которая представляет собой опросник из 30 пунктов, используемый для быстрого выявления возможных когнитивных нарушений, в частности деменции. В ходе исследования происходит краткая оценка арифметических способностей человека, памяти и внимания, возможности ориентирования.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statgraphics 5.0, NCSS. При решении задач исследования были использованы: подсчет средних значений, критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$ , критерий Колмогорова-Смирнова, корреляционный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

Первоначальной задачей исследования была сравнительная оценка социального интеллекта по тесту Гилфорда у больных, длительно страдающих шизофренией, с социальным интеллектом больных впервые заболевших шизофренией и больных с шизотипическим расстройством (табл. 2).

Таблица 2. Результаты исследования социального интеллекта в основных группах и группе сравнения

Группы	Мужчины – параноидная шизофрения, непрерывный тип	Женщины – параноидная шизофрения, непрерывный тип	Все пациенты – шизофрения параноидная, период наблюдения менее года	Все пациенты с шизотипическим расстройством	Все пациенты с органическим поражением головного мозга
Субтест №1	2,45	2,78	2,57	2,80	2,69
Субтест №2	2,3*	2,14*	2,28	3,00*	2,53
Субтест №3	2,35	2,57	3,00	3,00	2,46
Субтест №4	2,1	2,14	2,00	2,00	2,15
Общий балл по тесту Гилфорда	2,05	2,21	2,28	2,16	2,3
Средний балл по шкале MMSE	25,3	24,14	23,71	26,83	23,38

Примечание: \* – статистически значимые различия

Показатели, продемонстрированные во всех трех группах ниже нормативных, что свидетельствует о нарушении социального интеллекта при шизофрении и шизотипическом расстройстве, органических психических расстройствах (средне слабый уровень), что подтверждается в других исследованиях [8, 16].

При сравнении результатов теста Гилфорда у пациентов с шизофренией и пациентов с органическими психическими расстройствами нами не было обнаружено существенных различий, более того распределения значений теста Гилфорда в группе пациентов с непрерывной формой шизофрении и органических расстройств не отличаются друг от друга ( $p < 0,05$ ).

Как видно из представленных выше данных у пациентов с шизофренией и органическими психическими расстройствами обнаруживается дефицитарность целого ряда параметров, относящихся к «социальному интеллекту». Отнести данный эффект к снижению когнитивных функций невозможно, поскольку корреляционный анализ не подтверждает данную гипотезу. Такие же данные были получены в исследовании О.В. Рычковой, Е.П. Сильчук (2010).

Наибольшие трудности во всех группах вызвал субтест №4. Он является комплексным и информативным по общему весу в конечный результат и выявляет способность к познанию и оценке систем поведения людей. Люди, имеющие низкие показатели по данному субтесту плохо адаптируются к разного рода взаимоотношениям между людьми. Исследования социальных когнитивных функций в основном проводились у хронически больных. Между тем, в ряде исследований были обнаружены нарушения социальных когнитивных функций у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения или с недавним началом заболевания [21, 24].

Интересно, что в группе больных с шизотипическим расстройством пациенты, показывая довольно высокие результаты по субтестам №№1-3, в данном испытании продемонстрировали такой же результат, как и длительно страдающие параноидной шизофренией больные. В результате этого общий балл социального интеллекта оказался у них столь же низким. Надо отметить, что без дополнительных объяснений с субтестом №4 не справился ни один из наших респондентов. При этом в выполнении данного теста статистических различий между группами обнаружено не было.

Таким образом, при шизотипическом расстройстве пациенты, формально разбираясь в невербальном поведении и других частных аспектах поведения окружающих, не могут применить это «понимание» на практике.

Субтест №2 по своему значению касается понимания невербальной экспрессии через анализ позы, мимики, жестов, при его выполнении важно понимание возможности разного выражения в жестах близких по значению эмоций. В нашем исследовании обратило на себя внимание статистически значимое различие в результатах между пациентами, страдающими непрерывной формой шизофрении и пациентами с шизотипическим расстройством. При длительном непрерывном течении заболевания существенно затрудняется понимание и выражение собственных эмоций через невербальные сигналы, причем как у мужчин, так и у женщин. Данное наблюдение может быть также связано со взглядом на шизотипическое расстройство как на патологическое состояние или вялотекущий процесс при котором негативная психическая симптоматика имеет место, но не достигает значительных величин [2, 3]. Однако, при хорошем понимании невербальной экспрессии, лица с шизотипическим расстройством не способны анализировать и использовать эту информацию, то есть транслировать ее в социальную компетентность (низкий результат по четвертому субтесту и тесту Гилфорда в целом). По мнению R.P. Bentall (2003) 2 фактора не дают пациентам с бредом преследования скорректировать атрибуцию при появлении информации, не подтверждающей имеющееся отношение: сильная потребность в предсказуемости (need for closure – потребность в предсказуемости, однозначности, окончательной ясности, включая непереносимость неопределенности [24]) и нарушения «внутренней модели сознания другого» [11, 12, 13].

Анализируя данные, полученные в субтестах, мы обнаружили, что имеют место различия в результатах субтестов у мужчин и женщин в группе с непрерывным типом течения шизофрении (табл. 2). Исходя из представленных данных, женщины лучше справлялись с первым и хуже со вторым субтестом. Мужчины с диагнозом шизофрении хуже понимают смысл поступков и действий людей, плохо прогнозируют ситуацию на основе этих смыслов. Это может быть связано с нарушениями мышления в рамках шизофренического процесса, трудностью установления связей в их общепринятом в социуме понятии.

Со вторым субтестом мужчины справлялись несколько лучше, чем женщины с тем же диагнозом. Второй субтест направлен на диагностику понимания невербального поведения через анализ мимики, позы, жестов. Низкие результаты по данному испытанию свидетельствуют о том, что субъект не только не может понимать невербальную экспрессию, но и сам затрудняется в выражении экспрессии через невербальный канал, не ориентирован в этом аспекте общения и не может соотнести невербальные сигналы с содержанием вербального послания. Невозможность понять чувства других людей делает невозможными установление и сохранение неформальных, близких отношений, что приводит к нарушениям в микросоциальном функционировании, то есть к конфликтам и распаду семей [10]. Социальное восприятие это не только то, каким образом человек воспринимает отношения между людьми, но и то, как он воспринимает «социальные реплики», производимые одним конкретным человеком. У пациентов, страдающих шизофренией, обнаруживается дефицит социального восприятия, выявляющийся в исследованиях [22] при просмотре коротких видеосюжетов с последующим обсуждением и оценкой с помощью профиля невербальной чувствительности (Profile of Nonverbal Sensitivity) [21] или при обсуждении ряда описанных (в текстовом виде) социальных ситуаций с последующей оценкой с помощью теста на распознавание ситуационных черт (Situational Feature Recognition Test) [16].

Полученный результат ожидаем, и дает возможность описывать в количественном отношении феномены, давно описанные у больных с шизофренией. Исходя из полученных нами результатов,

следует, что женщины при заболевании лучше понимая смысл и контекст ситуации, хуже ориентируются в невербальном выражении эмоций. В нормальной выборке женщин описано обратное соотношение [11]. При непрерывной шизофрении женщины понимают эмоции собеседника, в большей степени ориентируясь на смысл вербального сообщения. Понимание же смыслов при шизофрении нарушено всегда, что отражено и в низком результате по первому субтесту во всех группах больных шизофренией.

Третий субтест измеряет способность человека понимать вербальные сообщения в зависимости от контекста. Суть задания: определить иное значение сказанного по сравнению с представленным образцом. И с этим заданием одинаково не справились и мужчины и женщины, показав низкий балл. Данный результат в группе мужчин с диагнозом шизофрении кажется закономерным продолжением низких показателей по первому и второму субтестам. Женщины, не понимая невербальной экспрессии (низкий результат по второму субтесту), тем не менее, контекст ситуации понимают лучше мужчин ( $p < 0,05$ ). Однако способность эта у женщин в среднем ниже нормативной, что ведет к неправильной интерпретации слов собеседника, к непониманию в реальной ситуации взаимодействия и неадекватному поведению.

По четвертому субтесту женщины и мужчины с диагнозом шизофрения показали одинаково низкий результат. В данном тесте испытуемому предлагается ряд картинок, одна из которых пропущена. При поиске пропущенной картинке испытуемый, чтобы ответить правильно должен понять логику развития ситуации, ее сюжет [7]. Таким образом, больные с диагнозом шизофрении испытывают трудности в анализе ситуаций межличностного общения и как следствие плохо адаптируются к различного рода взаимоотношениям и коллективам, что приводит к социальной изоляции и трудностям адаптации в целом.

Данное предположение нашло отражение в результатах, полученных нами (табл. 3): мужчины, страдающие непрерывной формой шизофрении, имели инвалидность чаще женщин. В семейном положении мужчины «вне брака» (из них 65% никогда не вступали в брак, а 5% в разводе) встречались чаще, чем женщины «вне брака» (из них 29% никогда не вступали в брак, 21% в разводе).

Таблица 3. Показатели трудовой и семейной дезадаптации у мужчин и женщин, страдающих непрерывной формой параноидной шизофрении

Группа	Мужчины с шизофренией, непрерывный тип	Органические расстройства личности и поведения	Женщины с шизофренией, непрерывный тип
Наличие инвалидности (%)	90	31	57
Семейное положение: не состоит в браке (%)	70	85	50

Обращает на себя внимание то, что среди и мужчин и женщин, страдающих шизофренией высок процент инвалидности, причем преобладала вторая группа инвалидности. В группе органических психических расстройств процент больных с инвалидностью невысокий, но доля пациентов, не имеющих семьи выше и сравнима с долей пациентов «вне брака» при непрерывной шизофрении.

В целом ряде исследований выявлено, что дефицит социальных когнитивных функций при шизофрении не может быть полностью объяснен другими аспектами заболевания, связанными с плохим функционированием, например, негативными симптомами. Очевидно, что наличие у пациента негативной симптоматики может оказывать влияние на его социальные когнитивные функции. Например, такие проявления негативной симптоматики, как ангедония и отсутствие мотивации, могут приводить к нарушению социальных когнитивных функций [25]. В литературе в большинстве случаев социальные когнитивные функции описываются как связанные с нейрокогнитивной сферой и негативной симптоматикой, но в то же время и отличающиеся от них [24]. Социально-когнитивные функции включают в себя эмоциональные и когнитивные процессы, в то время как когнитивные процессы сами по себе эмоционально нейтральны. У большинства обследованных нами был обнаружен предметный уровень когнитивных нарушений. В отдельных исследованиях также была выявлена тесная связь между вниманием и памятью и психосоциальным функционированием больных шизофренией [21].

Интересно, что показатели и социального интеллекта и когнитивной шкалы в группах мужчин с диагнозом шизофрения, шизотипическое расстройство, органических расстройств не имели связи ни друг от друга, ни от возраста. В группе женщин с диагнозом непрерывная шизофрения нами была обнаружена положительная связь средней силы между показателями шкалы Гилфорда и когнитивной шкалы, а также показателей когнитивного теста с возрастом обследованных.

Анализируя показатели субтестов на социальный интеллект, нами было обнаружено, что показатели первого субтеста и общий балл по тесту Гилфорда положительно коррелируют с семейным положением обследованных. Исходя из этого, можно предположить, что способность предвидеть последствия поведения, умение предвосхищать события, строить на этом стратегию своего поведения, способность ориентироваться в общепринятых нормах позволяют женщинам дольше сохранять межличностные отношения в браке.

В группе мужчин с диагнозом шизофрения непрерывный тип мы выявили достоверную положительную связь между показателями социального интеллекта и когнитивного теста. В других группах такой взаимосвязи обнаружено не было.

Наиболее часто во всех группах с общим баллом по тесту Гилфорда коррелировали показатели первого и второго субтестов. Такой результат, вероятно, связан с тем, что данные шкалы вносят наибольший вклад в конечный результат и наиболее адаптированы для применения в нашей стране. Мы отметили, что при выполнении третьего и четвертого субтестов пациенты психиатрического стационара испытывали наиболее сильные затруднения, в этих субтестах приходилось многократно дублировать инструкцию и давать дополнительные допустимые объяснения, часто наблюдались отказные реакции и трудности в решении заданий. Результаты когнитивного теста изложены в табл. 4.

Результаты пациентов с параноидной шизофренией и шизотипическим расстройством укладываются в интервал «преддементные когнитивные нарушения», что свидетельствует, что при непрерывном, хроническом течении заболевания развиваются нарушения не только социального интеллекта, но и интеллекта в его классическом понимании.

Пациенты с органической патологией и параноидной шизофренией период наблюдения менее года показали более низкие баллы, соответствующие уровню «деменции легкой степени». Попадание впервые выявленной параноидной шизофренией в эту группу обусловлено, вероятно, большим влиянием позитивной симптоматики и эмоциональных расстройств с ней связанных. В то же время, выявлена тесная связь между первичными базовыми информационными процессами, в том числе, вниманием и рабочей памятью, и психосоциальным функционированием больных шизофренией [24]. Мы разделили всех наших пациентов на три возрастные группы вне зависимости от заболевания (табл. 4).

Таблица 4. Показатели социального интеллекта и когнитивных функций в разных возрастных группах

Группы пациентов (по возрасту)	18-30 лет	31-45 лет	46-50 лет
Показатель когнитивного теста (MMSE)	25,4	25,1	22,8
Тест Гилфорда	2,19	2,25	2,11

В группах пациентов 18-30 лет и 31-45 лет показатели тестов когнитивной шкалы были достоверно выше, чем в старшей возрастной группе. По тесту Гилфорда существенных различий у пациентов разных возрастных групп нами выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что социальный интеллект является константной величиной, которая не зависит от возраста и качества интеллекта в классическом его понимании. В литературе имеется немало доказательств того, что социальные когнитивные функции имеют отличия от базовых нейрокогнитивных, хотя и связаны как с ними, так и с другими клиническими симптомами шизофренией [6]. В то же время, выявлена тесная связь между первичными базовыми информационными процессами, в том числе, вниманием и рабочей памятью, и психосоциальным функционированием больных шизофренией [25].

## Выводы

1. Нарушения социального интеллекта имеют место во всех группах обследованных пациентов.
2. У пациентов с шизофренией нарушения касаются всех аспектов социального интеллекта, в то время как при шизотипическом расстройстве в большей степени поражена интегративная функция социального интеллекта.
3. Социальный интеллект является константной характеристикой личности, которая не зависит от возраста субъекта и его когнитивных функций. Низкие показатели социального интеллекта имеют достоверную связь с уровнем семейной дезадаптации.
4. При шизофрении имеет место предметный уровень нарушений интеллекта, особенно выраженный у пациентов с шизофренией, период наблюдения менее года.
5. У пациентов с органическими психическими расстройствами низкий уровень социального интеллекта сочетается с умеренно выраженным уровнем деменции.

## Литература

1. Гараян Н.Г. Соотношение положительных и отрицательных эмоций у больных шизофренией: Автореф. дисс. ... канд. психол. наук. – М., 1986. – 23 с.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Магомедова М.В. Соотношение нейрокогнитивного дефицита и социального функционирования у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на различных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. – 2001. – Т.11, №4. – С. 31-35.
3. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. М. – 1991. – 256 с.
4. Курек Н.С. Исследование эмоциональной сферы больных шизофренией на модели распознавания эмоций по невербальной экспрессии // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1986. – №12. – С. 1831-1836.
5. Курек Н.С. Психологическое исследование когнитивного аспекта эмоциональных процессов у больных шизофренией // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1988. – №7. – С. 109–113.
6. Лоскутова В.А. Социальные когнитивные функции при шизофрении и способы терапевтического воздействия // Социальная и клиническая психиатрия. – 2009. – Т.19, №4. – С. 92-104.
7. Михайлова Е.С. Методика исследования социального интеллекта: Адаптация теста Дж. Гилфорда и М. Салливена: Руководство по использованию. СПб: ГП «ИМАТОН». – 1996. – 230 с.
8. Рычкова О.В. Когнитивно-ориентированное направление в психотерапии и психосоциальной терапии больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т.17, №4. – С. 91-105.
9. Рычкова О.В., Сильчук Е.П. Нарушения социального интеллекта у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т.20, №2. – С. 5-15.
10. Спотниц Х. Современный психоанализ шизофренического пациента // Теория техники. – СПб, 2004. – 296 с.
11. Abu-Akel A. Impaired theory of mind in schizophrenia // Pragmatics and Cognition. – 1999. – V.7. – P. 247-282.
12. Baron-Cohen S., Jolliffe T., Mortimore C., Robertson M. Another advanced test of theory of mind: Evidence from very high-functioning adults with autism or Asperger syndrome // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 1997. – V.38. – P. 813-822.
13. Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? // Cognition. – 1985. – V.21. – P. 37-61.
14. Bruene M. "Theory of mind" in schizophrenia: A review of the literature // Schizophrenia Bulletin. – 2005. – V.31, Suppl. 1. – P. 21-24.
15. Corcoran R., Frith C.D. Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia // Cognitive Neuropsychology. – 1996. – V.1. – P. 305-318.
16. Corcoran R., Mercer G., Frith C.D. Schizophrenia, symptomatology and social inference: Investigating "theory of mind" in people with schizophrenia // Schizophrenia Researches. – 1995. – V.17. – P. 5-3.
17. DeLisi L.E. Speech disorder in schizophrenia: Review of the literature and exploration of its relation to the uniquely human capacity for language // Schizophrenia Bulletin. – 2001. – V.27, N3. – P. 481-496.
18. Docherty N.M., Evans I.M., Sledge W.H. et al. Affective reactivity of language in schizophrenia // Journal of Nervous and Mental Disease. – 1994. – V.182, N2. – P. 98-102.
19. Frith C.D., Corcoran R. Exploring 'theory of mind' in people with schizophrenia // Psychological Medicine. – 1996. – V.26. – P. 521-530.

20. Hardy-Bayle M.C., Sarfati Y., Passerieux C. The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: Toward a pathogenic approach to disorganization // *Schizophrenia Bulletin*. – 2003. – V.29. – P. 459-471.
21. Morrison R.L., Bellack A.S., Mueser K.T. Deficit in facial-affect recognition and schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. – 1988. – V.14. – P. 67-73.
22. Penn D.L., Corrigan P.W., Bentall R.P. et al. Social cognition in schizophrenia // *Psychological Bulletin*. – 1997. – V.121. – P. 114-132.
23. Penn D.L., Sanna L.J., Roberts D.L. Social cognition in schizophrenia: an overview // *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. – V.34, N 3. – P. 408-411.
24. Pinkham A., Penn D., Perkins D., Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. – V.160. – P. 815-824.
25. Sergi M.J., Rassovsky Y., Widmark C. Social cognition in schizophrenia: relationship with neurocognition and negative symptoms // *Schizophrenia Researches*. – 2007. – V.90. – P. 316-324.

### **Информация об авторах**

*Северова Екатерина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sever77@yandex.ru

*Охалкин Александр Сергеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: psi@smolgmu.ru

*Даутова Маргарита Александровна* – заместитель главного врача по лечебной части ОГБУЗ СОПКД, главный психиатр Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: sopkd@mail.ru

*Реутова Елена Витальевна* – заведующая мужским отделением ОГБУЗ Смоленский областной клинический психоневрологический диспансер. E-mail: relevit@yandex.ru

*Соколов Николай Викторович* – ординатор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yugovostochnyy@list.ru

## ОБЗОРЫ

*УДК 615.036.8***ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ****© Привольнев В.В., Родин А.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* в публикации представлены данные о потенциальной пользе пациенту хирургического профиля, которую принесёт введение в клиническую практику применения пробиотиков при хирургической патологии. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали снижение риска инфекций области хирургического вмешательства, несостоятельности анастомозов, лёгочных и урологических осложнений, как результат назначения пробиотиков у пациентов хирургических стационаров. Дан обзор существующих доказательных данных, включая применение пробиотиков при операциях и травмах на брюшной полости, в трансплантологии, при резекциях поджелудочной железы, хирургии желчных путей и сделана попытка дать конкретные рекомендации по выбору пробиотика, его дозировке, составу, кратности назначения и длительности применения у хирургических пациентов в до- и послеоперационном периоде. Освещена роль пробиотиков в диагностической и лечебной внутриспросветной эндоскопии. В публикации освещены и нерешённые до настоящего времени вопросы, не позволяющие сделать назначение пробиотиков рутинной практикой при хирургической патологии. Настоящий обзор призван устранить дефицит знаний у практических врачей по проблеме профилактики послеоперационных осложнений и расширить представления о сфере применения пробиотиков в хирургии.

*Ключевые слова:* пробиотики, послеоперационные осложнения, колоноскопия, инфекции области хирургического вмешательства, предоперационная профилактика

**PERSPECTIVES OF USING PROBIOTICS FOR THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS****Privolnev V.V., Rodin A.V.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* the paper gives data on potential benefits to a surgical patient from introducing probiotics into clinical practice to treat surgical diseases. Numerous clinical studies have demonstrated the lower risk for surgical site infections, anastomotic incompetence, pulmonary and urologic complications as a result of using probiotics in surgical patients. The evidence-based research data including using the probiotics in abdominal surgery, organ transplantations, pancreatic surgery, and biliary surgery were analyzed, and an attempt was made to give specific recommendations for the choice of a probiotic, its dosage, its composition and the frequency and duration of its use in surgical patients in pre- and postoperative periods. The role of probiotics in diagnostic and therapeutic intraluminal endoscopy was considered as well. The paper covers the problems that have not been resolved up to the present moment and do not allow using probiotics as a routine practice in surgery. This review is aimed at filling the gap in clinician's knowledge on the problem of prevention of postoperative complications and broadening the ideas of probiotic's application in surgery.

*Key words:* probiotics, postoperative complications, colonoscopy, surgical site infections, preoperative prophylaxis

**Введение**

Нозокомиальные инфекции остаются постоянной и частой проблемой после операций на органах брюшной полости и сохраняют своё негативное влияние на уровень летальности, длительность госпитализации и стоимость лечения, несмотря на совершенствование хирургических методов лечения, и протоколов ведения пациентов в послеоперационном периоде. Рутинное использование антибиотиков при действующих рекомендациях ведёт к неуклонному росту резистентности нозокомиальных штаммов. Рост послеоперационных бактериальных инфекций и

ассоциированного с ними сепсиса был доказан в большом исследовании, охватывавшем 750 тыс. госпитализаций в США в течении 20-ти лет. Так, в 1979 г. сепсис регистрировался в 82,7 случаев на 100 тыс. пациентов, а в 2000 г. – уже в 240,4 случаях [25]. В другом масштабном исследовании продемонстрировано, что интраабдоминальная инфекция является причиной сепсиса в 85% случаев [9]. Снизить частоту инфекционных осложнений достаточно сложно, так как высокий риск ассоциирован с некорректируемыми факторами: с возрастом, мужским полом, наличием сопутствующей патологии, истощением, повторными и/или неотложными оперативными вмешательствами [38]. Аэробные микроорганизмы ответственны за интраабдоминальные инфекции в 13%, анаэробные в 21% и смешанная флора в 65% случаев. При этом доминирующими возбудителями являются *E. coli*, *Enterococci*, *Bacteroides fragilis*. Они обнаруживаются в 51%, 30% и в 25% случаях соответственно [43].

Кишечник человека содержит  $10^{14}$  микроорганизмов. Это больше, чем число клеток организма взрослого человека. Основная часть бактерий локализована в толстом кишечнике [8]. Флора кишечника выполняет ряд необходимых нам функций: препятствует колонизации патогенными штаммами, обеспечивает компоненты местного и системного иммунитета, обеспечивает питание энтероцитов и их функции, помогает в пищеварении и моторике кишечника [15]. При стрессе и шоке, в частности, при операциях на органах брюшной полости бактерии могут проникать из кишечника в мезентериальные лимфоузлы, соседние органы и в кровоток [23]. Доказано, что транслокация бактерий может напрямую привести к инфекционным осложнениям и сепсису [27]. Этому способствуют следующие факторы: сниженная перистальтика, антибиотикотерапия, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, прекращение энтерального питания, резекции части кишечника, вторичная иммуносупрессия.

В настоящее время доказано, что пробиотики способны препятствовать развитию таких заболеваний как некротизирующий энтероколит [21], антибиотикоассоциированная диарея [12], хронические колиты [7], печёночная энцефалопатия [22], стеатогепатоз [20], вагинит [37]. Показано, что кишечная микрофлора выигрывает конкурентную борьбу у патогенных возбудителей за адгезию и инвазию в эпителиальные клетки кишечника [24], способна напрямую негативно влиять на возбудителей секретируя антимикробные пептиды, бактериоцины, например, бета-дефензин-2 [39]. Собственные кишечные штаммы дополнительно питают энтероциты продуцируя омега-3-жирные кислоты [10], влияют на экспрессию генов в энтероцитах, повышая защитные свойства против патогенов. Микроорганизмы кишечника уменьшают концентрацию провоспалительных цитокинов [40] и повышают концентрацию противовоспалительных (интерлейкин-10) [28], повышают концентрацию IgA в слизистой и активируют макрофаги [32].

### **Исследования роли пробиотиков в снижении частоты послеоперационных осложнений**

Бактериальные инфекции являются частым осложнением операций на органах желудочно-кишечного тракта. Несмотря на профилактическое назначение антибиотиков, частота послеоперационных инфекционных осложнений остаётся на уровне 10-30%. Оперативное вмешательство негативно влияет на кишечную микрофлору, уменьшая биологическое разнообразие микробиома, и переводит его в альтернативное стабильное состояние больше известное как дисбиоз [1, 3]. Постоперационный дисбиоз патофизиологически выражается в воспалении и снижении иммунной функции. Одним из путей снижения числа осложнений является изменение подготовки пациента к операции, вместо механического способа (клизма) введение в практику пробиотиков [4].

Пробиотики – живые микроорганизмы в составе лекарственных препаратов, биологически активных добавок или продуктов питания введенные в достаточном количестве – способны положительно повлиять на ряд функций организма. Пробиотики стабилизируют кишечный барьер, не допуская энтерогенного инфицирования брюшной полости, стимулируют рост эндотелия кишечника, стабилизируют секрецию клеток кишечника, ингибируют провоспалительные субстанции, цитокины, интерлейкины, стимулируют выработку IgA. Назначение пробиотиков, как правило, составленных из нескольких бактериальных штаммов, подавляет рост потенциально опасных микроорганизмов в кишечнике [2]. Ряд авторов считает возможным назначение пробиотиков в плановой хирургии в качестве средств для профилактики ряда последствий операций на кишечнике, включая инфекции области хирургического вмешательства, инфекции, ассоциированные с искусственной вентиляцией лёгких и мочевыми катетерами, несостоятельность анастомозов.

Ещё в 2002 г. было проведено исследование 3-х групп пациентов подвергшихся резекционным операциям. Первая группа получала пробиотик на основе живых бактерий *Lactobacillus plantarum*, вторая получала убитые термическим путём бактерии, третья получала плацебо. Назначение пробиотика («живого» и «неживого») перорально в течении 5-7 дней статистически достоверно

снизило число послеоперационных инфекций до 10%, в то время как в контрольной группе оказалось 30%. Данные этого и нижеописанных исследований суммированы в табл. 1 [33].

Перед резекциями поджелудочной железы в 2007 г. группа пациентов получала молочно-кислые бактерии вместе с пребиотиками, и результаты сравнивали с группой плацебо. Частота инфекционных осложнений составила соответственно 12,5% и 40%. Была выявлена разница по числу дней госпитализации в пользу группы пациентов с пробиотиком [29].

В 2008 г. было проведено рандомизированное исследование, где пациенты получали пробиотик на основе *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium breve* до и после операции, либо только после вмешательства. В обеих группах была одинаковая схема антибиотикопрофилактики. В группе, где пробиотик назначался до и после операции, достоверно ниже уровень инфекционных осложнений – 12% против 30% в группе получавших препарат после операции. При исследовании кала обеих групп выявлено повышение клеточной активности, числа лимфоцитов и интерлейкина-6, в то время как С-реактивный белок (маркер инфекционного воспаления) снизился достоверно в первой группе [42].

Метаанализ, опубликованный в конце 2015 г. и собравший в себя данные 20 клинических исследований с участием 1 374 пациентов в абдоминальной хирургии, содержит оптимистичное заключение. Основным результатом в данных исследованиях была частота инфекций области хирургического вмешательства. Она оказалась ниже в группах пациентов получавших пробиотики. Второстепенные данные показали преимущество применения пробиотиков – уменьшение частоты инфекций мочевыводящих путей и смешанных инфекций после абдоминальных операций. При этом не было достоверной разницы в частоте нежелательных лекарственных явлений, продолжительности госпитализации и смертности [5].

Логично, основное внимание исследователей занимают пациенты не просто перенесшие операции на органах брюшной полости, а те, которым производились различные резекционные операции на толстом кишечнике. Ввиду специфической предоперационной подготовки, удаления части кишечника, наличия колостомы ожидается, что данная группа пациентов будет иметь выраженные нарушения микрофлоры кишечника. И, если коррекция этих нарушений приводит к улучшению показателей в этой группе, то это можно будет зарегистрировать.

Японские исследователи провели операции по поводу колоректального рака у 156 пациентов, разделив их на две группы. Обе группы получали стандартную терапию и все процедуры, включая однократную дозу антибиотика для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [5]. Все пациенты были оперированы одной и той же бригадой хирургов (исследование заняло 4 года). Но одна группа пациентов получала комбинированный мультиштаммовый пробиотик, группа контроля не получала пробиотик. Пациенты начинали принимать пробиотик перорально трижды в сутки за 15 дней до плановой операции и начинали приём после операции, как только им разрешали пить. Группы были достоверно сходны по типам выполненных операций. В результате инфекции области хирургического вмешательства были зафиксированы у 27 (17,3%) пациентов, из которых 21 (13,4%) были из группы не получавших пробиотика. Более того, у пациентов принимавших пробиотики частота серьёзных хирургических инфекций (потребовавших госпитализации) была вдвое ниже. В данной работе были использованы штаммы *Enterococcus faecalis*, *Clostridium butyricum* и *Bacillus mesentericus*. Данные, характеризующие влияние пробиотиков на частоту послеоперационных инфекционных осложнений приведены в табл. 1.

Таким образом, в большом числе проспективных рандомизированных исследований показано снижение риска послеоперационных осложнений в группах пациентов с пробиотиками или симбиотиками по сравнению с группами без лечения или плацебо. При сравнении эффективности пробиотиков и пребиотиков в двойном слепом проспективном рандомизированном исследовании получена значительная достоверная разница (3% vs 48% и 30% vs 38%) [34].

Из таблицы видно, что лучшие результаты зарегистрированы в исследованиях, где пациенты получали пробиотик как до, так и после операции и суммарная длительность была свыше 2 недель. При анализе также заметно, что пациентам, получавшим пробиотики, назначались более короткие курсы антибиотикотерапии, они находились меньше дней на искусственной вентиляции лёгких и у них реже регистрировали сепсис по сравнению с контрольными группами. То есть, зафиксированы множественные эффекты назначения пробиотиков в исследовании. Приведённые исследования подтвердили безопасность лечения пробиотиками.

Таблица 1. Влияние бактериальных штаммов в составе пробиотиков на частоту послеоперационных инфекционных осложнений

Вид операций (число пациентов)	Состав препарата	Контрольные группы	Длительность, дни	Частота инфекционных осложнений	Источник
Различные операции на брюшной полости (129)	10 <sup>7</sup> L. plantarum 299v + овсяные волокна	Группа без лечения	9 до, 5 после операции	13% vs 15%	[26]
Различные операции на брюшной полости (137)	10 <sup>9</sup> L. acidophilus, L. bulgaricus, B. lactis, S. thermophilus + олигофруктоза	Плацебо	12 до, 4 после	32% vs 31%	[6]
Панкреатодуоденальная резекция, ПДР (70)	E. faecalis, Clostridium butyricum, Bacillus mesentericus	Группа без лечения	3-15 до, 10 после	23% vs 53%	[29]
ПДР (80)	10 <sup>10</sup> L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	1 до, 8 после	12,5% vs 40% (курс антибиотиков короче с симбиотиком)	[35]
Операции при панкреатите (45)	10 <sup>9</sup> L. plantarum, 299v + овсяные волокна	Группа с пребиотиком	7	5% vs 30%	[30]
Операции при панкреатите (62)	10 <sup>10</sup> L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	7	27% vs 52%	[31]
Операции при панкреатите (296)	10 <sup>10</sup> L. acidophilus, L. casei, L. salivarius, L. lactis, B. bifidum, B. lactis + мальдекстрин	Группа с пребиотиком	28	30% vs 38%	[11]
Резекции печени (44)	10 <sup>8</sup> B. breve, L. casei + галактоолигосахариды	Группа без лечения	14 после	19% vs 52%	[17]
Резекции печени (81)	10 <sup>10</sup> B. breve, L. casei	Лечение только после операции	14 дней до и 14 после	12% vs 30%	[42]
Трансплантация печени (95)	10 <sup>9</sup> L. plantarum 299v + овсяные волокна	1 гр. – контроль 2 гр. – симбиотик 3 гр. – пребиотик	12 после	48% vs 13% vs 34%	[17]
Трансплантация печени (66)	10 <sup>10</sup> L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	14 после	3% vs 48% (корочек курс антибиотиков в группе симбиотика)	[34]
Травма органов брюшной полости (65)	10 <sup>10</sup> L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	Группа с пребиотиком	15	49% vs 77% (меньше сепсиса, дней в АРО, вентиляции)	[18]
Травма органов брюшной полости (113)	10 <sup>10</sup> L. plantarum, L. paracasei, Leuconostoc pentosaceus + инулин, пектин, бетаглюкан	1 гр. – глютамин 2 гр. – пребиотик 3 гр. – пептидная диета 4 гр. – симбиотик	-	50% vs 59% vs 50% vs 19%	[41]

### Роль пробиотиков в снижении риска инфекций послеоперационной раны

Инфекции области хирургического вмешательства наиболее легко зарегистрировать и оценить влияние назначения пробиотиков. Приведём имеющиеся в свободном доступе данные в табл. 2. При совокупном анализе приведённых исследований становится очевидным, что у пациентов получавших пробиотики или симбиотики реже выявлялись нагноения ран. Увеличение длительности приёма пробиотика, особенно в предоперационном периоде до 14 дней приводило к положительным результатам аналогично данным в табл. 1. Безопасность пробиотиков была подтверждена при длительности приёма до 180 дней [13].

Таблица 2. Влияние пробиотиков на частоту инфекций области хирургического вмешательства

Вид операций и число пациентов	Группы сравнения	Вид бактерий в пробиотике	Длительность назначения	Частота инфекций области хирургического вмешательства	Источник
Операции на органах брюшной полости (90)	Живые <i>Lactobacilli</i> Термически обработанные <i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	5-7 дней до операции	30% 10% 10%	[5]
ПДР (89)	Симбиотик Плацебо	<i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i>	9 дней до операции	12,5% 40%	[6]
Операции на желчных путях (81)	Симбиотик до и после операции Симбиотик после операции	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 дней до и 14 после операции	12,1% 30%	[11]
Резекции толстого кишечника (129)	<i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	7 дней до операции и 7 после	13% 15%	[33]
Операции на органах брюшной полости (137)	Симбиотик Плацебо	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. termophilus</i>	12 дней до операции	32% 31%	[29]
Резекции толстого кишечника (88)	Плацебо Неомицин Симбиотик	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>S. termophilus</i>	Не указано	Все группы по 17%	[36]
Резекции толстого кишечника (68)	Симбиотик Плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i>	3 дня до операции	Нет разницы между группами	[16]
Трансплантация печени (95)	Селективная деконтаминация <i>Lactobacilli</i> Плацебо	<i>L. plantarum</i>	12 дней до операции	48% 13% 34%	[17]
Трансплантация печени (66)	Симбиотик Плацебо	<i>P. pentosaceus</i> , <i>L. mesentericum</i> , <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i>	15 дней до операции	3% 48%	[34]
Трансплантация печени (50)	Симбиотик Плацебо	<i>L. casei</i> , <i>B. breve</i>	14 дней до операции	4% 24%	[14]
Операции на желудке (41)	Пробиотик Контроль	<i>Lactobacilli</i> spp.	180 дней до операции	Не исследовано	[13]

### Альтернативные способы подготовки кишечника к операции

Интересным представляется взгляд на пробиотики и как на средства подготовки кишечника к операции. Не секрет, что не существует объективных данных, что предоперационное механическое очищение кишечника значительно снижает частоту осложнений и смертность в колоректальной хирургии [32]. Механическая подготовка кишечника способна привести к транслокации бактерий по ходу ЖКТ, повышенному росту грамотрицательных организмов семейства *Enterobacteriaceae*, повреждению слизистой, воспалительным изменениям.

Двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности пробиотиков в сравнении с симбиотиками и механической очисткой кишечника не выявило достоверной разницы по частоте послеоперационных осложнений в группах пациентов перенесших колоректальные операции [16]. В ходе исследования выявлено, что уровень интерлейкина-6 и фибриногена в послеоперационном периоде был выше в группах не прошедших механическое очищение кишечника. По мнению исследователей это связано с тем, что штаммы в неочищенном кишечнике смогли обеспечивать адекватный воспалительный и иммунный ответ на операцию. В другом исследовании трёх групп пациентов, получавших для подготовки кишечника перед операцией соответственно неомицин, симбиотик или механическое очищение изучались кишечная проницаемость и транслокация бактерий [42]. Идентифицировав методом ПЦР наличие

микроорганизмов в образцах кала и аспиратах из назогастрального зонда выявлено уменьшение числа штаммов *Enterobacteriaceae* у пациентов получавших комбинации пробиотиков и пребиотиков.

### **Пробиотики в диагностической и лечебной эндоскопии**

Современную хирургию невозможно представить без видеокколоноскопии. Как и любая инвазивная процедура, колоноскопия сопряжена с риском ряда осложнений, из которых самые частые: болевой синдром, метеоризм и нарушение стула в течение 2-х и более дней после процедуры. Данные нарушения обусловлены в основном интенсивной механической подготовкой кишечника к процедуре и транслокацией бактерий внутри кишечника. В 2015 г. исследователи подтвердили роль пробиотиков в профилактике данных осложнений. В рандомизированном плацебо контролируемом исследовании 320 пациентов показано статистически достоверное ( $p < 0,03$ ) снижение длительности абдоминальных симптомов (1,9 vs 2,7 дней) у группы пациентов получавших пробиотик. Отдельно была проанализирована группа участников уже имевших болевой синдром до колоноскопии. Разница группы плацебо и группы с пробиотиками оказалась ещё выраженнее (2.16 vs 4.08,  $p < 0.05$ ) [39]. В работе применялся пробиотик содержащий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium lactis*.

В другом исследовании было оценено качество подготовки пациентов страдающих от запоров к колоноскопии. В группе пациентов получавших до процедуры 2 недели пробиотик качество подготовки было оценено специалистами как лучшее по сравнению с группой плацебо (54,9% versus 20,8%;  $P < 0,001$ ) [40].

Подготовка кишечника к операциям или инвазивным диагностическим исследованиям чрезвычайно важна, поскольку может повлиять на возможность выполнения и на качество всех дальнейших манипуляций на кишечнике. И если такое простое мероприятие, как назначение пробиотика способно улучшить результаты подготовки кишечника, то такие рекомендации следует вести в клиническую практику.

### **Заключение**

Предоперационное и в ряде случаев послеоперационное назначение пробиотиков снижает частоту инфекционных осложнений, прежде всего, инфекций области хирургического вмешательства, инфекций мочевыводящих путей и дыхательных путей. Первоначально исследователи отмечали, что эффект от назначения пробиотиков выше при операциях на пищеводе, желудке, печени и желчных путях. В то время как результаты исследований в колоректальной хирургии не выявляли позитивного эффекта пробиотиков. Это объясняли тем, что данные органы подержат небольшое число бактерий по сравнению с толстым кишечником и влияние пробиотика на них заметнее. Однако накопленные данные говорят о почти универсальном положительном влиянии пробиотиков при длительном назначении в предоперационном периоде независимо от вида вмешательства и органа брюшной полости, включая все отделы кишечника и паренхиматозные органы. Будущим исследованиям необходимо прояснить несколько моментов. Преимущество живых штаммов, длительных курсов пробиотиков, сочетания пред- и послеоперационного назначения уже продемонстрированы. Однако есть необходимость прояснить и другие существенные темы, такие как доза и кратность назначения пробиотика, необходимость сочетания пробиотика с дополнительным компонентом (пребиотики), длительность приёма пробиотика в до- и послеоперационном периоде, мультиштабмовые и моноштабмовые препараты.

На основании опубликованных исследований, можно предположить, что в ближайшие годы появятся следующие рекомендации по применению пробиотиков в хирургии: назначать пробиотики с целью снижения риска инфекций области хирургического вмешательства, урологических и респираторных инфекционных осложнений и сепсиса за 2-4 нед. перед плановыми операциями на органах брюшной полости; назначать пробиотик в послеоперационном периоде с началом энтерального питания и до выписки из стационара; назначать пробиотик за 2 нед. до диагностической или лечебной колоноскопии; назначать пробиотик при необходимости подготовки кишечника к операции; при выборе пробиотика для хирургических пациентов отдавать предпочтение препаратам с 2-4 штаммами на основе *Lactobacillus* spp., *B.lactis* и др.; использовать концентрацию бактерий в препарате на уровне  $10^9$ - $10^{10}$ .

## Литература

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №5. – С. 13-50.
2. Захаренко С.М. Иммунотропные эффекты пробиотиков // Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12, №1. – С. 71-80.
3. Захаренко С.М. Микробиология человека – непознанная реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3, №1. – С. 79-80.
4. Успенский Ю.П., Захаренко С.М., Фоминых Ю.А. Перспективы использования мультивидовых пробиотиков для профилактики развития антибиотик-ассоциированной диареи // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №2. – С. 54-64.
5. Aisu N., Tanimur S., Yamashita Y. et al. Impact of perioperative probiotic treatment for surgical site infections in patients with colorectal cancer // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2015. – V.10, N3. – P. 966-972.
6. Anderson A., McNaught C.E., Jain P.K., MacFie J. Randomised clinical trial of synbiotic therapy in elective surgical patients // *Gut*. – 2004. – V.53, N2. – P. 241-245.
7. Andoh A., Fujiyama Y. Therapeutic approaches targeting intestinal microflora in inflammatory bowel disease // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – V.12, N28. – P. 4452-4460.
8. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host–bacterial mutualism in the human intestine // *Science*. – 2005. – V.307, N5717. – P. 1915-1920.
9. Barie P.S., Williams M.D., McCollam J.S. et al. The PROWESS Surgical Evaluation Committee: benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis // *The American Journal of Surgery*. – 2004. – V.188, N3. – P. 212-220.
10. Bengmark S. Bioecological control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2005. – V.34, N3. – P. 413-436.
11. Besselink M., van Santvoort H.C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2008. – V.371, N9613. – P. 651-659.
12. D'Souza A.L., Raj Cumar C., Cooke J., Bulpitt C.J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis // *British Medical Journal*. – 2002. – V.324, N7350. – P. 1361.
13. D'Souza B., Slack T., Wong S.W. et al. Randomized controlled trial of probiotics after colonoscopy // *NVZ Journal of Surgery*. – 17.07.15. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ans.13225/abstract>.
14. Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: A prospective randomized study // *The American Journal of Surgery*. – 2011. – V.201, N4. – P. 498-502.
15. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. – 2003; – V.361, N9356. – P. 512-519.
16. Horvat M., Krebs B., Potrc S. et al. Preoperative synbiotic bowel conditioning for elective colorectal surgery // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2010. – V.122, N2 – P. 26-30.
17. Kanazawa H., Nagino M., Kamiya S. et al. Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2005. – V.390, N2. – P. 104-113.
18. Kotzampassi K., Giamarellos-Bourboulis E.J., Voudouris A. et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial // *World Journal of Surgery*. – 2006. – V.30, N10. – P. 1848-1855.
19. Lee H., Kim Y.H., Kim J.H. et al. A feasibility study of probiotics pretreatment as a bowel preparation for colonoscopy in constipated patients // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – V.55, N8. – P. 2344-2351.
20. Li Z., Yang S., Lin H. et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. – 2003. – V.37, N2. – P. 343-350.
21. Lin H.C., Su B.H., Chen A.C. et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Outcome and cost of intensive care for very low birth weight infants // *Pediatrics*. – 2005. – V.115, N1. – P. 1-4.
22. Liu Q., Duan Z.P., Ha da K. et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis // *Hepatology*. – 2004. – V.39, N5. – P. 1441-1449.
23. MacFie J., Reddy B.S., Gatt M. et al. Bacterial translocation studied in 927 patients over 13 years // *British Journal of Surgery*. – 2006. – V.93, N1. – P. 87-93.
24. Marco M.L., Pavan S., Kleerezebem M. Towards understanding molecular modes of probiotic action // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2006. – V.17, N2. – P. 204-210.
25. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.348, N16. – P. 1546-1554.

26. McNaught C.E., Woodcock N.P., MacFie J., Mitchell C.J. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299v on indices of gut barrier function in elective surgical patients // *Gut*. – 2002. – V.51, N6. – P. 827-831.
27. Naaber P., Smidt I., Tamme K. et al. Translocation of indigenous microflora in an experimental model of sepsis // *Journal of Medical Microbiology*. – 2000. – V.49, N5. – P. 431-439.
28. Niers L.E., Timmermann H.M., Rijkers G.T. et al. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2005. – V.35, N11. – P. 1481-1489.
29. Nomura T., Tsuchiya Y., Nashimoto A. et al. Probiotics reduce infectious complications after pancreaticoduodenectomy // *Hepato-Gastroenterology*. – 2007. – V.54, N75. – P. 661-663.
30. Olah A., Belagyi T., Issekutz A. et al. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // *British Journal of Surgery*. – 2002. – V.89, N9. – P. 1103-1107.
31. Olah A., Belagyi T., Poto L. et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double-blind study // *Hepato-Gastroenterology*. – 2007. – V.54, N74. – P. 590-594.
32. Platell C., Hall J. What is the role of mechanical bowel preparation in patients undergoing colorectal surgery? // *Diseases of the Colon & Rectum*. – 1998. – V.41, N7. – P. 875-882.
33. Rayes N., Hansen S., Seehofer D. et al. Early enteral supply of fiber and lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery // *Nutrition*. – 2002. – V.18, N7-8. – P. 609-615.
34. Rayes N., Seehofer D., Hansen S. et al. Early enteral supply of *Lactobacillus* and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // *Transplantation*. – 2002. – V.74, N1. – P. 123-127.
35. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // *Annals of Surgery*. – 2007. – V.246, N1. – P. 36-41.
36. Reddy B.S., MacFie J., Gatt M. et al. Randomized clinical trial of effect of synbiotics, neomycin and mechanical bowel preparation on intestinal barrier function in patients undergoing colectomy // *British Journal of Surgery*. – 2007. – V.94, N5. – P. 546-554.
37. Reid G., Charbonneau D., Erb J. et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo controlled trial in 64 healthy women // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2003. – V.35, N2. – P. 131-134.
38. Sawyer R.G., Raymond D.P., Pelletier S.J. et al. Implications of 2,457 consecutive surgical infections entering year 2000 // *Annals of Surgery*. – 2001. – V.233, N6. – P. 867-874.
39. Schlee M., Harder J., Köten B. et al. Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte beta-defensin 2 // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2008. – V.151, N3. – P. 528-535.
40. Sheih Y.H., Chiang B.L., Wang L.H. et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001 // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2001. – V.20, N2. – P. 149-156.
41. Spindler-Vesel A., Bengmark S., Vovk I. et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2007. – V.31, N2. – P. 119-126.
42. Sugawara G., Nagino M., Nishio H. et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial // *Annals of Surgery*. – 2006. – V.244, N5. – P. 706-714.
43. Wilson S.E., Faulkner K. Impact of anatomical site on bacteriological and clinical outcome in the management of intraabdominal infections // *The American Surgeon*. – 1998. – V.64, N5. – P. 402-407.

### Информация об авторах

*Привольнев Владислав Владимирович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

*Родин Антон Викторович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

УДК 616.89-092-053.2

## **ДЕТСКАЯ ДЕПРИВАЦИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ АНОМАЛИЙ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

© Уласень Т.В.<sup>1</sup>, Бобров А.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Россия, 119991, Москва, Кропоткинский пер., 23

*Резюме:* имеющиеся научные публикации свидетельствуют о специфических для детского возраста особенностях переживаний и преодоления травматических ситуаций. С исследовательской точки зрения, процесс хронизации травматического опыта в условиях депривации крайне индивидуален и затрагивает все сферы личности в той или иной степени, находя свое отражение в изменениях «Я-концепции и образа мира подростка» и приводя в последствии к социально-психологической и/или психосоматической дезадаптации, что позволяет несколько шире посмотреть на проблему личностных расстройств. В статье представлены междисциплинарные (психолого-психиатрические) классификационные подходы в понимании феномена «психическая травма», акцентировано внимание на психотравматологических аспектах сиротства, обусловленных, в первую очередь, механизмами депривации, фрустрации, изменениями неспецифических адаптационных реакций организма, и как следствие, формированием патологических психологических защит и «копинг-поведения»; обоснована необходимость продолжения исследования мультифакторного влияния хронической травматизации на формирование клинико-психопатологических проявлений и структурных нарушений личности подростков с целью выявления специфических доклинических признаков формирования личностных расстройств, приводящих к социально-психологической дезадаптации.

*Ключевые слова:* депривация, нарушения психосоциальной адаптации, патология личности

## **CHILD DEPRIVATION AND MENTAL ANOMALY FORMATION: CURRENT ISSUES**

Ulasen T.V.<sup>1</sup>, Bobrov A.E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

<sup>2</sup>Moscow Research Institute of Psychiatry – the branch of Federal Medical Research Center of Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbskiy, Russia, 119991, Moscow, Kropotkin lane, 23

*Summary:* current scientific articles give the evidence of the specific childhood features of experiences and traumatic situations overcoming. From a research point of view, the traumatic experiences process in the conditions of deprivation becomes chronic according to the individual features and more or less affects all the aspects of the individuality, which changes their "self-concept" and teenagers' image of the world and leads to the psycho-social and / or psychosomatic maladjustment, which allows to investigate the problem deeper. The article represents the interdisciplinary (psychological and psychiatric) classification approaches to understanding of the phenomenon of "psychic trauma" and is focused on psycho-traumatic aspects of orphanhood which are due to, first of all, the deprivation mechanisms, frustration, changes in non-specific adaptation reactions of the organism, and as a consequence, the formation of abnormal psychological protection and "coping behavior". The necessity of continuing the study of the multifactor chronic trauma influence on the formation of clinical and psychopathological manifestations and structural personality disorders of adolescents in order to identify the specific pre-clinical signs of the formation of the personality disorders that lead to social and psychological maladjustment is grounded.

*Key words:* deprivation, psychosocial adaptation disorders, personality pathology

## **Введение**

Многочисленные исследования в области детской и подростковой психиатрии и психологии свидетельствуют об определяющем влиянии периода детства на всю последующую жизнь человека. Особое значение при этом имеют психологические травмы детского возраста, условия

воспитания и характер постоянно усложняющихся психосоциальных условий, в которых растет ребенок. Специфическую категорию в этом отношении представляют дети, воспитывающиеся в социозащитных учреждениях. Количество таких детей, несмотря на все усилия в нашей стране, сокращается слишком медленно. Главной особенностью взросления воспитанников указанной группы является дефицит близких отношений со значимыми взрослыми, что в научной литературе получило название раннего депривационного опыта, который, в свою очередь, оказывает серьезное психотравмирующее действие, неодинаково переживается в различные возрастные периоды и имеет разнообразные психологические и психопатологические последствия. Без их изучения вряд ли можно надеяться на разработку адекватных мероприятий по преодолению неблагоприятных последствий сиротства и социального сиротства.

С учетом сказанного, целью настоящего обзора явился анализ и обобщение имеющихся данных по вопросам междисциплинарного изучения последствий детского депривационного опыта, оценка их влияния на аномалии психосоциальной адаптации, а также формирование нарушений личности и поведения.

Как свидетельствуют результаты исследований, полученных в психиатрии, клинической и социальной психологии, а также социологии, воспитанники социозащитных учреждений заслуживают в этом отношении специального внимания. Это обусловлено тем, что депривация является универсальной «травматической» особенностью раннего психолого-социального развития указанной категории детей и подростков. Причем именно с депривацией связывается повышенная частота психических расстройств и девиаций поведения, которая с постоянством отмечается у воспитанников интернатов [4, 8-10, 19, 20, 29, 31-33, 69, 82]. Имеются веские основания полагать, что в этом отношении решающее значение, по всей видимости, имеет дефицит эмоциональных связей, неизбежно возникающий в социозащитном учреждении и препятствующий своевременному формированию механизмов регуляции поведения и самоконтроля, что, в свою очередь, повышает риск возникновения делинквентных и антисоциальных тенденций, а также обуславливает нарушения созревания личности [69].

Снижение же риска неблагоприятных психосоциальных последствий напрямую зависит от уменьшения мультифакторного травматического опыта, вызванного обстоятельствами как попадания, так и собственно пребыванием таких детей в социозащитных учреждениях.

Следует упомянуть большое число психологических работ, в которых описаны специфические психопатологические расстройства, обусловленные факторами семейной депривации у подростков [18, 60, 67, 75, 76, 82, 84, 89, 90]. Вопросы, касающиеся влияния депривации на психическое состояние, неоднократно поднимали психиатры Г.Е. Сухарева (1965), А.Е. Личко (1983), Й. Лангмейер, З. Матейчек (1984), М.А. Буянов (1988), В.В. Ковалев (1995), Эйдемиллер Э.Г. (2001), И.О. Калачева (2003, 2006), Н.В. Вострокнутов (2003, 2008), В.А. Гурьева (1996, 2001).

В литературе существует единодушное мнение о важности родительского (прежде всего материнского) воспитания ребенка, особенно, на протяжении первых трех лет жизни. При этом исследователи акцентируют внимание на тяжелых последствиях длительной депривации, стойкости и глубине поражения личности, которая в результате этого формируется на значительно более низком уровне, и характеризуется психопатологическим сдвигом со склонностью к правонарушениям и психозам [4, 8-10, 19, 20, 31-33, 48, 60, 74].

Однако дифференцированная научная оценка разнообразных психотравмирующих факторов, выступающих при детской депривации в виде единого комплекса, не осуществлялась. Между тем, именно комплексный и континуальный характер такой травматизации, по всей видимости, и способствует хронизации депривационных переживаний у детей-сирот.

В частности, не проводилась оценка имеющейся психической патологии у подростков в зависимости от степени выраженности и характера психологической депривации (социальной, эмоциональной, материнской) и статуса ребенка, воспитывающегося в социозащитном учреждении; не прослеживались различия между содержанием травматического опыта (потеря родителей, насилие, пренебрежение и т.д.) и характером депривационного периода. Имеются лишь единичные работы, в большей степени психологической направленности [31, 65, 66, 85, 86], которые рассматривают соотношение между возрастом и возникновением травматического, в том числе и депривационного, опыта. Систематически не изучались также продолжительность травматических обстоятельств, наличие/отсутствие поддерживающих факторов и статус ребенка (сирота, социальный сирота, ребенок, проживающий в семье). Остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся оценки самосознания и идентичности у детей-сирот и социальных сирот с позиций психопатологии. Главным же недостатком предшествующего этапа исследований в данном направлении, по всей видимости, является отсутствие исследований, выполненных на основе системного подхода и реляционной концепции.

### **Состояние проблемы психотравматологии в условиях депривации**

Исследование роли психотравматизации в нарушении психического здоровья в настоящее время остается одной из наиболее актуальных проблем психиатрии [49]. Как было сказано выше, психическим и многим психосоматическим нарушениям обычно предшествуют серьезные травматичные события в жизни, для описания которых в научной психиатрической и психологической литературе используется много понятий: стресс, фрустрация, конфликт, кризис, депривация, психическая травма.

Остановимся более подробно на ключевых травмирующих моментах, приводящих к психическим нарушениям у детей и подростков, рассмотренных с разных аспектов психотравматологии.

В первую очередь, следует отметить, что вопросы, связанные с описанием и систематикой форм детской депривации, начиная с работ R. Shpitz (1940) и J. Bowlby (1951), рассматривались с разных позиций, в русле различных научных (отечественных и зарубежных) направлений и дисциплин, изучающих проблемы психологической травматизации [5, 31, 49, 72, 73, 83, 84, 86, 89, 90].

Несмотря на то, что термин «депривация» широко используется в психологической литературе, в определении содержания этого понятия, как указывает Е.Г. Алексеенкова (2009), отсутствует единство.

В англоязычной литературе понятие «депривация» (deprivation, или соотв. privation) обозначает потерю чего-либо, лишения из-за недостаточного удовлетворения какой-либо важной потребности. При этом речь идет не о физических лишениях, а о недостаточном удовлетворении именно психических потребностей (психическая депривация) [6].

Й. Лангмейер и З. Матейчек (1984) дано следующее определение депривации: «Психическая депривация является психическим состоянием, возникшим в результате таких жизненных ситуаций, где субъекту не предоставляется возможности для удовлетворения некоторых его основных (жизненных) психических потребностей в достаточной мере и в течение достаточно длительного времени». Авторами выделено 4 вида депривации: стимульная (сенсорная), депривация значений (когнитивная, информационная), эмоциональной, социальная. В современной психологии и смежных гуманитарных науках выделяют и другие виды депривации, либо имеющие обобщенный характер, либо связанные с отдельными аспектами существования человека в обществе: образовательная, экономическая, этическая депривация и др. [6, 53].

По мнению J. Bowlby (1982), у ребенка, выросшего в атмосфере недостаточной эмоциональной теплоты и привязанности к матери, или к лицу, замещающему ее, могут развиваться различные нарушения психического здоровья. Указанные нарушения в зависимости от степени и стойкости данной депривации могут достигать значительной тяжести и даже становиться непоправимыми. Вместе с тем, наряду с явной депривацией, существует и скрытый вариант, который в данное время вызывает особое внимание исследователей. Ее источник может находиться в семье, школе, различных социальных институтах, обществе в целом [6].

Об этом варианте J. Bowlby писал, «частичную» депривацию можно наблюдать там, где не произошло прямой разлуки матери с ребенком, однако их отношения по какой-либо причине неудовлетворительны для ребенка».

Это положение «теории привязанности» в связи с быстро меняющимися социально-экономическими и геополитическими условиями находит свое подтверждение и в наше время. В частности, в современных работах зарубежных исследователей [99, 100, 105, 107, 110] описаны механизмы формирования тревоги, депрессивных состояний, девиаций, суицидального поведения, посттравматического стрессового расстройства с позиций формирования «небезопасного типа привязанности», predisposing к возникновению психических расстройств.

Важно также подчеркнуть, что «теория привязанности» является не единственной научной концепцией, на базе которой происходит разработка проблемы детской депривации. В последнее время все более остро встает вопрос о мультифакторном изучении ее последствий.

Интересной на современном этапе общественного развития представляется и теория кумулятивной травматизации М. Хана (1963), который занимался исследованием лиц с частыми и длительными травмами, находящимися в условиях фрустрации. При этом следует отметить, что понятия «депривация» и «фрустрация» имеют разное значение. Под «фрустрацией» понимается психическое состояние, вызванное неуспехом в удовлетворении потребности и сопровождающееся различными отрицательными переживаниями: разочарованием,

раздражением, тревогой, отчаянием и др. [71]. Фрустрация может возникать как вследствие столкновения с внешними преградами, так и при внутриличностном конфликте.

Таким образом, «фрустрация» в отличие от «депривации» касается потребности, актуализированной в данный момент и уже направленной к цели, и характеризуется осознанием субъектом невозможности ее удовлетворения [6]. Понятие «фрустрации» широко используется в современной психологической и психоаналитической литературе. Но представления об этом феномене как о психическом состоянии, способном привести к возникновению невротических реакций и собственно к неврозам рассматривались психоаналитиками неоднозначно [88, 91- 94].

Тезисно остановимся на некоторых важных моментах, касающихся личностных аспектов, в частности, проблемы самосознания. Э. Фромм в своей работе «Анатомия человеческой деструктивности» (1973) главенствующую роль отвел характеру, от которого, по мнению автора, «зависит, что вызывает в нем фрустрацию...». Австрийский психотерапевт В. Франкл (1986) отмечал, что «фрустрированным может быть не только сексуальное влечение, но и стремление человека к смыслу», предложив понятие «экзистенциальной фрустрации».

Особого внимания заслуживает понятие «фрустрационная толерантность» – способность к адекватной оценке ситуации и поиск успешного пути выхода из нее. При этом существенное значение имеет наличие поддерживающего фактора, и, в частности, поведение взрослых, оказывающихся рядом с детьми (здесь уместно вспомнить упомянутую выше «теорию привязанности», периодизацию этапов развития, стадии психосексуального развития, периодизацию и клинические характеристики возрастных кризисов).

В 1945 г. С. Розенцвейг выделил три типа фрустрационных ситуаций. К первому он отнёс лишения (privation), т.е. отсутствие необходимых средств для достижения цели или удовлетворения потребности. Второй тип составляют потери (deprivation). Третий тип – ситуации конфликта [49].

Еще раз следует подчеркнуть дифференциацию понятий «фрустрация» и «депривация» по причинам и механизмам их возникновения: «фрустрация» расценивается как следствие неудовлетворённых желаний или неудачам в достижении поставленной цели, то «депривация» обусловлена отсутствием самого предмета или возможности, необходимой для удовлетворения. Тем не менее, как фрустрационная, так и депривационная теории невроза сходятся в утверждении общего патогенеза невротического состояния по одной из двух возможных схем [101]. Согласно первой из них, депривация ведёт к фрустрации; фрустрация → к агрессии; агрессия → к тревоге, далее последовательно следуют возникновение защитных реакций (и использование совладающих механизмов поведения, о которых речь пойдет дальше), торможение, возвращение вытесненного и формирование симптома. По другой схеме прослеживается следующая этапность: депривация → фиксация → замедление развития → устойчивость инфантильной потребности в материнской заботе и регрессивное поведение [72]. Из приведенного следует, что эти два варианта могут участвовать в патогенезе формирования определенной психопатологической симптоматики.

Говоря о теориях психологической травматизации, следует также упомянуть и о классификации А. Green (цит. по Дж. Джекобсон А.) [34], которым предложена «типология травматических агентов». Среди которых выделены: 1) угроза жизни и целостности тела; 2) тяжелый соматический вред или повреждение; 3) получение намеренного вреда/повреждения; 4) воздействие чего-то фантастического; 5) быть свидетелем или знать о насилии, совершенном над любимым человеком; 6) знание о попадании под воздействие вредоносного агента; 7) стать причиной смерти или тяжелого повреждения кого-либо.

На современном этапе психологи выделяют следующие типы травматических ситуаций: 1) краткосрочное, неожиданное травматическое событие; 2) постоянное и повторяющееся воздействие травматического стрессора – серийная травматизация или пролонгированное травматическое событие [84].

Безусловный научный интерес представляют также подходы к классификации психических травм, предложенные отечественными психиатрами. Так, Н.Д. Лакосиной и Г.К. Ушаковым (1984), были выделены 4 группы психических травм (массивные или катастрофические, внезапные; ситуационные острые (подострые), пролонгированные ситуационные, трансформирующие условия многих лет жизни (ситуация лишения, ситуация изобилия – кумир семьи); пролонгированные ситуационные, приводящие к осознанной необходимости стойкого психического перенапряжения (истощающие). В.Н. Мясичевым (1969) было сформулировано положение о том, что при рассмотрении травмирующей ситуации необходимо учитывать ее ценностно-смысловую значимость для субъекта. Это явилось основанием для разделения

психических травм на объективно-значимые и условно-патогенные. Тем самым автором была подчеркнута важность семантического содержания психотравмирующего события.

Следует также отметить и классификацию психических травм, предложенную В.В. Ковалевым (1979), который одним из первых в отечественной психиатрии наряду с прочими психотравмирующими ситуациями выделял и депривационный фактор: 1) шоковые психические травмы (нападение животного, появление чужого, удар грома); 2) психотравмирующие ситуации относительно кратковременные, но психологически очень значимые для ребенка (утрата или болезнь одного из родителей, ссора со сверстниками и т.п.); 3) хронически действующие психотравмирующие ситуации, затрагивающие основные ориентации ребенка (семейные конфликты, противоречивое и деспотическое воспитание, неуспеваемость и т.п.); 4) факторы эмоциональной депривации (недостаток ухода, заботы, ласки и т.п.).

Как видно, классификационные подходы в систематике психической травмы многообразны. Сложность ситуации заключается еще и в том, что реакция на психическую травму имеет широкий диапазон клинических и психологических проявлений. В частности, психическое состояние детей, поступающих в приют, варьирует от острых и подострых депрессий, тревоги и нарушений поведения до стертых психологических реакций, включая варианты отставленного реагирования. И в первом и втором случаях речь может идти о периодах «собственной работы горя», подробно описанные в монографии М.М. Решетникова (2006).

В своей работе «Психотравматология» В.М. Кривяков (2005) следующим образом описывает патогенез психической травмы: «При воздействии травмы происходит фрагментация сознания. при этом разные «кусочки» организуют себя в соответствии с определенными паттернами. Возникают частичные объекты. Переживаемый травматичный опыт не погружается в поток психического процесса, где он мог бы быть переработан в образы. Вместо этого происходит аффективное и ассоциативное блокирование. В итоге внутренний мир человека населяется отрывочными иррациональными объектами, безмянными и оторванными, отчужденными от личностного смысла или значения. К расщеплению психики приводит не сама травматичная ситуация, а устрашающий смысл, который этому событию придает индивид. Травматичное событие переживается в виде «зафиксированного страха»... Психика переводит внешнюю травму в самотравмирующую внутреннюю силу, которая вначале является защитной, но затем превращается в саморазрушающую». При этом реализуемые травматические защиты отличаются высокой сопротивляемостью к изменениям [40].

Важно подчеркнуть, что на протяжении последних десятилетий в психопатологии произошли существенные изменения, касающиеся интерпретации последствий психической травматизации. При этом изменившиеся воззрения на психический стресс и психическую травму пока лишь в самой незначительной степени интегрированы с новыми представлениями о расстройствах психического развития.

В клинической психиатрии до сих пор преобладают механистические представления о психической травме, которые находят свое выражение в критериях К. Ясперса 1913 г. Согласно этому подходу, сформулированному в начале XX в., психогенные расстройства возникают вслед за психической травмой. Характер психотравмы отражается в содержании доминирующих психологических переживаний больных, и после исчезновения психотравмирующих обстоятельств вызванные ими психические расстройства редуцируются. Однако тем же Ясперсом впоследствии была сформулирована иная, альтернативная концепция развития. Эта концепция была блестяще развита в последующие годы П.Б. Ганнушкиным (1933) и О.В. Кербиковым (1961), в представлениях о патологических развитиях личности А.Е. Личко (1982).

Дальнейшее формирование научных представлений о психическом стрессе было связано с концепцией хронических стрессовых состояний, включая ПТСР, расстройства личности после катастроф и хронические расстройства адаптации. Большое влияние на их формирование оказал выделенный в послевоенные годы «синдром узников концлагерей», которые в некоторой степени можно расценить как защитно-приспособительное поведение [67]. Указанные клинические концепции в целом подтвердили правильность теории патологического развития личности и подчеркнули некоторые существенные моменты, сопряженные с последствием длительного психического стресса. Однако, как показывает анализ современных научных данных, они в недостаточной мере учитывают фактор «почвы» и связанных с ним особенностей конституционального развития. Более того, указанные психопатологические формы остаются недостаточно описанными и нуждаются в дальнейшей клинической разработке [12, 15].

Наконец, в последние десятилетия наметилась тенденция к рассмотрению воздействий психического стресса с позиций концепции реляционных расстройств. Категория реляционных расстройств в качестве предварительного диагноза была даже включена в DSM-IV (American

Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> ed.) [106]. Эта концепция рассматривает психический стресс не как однократное травмирующее воздействие, последствия которого постепенно сходят на нет. Напротив, последствия стресса понимаются как динамический и многоэтапный процесс волнового «угасания» и вторичной «актуализации» стрессовых эффектов, которые опосредуются многокомпонентными социальными взаимодействиями, в которые включена личность. В результате стрессовые события могут приводить не только к известным по клинической практике расстройствам адаптации, но и выливаться в многообразные смещенные реакции, запускать комплементарные формы реагирования у окружающих, а также длительное время сохраняться в латентном состоянии. При этом в провоцирующих ситуациях стрессовые переживания, пусть и в видоизмененной форме, могут проявляться вновь.

Сказанное имеет большое практическое значение для исследований последствий ранней депривации, т.к. дети, перенесшие психическую травму, остаются вовлеченными в разнообразные социальные взаимодействия. Более того, на характер реляционных реакций существенный отпечаток накладывает физиологическое созревание ребенка. Как известно, развитие центральной нервной системы ребенка во многом зависит от возрастных гормональных сдвигов, периодов накопления и редукции нейронов мозга, а также темпа формирования различных нейрофизиологических систем мозга. Взаимодействие этих процессов в результате депривационного стресса имеет первостепенное значение, что было впервые продемонстрировано еще на примере так называемой «анаклитической» депрессии у младенцев, разлученных с матерями, описанной R. A. Spitz и A. Wolf (1946).

Изъятие ребенка из семьи в связи со сложными психосоциальными условиями, а также помещение его в детское социозащитное учреждение согласно МКБ-10 рассматриваются как факторы, определяющие болезненное состояние. В данном случае речь идет о классе XXI: «факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения», в котором выделяют следующие рубрики: Z60 – проблемы, связанные с адаптацией к образу жизни; Z61 – проблемы, связанные с неблагоприятными жизненными событиями в детстве; Z62 – другие проблемы, связанные с воспитанием ребенка; Z63 – другие проблемы, связанные с близкими людьми, включая семейные обстоятельства; Z63 – проблемы, связанные с определенными психосоциальными обстоятельствами, Z81 – в семейном анамнезе психические расстройства и расстройства поведения) [57]. Эти факторы, в свою очередь, могут повлечь за собой как острые стрессовые реакции на уже подготовленной для этого почве дисгармоничных отношений в микросоциальном окружении, так и расстройства адаптации.

Следует акцентировать внимание на тот факт, что детскими психиатрами Н. Remschmidt и М. Schmidt в 1994 г. на основании МКБ-10 ВОЗ был предложен собственный «многоосевой подход» классификации психических расстройств детского и подросткового возраста, который впервые был представлен в 1967 г. на 3-м семинаре ВОЗ по психиатрической диагностике и систематике в Париже рабочей группой английского психиатра М. Раттера. Данная классификация включала следующие оси: ось I (клинические психопатологические синдромы); ось II (специфические расстройства психического развития); ось III (уровень интеллекта); ось IV (соматические состояния); ось V (сопутствующие аномальные психосоциальные ситуации); ось VI (глобальная оценка степени психосоциальной адаптации, ребенка/подростка) [44].

У ось, по мнению авторов Н. Remschmidt и М. Schmidt, предоставляет возможность кодирования аномальных психосоциальных ситуаций, которые могут играть определенную роль в качестве причины возникновения психического расстройства или иметь значение при планировании его лечения, что имеет большое значение на современном этапе развития социальной психиатрии.

К основным классам нарушений, кодируемых по V оси, относят: 1) аномальные отношения в семье; 2) психическое расстройство, отклонения или нетрудоспособность в группе первичной поддержки ребенка; 3) неадекватное или искаженное общение в семье; 4) аномальные качества воспитания; 5) аномалии ближайшего окружения; 6) неблагоприятные события в жизни; 7) социальные стрессовые события; 8) хронический межличностный стресс, связанные с учебной /работой; 9) стрессовая ситуация в школе.

Таким образом «многоосевой подход» в диагностике психических нарушений и психологических проблем детей и подростков отражает многофакторную природу их происхождения, проявляющуюся в нарушениях физиологических, психологических и социальных механизмов адаптации.

Для психиатров и психологов безусловно представляют интерес следующие последствия травматических переживаний детского возраста: 1) вариативность, множественность, пролонгированность, повторяемость травматического события или ситуации, предсказуемость;

2) наиболее вероятно, ситуация создается по умыслу; 3) сначала переживается как травма типа 1, но по мере того как травматическое событие повторяется, жертва переживает страх повторения травмы; 4) чувство беспомощности в предотвращении травмы; 5) для воспоминаний о такого рода событиях характерна их неясность и неоднородность в силу диссоциативного процесса; со временем диссоциация может стать одним из основных способов совладания с травматической ситуацией; 6) результатом воздействия травмы типа 2 может стать изменение «Я»-концепции и образа мира индивида, что в последствии может сопровождаться чувствами вины, стыда и снижением самооценки; 7) высокая вероятность возникновения долгосрочных проблем личностного и интерперсонального характера, что проявляется в отстраненности от других, в сужении и нарушении лабильности и модуляции аффекта; 8) диссоциация, отрицание, отстраненность, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами может иметь место в качестве попытки защиты от непереносимых переживаний; 9) приводит к тому, что иногда обозначают как комплексный ПТСР, или расстройство, обусловленное воздействием экстремального стрессора [86].

Вместе с тем, ключевым моментом в патогенезе психической травмы у детей и подростков рассматривается фактор насилия. М.Д. Асановой выделены четыре основных типа насилия: 1) физическое насилие, оказанное воспитателем (родителем) в ответ на нежелательное или неправильное, с точки зрения воспитателя, поведение ребёнка; 2) сексуальное насилие, представляющее собой любой контакт или взаимодействие между ребёнком и другим лицом (включая подростков), при котором ребёнок сексуально эксплуатируется; 3) эмоциональное насилие, представляющее собой длительную неадекватную реакцию взрослых в ответ на экспрессивное поведение ребёнка, подавляющее личность ребёнка, его творческий и интеллектуальный потенциал; 4) экономическое насилие, возникающее в тех случаях, когда не удовлетворяются основные потребности ребенка, контролируется его поведение с помощью денег; ребенок используется как средство экономического торга при разводе [85].

Следует акцентировать внимание и на факторах, при которых риск применения любых форм насилия по отношению к ребёнку возрастает: бедность; низкий уровень образования родителей; негативное отношение матери к беременности (нежеланный ребёнок). В частности, в настоящее время имеются данные о влиянии информационных связей (сенсорных, гуморальных, в том числе трансплацентарных) между будущей матерью и плодом на формирование психических функций будущего ребенка [59,79, 88].

Следующая группа факторов, определяющих насилие в семье, представлена случаями зависимого поведения: наркомания и алкоголизм родителей. В этих случаях, психический статус ребенка, как указывает С.В. Ильина (2009), определяется паттерном зависимости от компульсивного поведения родителей, формирующимся как следствие попыток ребенка обрести безопасность, сохранить собственную идентичность и самоуважение. Результатом такой формы родительского отношения при алкоголизме и наркомании, как правило, являются хрупкость и проницаемость границ «Я», обесценивание чувств (и утрата способности их выражать), нарушение способности к установлению эмоциональной близости.

Особого разговора заслуживают случаи насилия над детьми в семейном анамнезе. Наиболее часто жертвами различного рода насилия, как со стороны взрослых, так и сверстников, становятся: 1) дети, воспитывающиеся в условиях жестких отношений в семье, которые враждебно воспринимают мир и готовы быть жертвами насилия со стороны сильных и сами проявлять насилие к слабым; 2) дети, воспитывающиеся в условиях безнадзорности, заброшенности, эмоционального отвержения, не получающие достаточного ухода и эмоционального тепла и часто имеющие отставание психофизического развития, не способные оценить степень опасности и сопротивляться насилию; 3) дети, предоставленные улице; 4) дети, которые воспитываются в обстановке беспрекословного подчинения, не умеющие сказать «нет», с нечеткими внутренними границами, не способные сопротивляться насилию, боязливые и тревожные; 5) дети с психическими аномалиями (психопатии, олигофрени, последствия органических заболеваний ЦНС и ЧМТ), не способные адекватно оценить опасность ситуации.

Таким образом, травматические ситуации – это экстремальные критические, для личности, события, которые обладают мощным негативным воздействием и требуют от индивида экстраординарных усилий по совладанию с последствиями воздействия [84]. Здесь неизбежным становится рассмотрение вопроса о способах преодоления стрессовых ситуаций или о копинг-стратегиях поведения.

**Совладающее поведение как структурный компонент общего адаптационного синдрома**

Впервые термин «копинг» появился в психологической литературе благодаря научным трудам Л. Мэрфи (1974), изучавшим возможные способы преодоления детьми кризисов развития. Согласно его определению, термин «копинг» означает «некую попытку создать новую ситуацию, будь она угрожающей, опасной, ставящей в неловкое положение, или радостной и благоприятной». В последующие годы изучением копинг-поведения занимались N. Naan (1965, 1974), R.S. Lazarus и S. Folkman (1984, 1987), J.H. Amirkhan (1990), Л.Н. Собчик (2000), Николькая И.М., Грановская Р.М. (2006).

По мнению Исаевой Е.Р. с коллегами (2009), «копинг-поведение» – это, с одной стороны, индивидуальная устойчивая личностная структура (диспозиция), т.е. набор определенных, соответствующих индивидуально-личностным характеристикам и эмоционально-динамическим свойствам индивида вариантов (способов) поведения и реагирования в стрессовых ситуациях. С другой стороны, это широкий спектр разнообразных стратегий преодоления стресса, которыми личность может манипулировать (использовать) в зависимости от внешних обстоятельств, условий деятельности и индивидуальных целей. Чем активнее и разнообразнее будет выбор, тем выше ее адаптационный потенциал, и тем успешнее происходит психологическая адаптация личности».

Близко к понятию копинг-поведения по значению стоит термин «психологическая защита». Термин «защита» впервые появился в работах З. Фрейда (1926, 1933) для обозначения «всех приемов, которые «Я» использует в конфликте и которые могут привести к неврозу». В последующие годы А. Фрейд (1993) расширила представления о защитных механизмах, они стали рассматриваться как функции «Я» – при угрозе целостности личности именно защитные механизмы отвечают за ее интеграцию и приспособление к реальным обстоятельствам.

В современном представлении защитные механизмы представляют собой продукты развития и научения, действующие в подсознании, которые запускаются в ситуации конфликта, фрустрации, стресса [37]. Здесь уместно вспомнить фрустрационную теорию С. Розенцвейга и теорию кумулятивной травматизации М. Хана, о которых выше шла речь.

По мнению Е.Р. Исаевой (1999, 2001), есть основания предполагать, что психологическая защита задает направление копингу, формирующемуся в более поздние сроки онтогенетического развития и закрепляющемуся в процессе накопления жизненного опыта. В более поздних своих работах Е.Р. Исаева (2009) рассматривает трехфакторную модель копинг-механизмов, состоящую из копинг-стратегий, копинг-ресурсов и копинг-поведения. Копинг-стратегии – это актуальные ответы личности на воспринимаемую угрозу, способ управления стрессором. Копинг-ресурсы представляют собой относительно стабильные личностные характеристики, обеспечивающие психологический фон для преодоления стресса и способствующие развитию копинг-стратегий. Поведение индивида, регулируемое и сформированное посредством использования копинг-стратегий с учетом копинг-ресурсов, определяется как копинг-поведение. Основной составляющей этой модели являются, таким образом, копинг-стратегии, которые обуславливают поведение и эмоциональные реакции на стресс.

Не смотря на некоторые разногласия в трактовках понятий психологических защит и копинг-стратегий поведения, в целом, в литературе оба этих механизма рассматриваются как важнейшие формы адаптационных процессов индивида [1-3, 7, 11, 35-37, 77, 85, 87, 109].

Согласно модели, разработанной Н.А. Сирота и В.М. Ялтонским (2001), успешное или адаптивное копинг-поведение включает в себя следующие компоненты: сбалансированное использование соответствующих возрасту копинг-стратегий разрешения проблем и поиска социальной поддержки; сбалансированность когнитивного, эмоционального и поведенческого компонентов копинг-поведения и достаточное развитие когнитивно-оценочных механизмов у данной личности; преобладание мотивации на достижение успеха над мотивацией избегания неудачи, готовность к активному противостоянию негативным факторам среды и осознанная направленность копинг-поведения на источник стресса; достаточные личностно-средовые копинг-ресурсы, обеспечивающие позитивный психологический фон для преодоления стресса и способствующие развитию копинг-стратегий [77]. Сказанное еще раз подтверждает тот факт, что, совладающее поведение может быть рассмотрено как структурный компонент общего адаптационного синдрома.

В настоящее время в работах, посвященных изучению адаптационных возможностей, можно встретить понятие «личностный адаптационный потенциал» [37]. Некоторые авторы (А.М. Богомолов, цитата по Е.Р. Исаевой, 2009) отождествляют «адаптационный потенциал» с понятием «адаптивность», т.е. свойство, выражающее возможность личности к психической адаптации и

определяющее адекватную регуляцию функционального состояния организма в разнообразных условиях жизни и деятельности.

Таким образом, адаптационный потенциал рассматривается в отечественной психологии как системное свойство личности, которое определяет границы адаптационных возможностей в ответ на воздействие тех или иных факторов и условий среды [87].

### **О роли неспецифических адаптационных реакций организма в оценке общего адаптационного синдрома в условиях хронической травматизации**

Адаптационный синдром, как известно, представляет собой совокупность приспособительных реакций организма человека и животных, носящих общий защитный характер и возникающих в ответ на сильные и продолжительные неблагоприятные воздействия – стрессоры. Понятие было предложено в 1936 г. Г. Селье, который экспериментальным путем на животных установил, что различные факторы могут вызывать в организме как специфические (соответствующие именно данному фактору), так и неспецифические реакции [80]. Хронический стресс сопровождается снижением неспецифической резистентности и является неспецифической основой целого ряда заболеваний [46]. При этом достоверно доказаны нарушения со стороны иммунной, гормональной, кроветворной систем и т.д., возникающие в ответ на травмирующую ситуацию.

В связи с этим важным научным интерес представляет изучение Неспецифических Адаптационных Реакций Организма – теория НАРО [22-25] у детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации и воспитывающихся в социозащитных учреждениях. Согласно данной теории, специфические реакции организма представляют собой ответ на качество фактора, а неспецифические – на количество фактора, и связаны в основном с силой, дозой и величиной биологической активности каждого действующего фактора. Вместе с тем, подчеркивают авторы, «каждый действующий фактор является одновременно и специфическим и неспецифическим» [25].

В качестве сигнального показателя адаптационных реакций Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина с соавт. (1990, 1995, 1996, 2006) было выбрано процентное содержание лимфоцитов в лейкоцитарной формуле периферической крови. Выделяют следующие неспецифические реакции крови на стресс: реакция тренировки, реакция активации, повышенной активации, спокойной активации, реакция переактивации, каждая из которых свидетельствует об индивидуальном уровне адаптационных возможностей.

Наличие стрессовых реакций крови, при отсутствии активной психопатологической симптоматики, по всей видимости, может быть маркером латентного общего дезадаптационного синдрома в условиях хронической травматизации, включая и доклинические формы психосоматических расстройств.

Таким образом, всё вышесказанное определяет полиморфизм дезадаптационных проявлений (в психосоциальной и физиологической сферах), обусловленных явлениями хронической психической травматизации в условиях перенесенного депривационного опыта, включая аномалии психосоциальной адаптации и формирование нарушений личности и поведения.

### **Последствия депривации и пути их преодоления**

Принимая во внимание выраженность патогенетических (психосоциальных) механизмов и биологическую уязвимость детей и подростков, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, особое значение приобретают мероприятия, направленные на профилактику и снижение неблагоприятных последствий детской депривации.

Считается, что большую роль в предупреждении и своевременной коррекции отклонений психического развития могут сыграть факторы психологической и материальной поддержки [93]. К ним можно отнести гуманное и заботливое отношение со стороны взрослых и сверстников, а также помощь специализированных организаций и социальных институтов.

Как свидетельствуют N.I. Zuna, J.P. Selig, J.A. Summers, A.P. Turn-bull (2009), понятие «качество жизни семьи» (family quality of life) – это степень удовлетворенности потребностей ее членов в разных сферах жизни и их совместные переживания в связи с этим [93]. Авторы A. Aznar, D. Castanon (2005), I. Brown (2003), L. Hoffman (2006) выделяют такие сферы, входящие в понятие «благополучие», как: 1) взаимодействия в семье, семейные отношения; 2) родительство. Следует отметить, что понятие «родительство» в научной литературе практически не определено. Р.В. Овчарова дает следующее определение: «Родительство – интегральное психологическое

образование личности. Оно представляет собой систему, включающую совокупность ценностных ориентаций родителя, установок и ожиданий, родительских чувств, отношений и позиций, родительской ответственности и стиля семейного воспитания». Автор работы выделяет признаки адекватности родительских позиций, к числу которых отнесены динамичность, гибкость, внутренняя и внешняя согласованность, комплиментарность, прогностичность; 3) поддержка от окружающих, взаимодействие семьи с местным сообществом; 4) социальные льготы, оказываемые в связи с трудностями семьи (инвалидность и т.п.); 5) эмоциональное благополучие; 6) физическое благополучие; 7) материальное благополучие; 8) наличие и содержание значимых ценностей; 10) выбор профессии и карьера; 11) здоровье; 12) досуг и отдых [62].

Существенную профилактическую роль могут сыграть также жизненные события, которые создают предпосылки для нормального психического и физического развития. При этом следует подчеркнуть, что в психологическом отношении забота и внимание, которые уделяют окружающие ребенку, оказывают свое позитивное воздействие только при наличии безопасной среды. В условиях же сиротства и социального сиротства ребенок, как правило, сталкивается с серьезными нарушениями детско-родительских отношений и микросоциальной ситуации, когда близкие ребенку люди или его непосредственное окружение оказываются главными источниками психической травматизации.

В этом контексте большое значение имеют типичные особенности детской психики и связанные с ними способы преодоления травматических ситуаций. К ним относятся следующие особенности: 1) недостаточность физических, интеллектуальных, эмоциональных и личностных ресурсов, которыми обладает ребенок, что создает условия для повышенной уязвимости детской психики; 2) большая зависимость психического состояния ребенка от его отношений с окружающими его взрослыми, а также от межличностных связей и социальных ролей, которые он по мере взросления осваивает; 3) взаимодействие между потребностью в опеке и стремлением к психологической автономии является базовым элементом развития ребенка и становления его личности. Происходящая в процессе взросления относительно быстрая смена иных доминирующих потребностей обуславливает сложный, динамичный и неоднозначный характер воздействия психической травмы в разные периоды детства; 4) высокая пластичность детской психики, которая позволяет ребенку сравнительно быстро преодолевать острые стрессовые ситуации и утраты, и в то же время создает предпосылки для возникновения серьезных психологических искажений в условиях хронического стресса и неблагоприятных внешних воздействий.

В последнее время неоднократно поднимается вопрос о целесообразности предупреждения последствий депривации путем воспитания детей из социозащитных учреждений в замещающих, в том числе профессиональных, семьях [63-65]. В работах В.Н. Ослон и А.Б. Холмогоровой (2001) под профессиональной замещающей семьей понимается прежде всего семья, которой социальными институтами переданы забота и воспитание ребенка, и «где один или оба родителя получают зарплату за воспитание детей». Другие авторы утверждают, что можно считать профессиональными замещающими семьями также и другие формы семейного устройства детей, которые в правовом и экономическом отношении отличаются от опеки и усыновления [28]. Как указывает Давлятова С.В. (2013), «общение в триаде: воспитатели замещающей семьи, социальное учреждение и кровные родственники ребенка, находящегося в данный момент в социальном приюте, становится стимулом к позитивному изменению ценностных ориентиров в неблагополучной семье».

## Заключение

Таким образом, с исследовательской точки зрения процесс хронизации травматического опыта в условиях рассматриваемой нами депривационной ситуации у детей-сирот и социальных сирот крайне индивидуален и затрагивает в той или иной степени все сферы адаптационного потенциала личности, находя свое отражение в изменениях «Я»-концепции и «образа мира подростка» и приводя, в последствии, к социально-психологической и/или психосоматической дезадаптации, что позволяет несколько шире, по всей видимости, посмотреть на проблему личностных расстройств. Неоспоримым оказывается тот факт, что любая ситуация насилия, в которой оказывается ребенок, носит полифакторный характер, и вопрос о том, будет ли произошедшее переживаться как травма в дальнейшем, решается в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка, условий, в которых протекает его развитие, характера воздействия травмирующего фактора, наличия фактора психологической поддержки.

Приведенные в данной работе результаты анализа и обобщения имеющихся научных данных по проблеме междисциплинарного изучения последствий детского депривационного опыта свидетельствуют о необходимости продолжения исследования мультифакторного влияния хронической травматизации на формирование клинико-психопатологических проявлений и структурных нарушений личности подростков с целью выявления специфических доклинических признаков формирования личностных расстройств, приводящих к социально-психологической дезадаптации, что позволит сделать профилактические мероприятия более целенаправленными и индивидуализированными.

## Литература

1. Абабков В.А. Систематическое исследование семейного стресса и копинга // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1998. – №2. – С. 4-8.
2. Абабков В.А. Защитные психологические механизмы и копинг: анализ взаимоотношений // Актуальные проблемы клинической психологии и психофизиологии: Материалы научно-практической конференции «Ананьевские чтения–2004» / Под ред. Л.А. Цветковой. Санкт-Петербург. – СПб: Изд-во СПбГУ, 2004. – С. 14-22.
3. Абабков В.А. Адаптация к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии. – СПб: Речь, 2004. – 166 с.
4. Авакян Т.В., Воликова С.В. Эмоциональные нарушения у детей-сирот, проживающих в детских домах разного типа // Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность? Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 14-17 мая 2014 г. – СПб: Изд-во Альта Астра, 2014. – С. 215-217.
5. Алексеева Л.С. Зависимость отклоняющегося поведения несовершеннолетних от типа неблагополучной семьи // Предупреждение педагогической запущенности и правонарушений школьников. – М.: Просвещение, 1980. – С.28-31.
6. Алексеенкова Е.Г. Личность в условиях психической депривации. СПб: Питер, 2009. – 96 с.
7. Асмолов А.Г. Неосознаваемые механизмы регуляции поведения личности: Стенограмма лекции. – М., 1989. – 234 с.
8. Астоянц М.С.К определению социального исключения // Гуманитарные и социально-экономические науки. – 2006. – №1. – С. 139-142.
9. Астоянц М. С. Мир сиротства в советской и постсоветской России. Ростов н/д: ИПО ПИ ЮФУ, 2007. – 204 с.
10. Астоянц М. С. Социальная инклюзия детей-сирот: проблемы и перспективы российской социальной политики // Известия Южного федерального университета. Педагогические науки. – 2009. – №11. – С. 23-31.
11. Бассин Ф.В. Проблема бессознательного в неосознаваемых формах высшей нервной деятельности / Под ред. Ф.В. Бассин. – М.: Медицина, 1968. – 468 с.
12. Бобров А.Е., Белянчикова М.А. Распространенность и структура психических расстройств в семьях женщин, страдающих пороками сердца (лонгитюдное исследование) // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1999. – Т.99, №1. – С. 52-55.
13. Березин Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Под ред. Ф.Б. Березин. – Л.: Наука, 1988. – 270 с.
14. Блейхер В.М., Крук И.В 1995. Толковый словарь психиатрических терминов. Электронная библиотека OwnLib.ru.
15. Бобров А.Е., Рыбина Н.А., Кульгина М.А. Типология расстройств адаптации у студентов // Ученые записки. – СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2009. – Т.16, №1. – С. 40-45.
16. Боулби Дж. Привязанность. пер. с англ. / Общ. ред. – Г.В. Бурменская. – М.: Гардарики, 2003. – 480 с.
17. Буянов М.А. Ребенок из неблагополучной семьи // Записки детского психиатра. – М., Просвещение, 1988. – 208 с.
18. Божович Л.И. Проблемы формирования личности: Избранные психологические труды. 3-е изд. / Под ред. Д.И. Фельдштейна. – М.: МПСИ; Воронеж: МОДЭК, 2001. – 349 с.
19. Вострокнутов Н. В., Пережогин Л. О. Диссоциально-расстройство личности несовершеннолетних: диагностика, коррекция, профилактика, принципы правовой поддержки. Аналитический обзор. – М.: РИО ГНЦ ССП им. В.П. Сербского. – 2003. – 40 с.
20. Вострокнутов Н. В., Пережогин Л. О. Формирование расстройств личности у несовершеннолетних правонарушителей, беспризорных и безнадзорных // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2008. – №1. – С. 25-41.
21. Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. – М.: Север, 1933. – 143 с.

22. Гаркави Л.Х. Реакция активации – общая неспецифическая адаптационная реакция на раздражители «средней» силы. В кн.: «Адаптационные реакции и резистентность организма». – Ростов: 1990. – С. 36-63.
23. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б. О критериях оценки неспецифической резистентности организма при действии различных биологически активных факторов с позиции теории адаптационных реакций // Волны в биологии и медицине. – 1995. – №6. – С. 11-21.
24. Гаркави Л.Х. Понятие здоровья с позиций теории неспецифических адаптационных реакций организма // Валеология. – 1996. – №2. – С. 16-20.
25. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 2006. – 256 с.
26. Гурьева В.А. Психогенные расстройства у детей и подростков. – М.: КРОНПРЕСС, 1996. – 208 с.
27. Гурьева В.А. Клиническая и судебная подростковая психиатрия. – М., 2001. – 477 с.
28. Давлятова С.В. Профессиональная замещающая семья как форма заботы о детях, лишенных родительского попечения // Научные труды S. World. – 2013. – Т.1, N1. – Р. 12-16.
29. Девятова О.Е. Семейная депривация и психические расстройства у детей. – М.: Барс, 2004. – 114 с.
30. Джекобсон Дж., Джекобсон А. Секреты психиатрии / Под ред. акад. РАМН П.И. Сидорова. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 576 с.
31. Змановская Е.В. Психодинамические аспекты влияния семьи на девиантное поведение личности // Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России. – 2002. – Т.16, № 4. – С. 196-199.
32. Змановская Е.В. Психодинамические факторы агрессивного-асоциального поведения // Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России. – 2003. – Т.17, № 1. – С. 186-192.
33. Змановская Е. В. Психология девиантного поведения: структурно-динамический подход. – СПб.: Изд-во СПб университета МВД России, 2005. – 274 с.
34. Ильина С.В. Влияние пережитого в детстве насилия на возникновение личностных расстройств // Вопросы психологии. – 1998. – №6. – С.65-74.
35. Исаева Е.Р., Редькина М.В. Симптомокомплекс дезадаптации: маркеры психологического неблагополучия на модели студентов-менеджеров // Материалы 1-й Международной конференции по клинической психологии памяти Б.В. Зейгарник / Отв. ред. А.Ш. Тхостов. – М.: МГУ, 2001. – С. 128-131.
36. Исаева Е.Р. Защитно-совладающий стиль и его роль в психологической адаптации личности // Психологические проблемы самореализации личности / Под ред. Л.А. Коростылевой. – СПб: Изд-во СПбГУ, 2004. – №8. – С. 206-216.
37. Исаева Е.Р. Копинг-поведение и психологическая защита личности в условиях здоровья и болезни. – СПб: Издательство СПбГМУ, 2009. – 136 с.
38. Калачева И.О., Карнаухова Е.Н., Мазур А.Г. Психогенные расстройства у детей и подростков (вопросы диагностики и реабилитации) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – №1. – С. 23-25.
39. Калачева И.О., Пронина Л.А., Ларионов В.А. Социально-личностные факторы, влияющие на суицидальное поведение подростков // Российский психиатрический журнал. – 2006. – №4. – С. 41-45.
40. Калшед Д. Внутренний мир травмы: Архетипические защиты личностного духа (пер. с англ.). – М.: Академический Проект, 2001. – 368 с.
41. Кербинов О. В. Проблема психопатий в историческом освещении. Сообщение третье: Учение о психопатиях в работах П. Б. Ганнушкина // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1958. – Т.58, №10. – С. 1253-1258.
42. Ковалев В.В. Ситуационные реакции, проявляющиеся в нарушениях поведения, как форма психогенных (реактивных) расстройств у детей и подростков // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1979. – № 10. – С. 1386-1391.
43. Ковалев В.В. О взаимоотношениях биологического и социального в психиатрии // Методологические вопросы психиатрии. – М., 1981. – С. 5-11.
44. Ковалёв В.В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. – М.: Медицина, 1985. – 288 с.
45. Ковалев В.В., Шевченко Ю.С. Проблема неврозов и неврозоподобных состояний в свете современных представлений детско-подростковой психиатрии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – №6. – С. 127-130.
46. Кокс Т. Стресс. – М.: Медицина, 1981. – 216 с.
47. Костандов Э.А. Восприятие и эмоции. – М.: Медицина, 1977. – 248 с.
48. Кошелева А.Д. К проблеме ранних дисгармоний в эмоциональной сфере ребенка-дошкольника // Конгресс по детской психиатрии: Материалы Конгресса. Москва, 25-28 сентября 2001 г. – Москва, 2001. – С. 187-188.
49. Кровяков В.М. Психотравматология. Психическая травма, психогении в этиопатогенетических механизмах развития психических расстройств. – М.: Наука, 2005. – 290 с.

50. Кравченко Н.Е. Современные представления о депрессивных расстройствах настроения в подростковом возрасте и некоторых проблемах их терапии (аналитический обзор) // Терапия психических расстройств. – 2007. – №4. – С. 4-20.
51. Лакосина Н.Д., Ушаков Г.К. Медицинская психология. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
52. Лангмейер И., Матейчек З. Психическая депривация в детском возрасте (пер. с чешск.). – Прага: Авиценум, 1984. – 335 с.
53. Личко А. Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Психология индивидуальных различий / Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, В.Я. Романова. – М.: Изд-во МГУ, 1982. – С. 288-318.
54. Личко А.Н. Психопатии и акцентуации характера у подростков. 2-е изд. доп. и перераб. – Л.: Медицина, 1983. – 256 с.
55. Махмутова Р.К. Психология материнства: теоретические аспекты изучения мотивации материнского поведения // Вестник Удмуртского университета. – 2010. – №2. – С.46-55.
56. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. – Женева, СПб: ВОЗ, 1994. – 302 с.
57. Мясичев В.Н. Проблема личности и ее роль в вопросах соотношения психологии и физиологии // Исследование личности в клинике и в экстремальных условиях. Труды НИИ психоневрологии им. В.М. Бехтерева. – Л.: 1969. – Т.50. – С.6-17.
58. Мясичев В.Н. Психология отношений / Под ред. А.А. Бодалева. – М.: Издательство «Институт практической психологии», Воронеж: НПО «МОД ЭК», 1995. – 366 с.
59. Мухамедрахимов Р.Ж. Формы взаимодействия матери и младенца // Вопросы психологии. – 1994. – №6. – С.16-25.
60. Мухина В.С. Психологическая помощь детям, воспитываемым в учреждениях интернатного типа // Вопросы психологии. – 1989. – №1. – С. 32-39.
61. Новикова Г.Р., Вострокнутов Н. В., Шалимов В.Ф. Медико-психолого-социальное сопровождение детей с пограничными психическими расстройствами в условиях образовательного учреждения компенсирующего вида // Психологическая наука и образование. – 2007. – № 2. – С. 73-82.
62. Овчарова Р.В. Родительство как психологический феномен. – М.: Московский психолого-социальный институт, 2006. – 496 с.
63. Ослон В.Н. Проблемы сиротства в России: социально-исторические и психологические аспекты // Семейная психология и семейная терапия. – 2001. – №1. – С. 5-37.
64. Ослон В., Холмогорова А. Замещающая профессиональная семья, как одна из моделей решения проблемы сиротства в России // Вопросы психологии. – 2001. – № 3. – С. 79-90.
65. Ослон В.Н. Жизнеустройство детей сирот: профессиональная замещающая семья. – М.: Генезис, 2006. – 368 с.
66. Почебут Л.Г. Социальная психология толпы. – СПб: Изд-во «Речь», 2004. – 240 с.
67. Прихожан, А. Анализ содержания образа «Я» в старшем подростковом возрасте у учащихся массовой школы и школы интерната / В кн. под ред. И. Дубровиной: Возрастные особенности психического развития детей. – М., 1982. – С. 122-187.
68. Прихожан А., Толстых Н. Младший школьник / В кн. под ред. И. Дубровиной, А. Ружской: Психическое развитие воспитанников детского дома. – М.: Педагогика. 1990. – С. 175-204.
69. Проселкова М.Е. Депривационные расстройства у детей из условий сиротства // Охрана здоровья детей и подростков: Материалы IV конгресса педиатров России. Москва, 17-18 ноября 1998 г. – Москва, 1998. – С. 91-92.
70. Психологический словарь. 2-е изд., перераб. и доп. / Под ред. В.П. Зинченко, Б. Г Мещерякова. – М.: Педагогика-Пресс, 1999. – 440 с.
71. Райкрофт Ч. Критический словарь психоанализа (пер. с англ. Л.В. Топорова, С.В. Воронина, И.Н. Гвоздева) / Под редакцией С.М. Черкасова. – СПб: Восточно-Европейский институт психоанализа, 1995. – 288 с.
72. Решетников М.М. Психическая травма. – СПб: Восточно-Европейский институт психоанализа, 2006. – 322 с.
73. Римашевская Н.В., Кремнева Л.Ф. Проспективное исследование материнского поведения и его влияние на психическое развитие детей раннего возраста // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2003. – №3. – С. 7-14.
74. Романова Е.С., Гребенников Л.Р. Механизмы психологической защиты: генезис, функционирование, диагностика. – Мытищи: Издательство «Талант», 1996. – 144 с.
75. Сенкевич Л.Ф., Попова С.В., Султанбеков Б.А. Специфика личностного развития подростков, оставшихся без попечения родителей // Практическая психология и логопедия. – 2006. – Т.19, №2. – С. 42-48.
76. Сенкевич Л.Ф. Психологическая коррекция социально-дезадаптированных подростков, оставшихся без попечения родителей // Мультиmodalный подход в психотерапии и психологическом

- консультировании: Материалы IV научно-практической конференции «Грани психотерапии». – М.: Центр помогающей психологии «Линия времени», 2006. – С. 35-41.
77. Сирота Н.А. Копинг-поведение и профилактика психосоциальных расстройств у подростков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 1994. – №1. – С. 63-74.
  78. Смирнова Е.О., Галагузова Л.Н., Ермолаева Т.В. Особенности психического развития детей, воспитывающихся вне семьи // Сироты России: проблемы, надежды, будущее. – М., 1994. – С. 57-58.
  79. Солоед К.В. Объектные отношения у детей, разлученных с матерью на 1 году жизни // Московский психотерапевтический журнал. – 2000. – №4. – С. 70-94.
  80. Степанов С.С. Популярная психологическая энциклопедия. – М.: Эксмо, 2005. – 672 с.
  81. Сухарева Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. – М.: Медицина, 1965. – 355 с.
  82. Тарасенкова И.А., Сенкевич Л.Ф. Системно-психологический подход к проблеме ранней профориентации депривированных подростков // Мультиmodalный подход в психотерапии и психологическом консультировании: Материалы IV научно-практической конференции «Грани психотерапии». – М.: Центр помогающей психологии «Линия времени», 2006. – С. 41-44.
  83. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. – СПб: Питер, 2001. – 272 с.
  84. Тарабрина Н. В. Психология посттравматического стресса. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2009. – 304 с.
  85. Ташлыков В.А. Личностные механизмы совладания (копинг-поведение) и защиты у больных невротами в процессе психотерапии // Медико-психологические аспекты охраны психического здоровья. – Томск, 1990. – С. 60-61.
  86. Хорни К. Новые пути в психоанализе (пер. с англ. А. Боковикова). – М.: Академический Проект, 2007. – 239 с.
  87. Хохлова К.А. Характеристики саногенного потенциала личности наркозависимых: Дисс. ... канд. психол. наук. – СПб, 2007. – 234 с.
  88. Филиппова Г.Г. Психология материнства. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. – 240 с.
  89. Фрейд А. Психология Я и защитные механизмы (пер. с англ.). – М.: Педагогика, 1993. – 144 с.
  90. Фрейд З. Влечения и невроты. – М.: Академический проект, 2007. – 270 с.
  91. Франкл В. Доктор и душа. – СПб: Ювента, 1997. – 287 с.
  92. Фромм Э. Анатомия человеческой деструктивности. – М.: Республика, 1994. – 447 с.
  93. Шведовская А.А., Загвоздкина Т. Ю., Социально-экономический статус семьи и психическое развитие ребенка: зарубежный опыт исследования // Психологическая наука и образование. – 2013. – №1. – С. 65-76.
  94. Эриксон Э. Г. Детство и общество. – СПб: Речь, 2000. – 416 с.
  95. Эриксон Э. Идентичность: юность и кризис (пер. с англ.) / Под ред. А.В. Толстых. – М.: Издательская группа «Прогресс», 1996. – 344 с.
  96. Aznar A. S., Castanon D. G. Quality of life from the point of view of Latin American families: A participative research study // Psychological Science and Education. – 2013. – N1. – P. 73-84.
  97. Brown I., Anand S., Fung W. L. A., Isaacs B., Baum N. Family quality of life: Canadian results from an international study // Journal of Developmental and Physical Disabilities. – V.15, N3. – P. 207-230.
  98. Cantazaro A., Wei M. Adult attachment, dependence, self-criticism, and depressive symptoms: A test of a meditational model // Journal of Personality. – 2010. – V.78. – P. 1135-1162.
  99. Crawford T.N., Livesley W.J., Jang K.L. et al. Insecure attachment and personality disorder: a twin study of adults // European Journal of Personality. – 2007. – V.21. – P. 191-208.
  100. Ein-Dor T., Doron G., Solomon Z. et al. Together in pain: attachment-related dyadic processes and posttraumatic stress disorder // Journal of Counseling Psychology. – 2010. – V.57, N3. – P. 317-327.
  101. DSM-IV - American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. – Washington: American Psychiatric Association, 1994. – 886 p.
  102. Plutchik R., Kellerman H., Conte H. A structural theory of ego defense and emotions. In C.E. Izard. Emotions in personality and psychopathology. – New York: Plenum, 1979. – P.229-257.
  103. Rogers C. R. The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change // Journal of Consulting Psychology. – 1957. – V.21. – P. 95-103.
  104. Khan M. M. R. The concept of cumulative trauma. In: The privacy of the self. Ed. By M.M.R. Khan. – L.: Hogarth. – 1974. – 234 p.
  105. Mikulincer M., Shaver Ph.R. Взгляд на психопатологию с точки зрения теории привязанности // Всемирная психиатрия. – 2012. – Т.11, №1. – С. 13-18.
  106. Hoffman L., Marquis J.G., Poston D.J. et al. Assessing family outcomes: Psychometric evaluation of the beach center family quality of life scale // Journal of Marriage and Family. – 2006. – V.68, N4. – P. 1069-1083.
  107. Hanson M.D., Chen. E. Socioeconomic status and health behaviors in adolescence: the role of family resources and versus family social status // Journal of Health Psychology. – 2007. – V.12, N1. – P. 32-35.

108. Khan M. M. R. The concept of cumulative trauma. In: The privacy of the self. Ed. By M.M.R. Khan. – L., 1974. – 234 p.
109. Vaillant G.E. Theoretical hierarchy of adaptive ego mechanism // Archives of General Psychiatry. – 1971. – V.24. – P. 107-118.
110. Wei M., Heppner P.P., Russell D.W. et al. Maladaptive Perfectionism and Ineffective Coping as Mediators Between Attachment and Future Depression: A Prospective Analysis // Journal of Counseling Psychology. – 2006. – V.53, N1. – P. 67-79.

### **Информация об авторах**

*Уласень Татьяна Валентиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ulas.tat@yandex.ru](mailto:ulas.tat@yandex.ru)

*Бобров Алексей Евгеньевич* – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела консультативной и дистанционной психиатрии Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: [bobrov2004@yandex.ru](mailto:bobrov2004@yandex.ru)

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*УДК615.21/.26***РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АНИЛИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ****© Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Иванишкина Е.В., Крутикова Н.Ю., Мякишева Т.В., Сосин Д.В.***Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* в настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты относят к числу эффективных симптоматических лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действиями. В ходе исследования был проведен анализ рынка лекарственных препаратов группы анилидов, в частности препаратов, содержащих парацетамол. В эксперименте (2014-2015 гг.) применяли аналитический, логический, теоретический метод и контент-анализ справочной литературы. Проведен анализ номенклатуры лекарственных препаратов группы анилидов, зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. Методом анкетирования установлены предпочтения конечных потребителей, врачей и фармацевтических работников в выборе лекарственных препаратов группы анилидов. Изучен ценовой диапазон рецептурных и безрецептурных препаратов данной группы. Показано применение препаратов в возрастном аспекте, определены особенности потребления препаратов, содержащих парацетамол и факторов, определяющих их выбор.

*Ключевые слова:* группа анилидов, парацетамол, ассортимент, применение в медицинской практике, пациенты

**PHARMACEUTICAL MARKET OF THE ANILIDES GROUP AND THEIR APPLICATION IN PRACTICAL MEDICINE****Avdeeva T.G., Krikova A.V., Ivanichkina E.V., Krutikova N.Yu., Myakisheva T.V., Sosin D.V.***Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* currently, nonsteroidal anti-inflammatory drugs refer to a number of effective symptomatic drugs with anti-inflammatory, analgesic and antipyretic actions. In the study the analysis of the drugs market of the anilides group, in particular drugs containing paracetamol was carried out. In the experiment (2014-2015) we used analytical, logical and theoretical methods and content analysis of reference literature. The analysis of the nomenclature of drugs of the anilides group registered and allowed for circulation in the Russian Federation was given. The method of questioning revealed the preferences of consumers, doctors and pharmacists in selecting the drugs of the studied group. The price range of RX and OTC drugs in this group was assessed as well. The use of drugs in the age aspect, the features of consumption of paracetamol-containing products and factors determining their choice were described in the study.

*Key words:* anilides, paracetamol, range, application in medical practice, patients

**Введение**

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относят к числу эффективных симптоматических лекарственных средств (ЛС), обладающих противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действиями. Нестероидные противовоспалительные препараты являются основной фармакотерапевтической группой, длительно применяемой при терапии хронического болевого синдрома и заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Нестероидные противовоспалительные препараты ежедневно принимают приблизительно 300 млн. человек во всем мире, как по назначению врача, так и самостоятельно [5]. Однако, применение НПВП без учета клинической ситуации, индивидуальных

особенностей пациента, а также фармакологических свойств препаратов может привести к развитию нежелательных побочных эффектов. В США в 1997 г. НПВП стали причиной 107 тыс. госпитализаций и 16 500 смертей [6]. Из основных причин, ограничивающих эффективное использование НПВП, является развитие патологии ЖКТ, а именно НПВП-гастропатии [8], которые характеризуются появлением язв, эрозий слизистой гастродуоденальной зоны с вариантами гастроинтестинальными катастрофами: кровотечением, перфорацией. Стоимость лечения НПВП-гастропатии и ее осложнений превышает в США 4 млрд. дол. в год [6], поэтому при назначении НПВП особое внимание следует уделять выявлению факторов риска развития побочных эффектов. К факторам риска возникновения гастро- и дуоденопатий при лечении НПВП относятся [4]: пожилой возраст; наличие в анамнезе гастрита или язвенной болезни в сочетании с пожилым возрастом; курение; прием глюкокортикостероидов; прием алкоголя; прием антикоагулянтов; сопутствующие заболевания; значительная степень утраты физической активности. Поэтому практически все нестероидные противовоспалительные препараты должны с осторожностью назначаться больным патологией желудочно-кишечного тракта, а также пациентам с бронхиальной астмой, а также лицам, у которых ранее выявлялись нежелательные реакции при приеме любых других НПВП.

Широкое применение препараты данной группы нашли в педиатрической практике как жаропонижающие лекарственные препараты. В арсенале врачей имеется парацетамол - наиболее популярный во всем мире анальгетик, обладающий превосходной переносимостью и низким риском развития серьезных осложнений [7]. По анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ): N02BE01 Парацетамол; Фармакологическая группа: НПВП – Анилиды. По нозологической классификации (МКБ-10): G43 Мигрень; M25.5 Боль в суставе; M79.1 Миалгия; R50 Лихорадка неясного происхождения; R52.2 Другая постоянная боль. Препарат парацетамол входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г. и в минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [3].

Вопрос оценки рациональности применения НПВП на современном этапе развития регионального фармацевтического рынка и оптимизации обеспечения населения препаратами является актуальным.

Целью исследования явилось изучение рынка лекарственных препаратов группы анилидов и их применения в практической медицине.

## Методика

В работе (2014-2015 гг.) применяли аналитический, логический, теоретический метод и контент-анализ справочной литературы. Проведен анализ номенклатуры лекарственных препаратов группы анилидов, зарегистрированных и разрешенных к обращению в Российской Федерации. Методом анкетирования (согласно разработанной нами анкеты) установлены предпочтения конечных потребителей, врачей и фармацевтических работников в выборе ЛП группы анилидов. Изучен ценовой диапазон ЛП данной группы, входящих в Перечень ЖНВЛП и отпускаемых без рецепта врача. Показано применение препаратов НПВП в возрастном аспекте.

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа официальных источников информации [2] установлено, что препараты исследуемой группы изготавливаются 40 фирмами-производителями в 11 странах мира (российских препаратов – 28, зарубежных лекарственных средств – 12). Доля РФ в производстве НПВП велика (70%), меньшая часть препаратов этой группы производится в других странах (30%).

Препараты исследуемых групп выпускаются в основном в виде: таблеток; суспензии для приема внутрь; таблеток шипучих; сиропов; гранулах для приготовления суспензии; суппозиторииев ректальных.

В РФ зарегистрировано 10 торговых наименований препаратов, содержащих парацетамол, кофеин и ацетилсалициловую кислоту (Аквацитрамон, Кофецил плюс, Мигренол экстра, Цитрамон П, Цитрамон-МФФ, Цитрамон Ультра, Цитрапар, Цитрамон-Боримед, Цитрапак, Цитрамарин).

отечественным производителем выпускается 90% ЛП из всех торговых наименований препаратов, содержащих парацетамол, кофеин и ацетилсалициловую кислоту.

В государственном реестре ЛС зарегистрировано 1 торговое наименование препарата, содержащего парацетамол и декстрометорфан (Падевикс в виде таблеток шипучих, производитель Витале-ХД (Эстония)). Применяется в основном взрослыми пациентами.

Два торговых наименования препаратов, содержащих парацетамол, декстрометорфан и псевдоэфедрин (Грипэнд в виде таблеток, производитель ООО ЮС Фармация (Польша); Гриппекс в виде таблеток, производитель Юнифарм Инк (США)). Преимущественно применяется в терапевтической практике.

В России зарегистрировано 1 торговое наименование препарата, содержащего парацетамол и декстрометорфан, псевдоэфедрин и аскорбиновую кислоту (КаффетинКолд, в виде таблеток, производитель АО Алкалоид (Македония)). В аптечных учреждениях реализуются для взрослого населения.

Парацетамол в комбинации с декстрометорфаном, фенилэфрином и хлорфенамином выпускается под ТН Тофф Плюс в виде капсул (производитель Панацея Биотек Лтд(Индия)). Доларен (таблетки, производитель НабросФармаПвт. Лтд (Индия) и Паноксен (таблетки, производитель Англо-ФренчДрагс энд Индастриз Лтд (Индия)) представляют комбинацию парацетамола и диклофенака. В педиатрической практике не применяется.

Комбинация парацетамола и дифенгидрамина представлена одним ТН (Мигренол, в виде таблеток, производитель ФоурВентуресЭнтерпрайсез (США)). В аптеках реализуется мало.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол и дицикловерин представлены на фармацевтическом рынке РФ двумя торговыми наименованиями (Но-спазма, Триган-Д в виде таблеток, производитель НабросФармаПвт.Лтд (Индия) и Кадила Фармасьютикалз Лимитед (Индия)). Парацетамол и дрогаверин выпускаются под ТН Юниспаз Н в виде таблеток (производитель ЮникФармасьютикалЛабораториз (Индия)). Данные препараты широко представлены в аптеках города Смоленска, как для взрослого, так и для детского населения.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол и ибупрофен, выпускаются под 6 ТН (Брустан, Ибуклин, Ибуклин Юниор, НурофенМультиСимптом, Некст, Хайрумат) преимущественно в виде таблеток, таблеток диспергируемых, покрытых пленочной оболочкой. Среди лекарственных препаратов, содержащих парацетамол и ибупрофен 17% отечественных ЛП. Имеются возрастные ограничения применения препаратов.

В номенклатуре лекарственных препаратов, содержащих парацетамол, кофеин и пропифеназон (Гевадал, Каффетинск, Новалгин, Сафистон, Саридон, Флюкомп Экстратаб) половина (50%) отечественных ЛП. Однако, их практически не применяют в педиатрической практике и нет широкого применения для взрослого контингента.

Перечень ЛП, содержащих комбинацию парацетамола и кофеина, состоит 100% из иностранных ЛП (Мигренол, Панадол экстра, Парален экстра, СолпадеинФаст, Стримол Плюс). В государственном реестре ЛС зарегистрировано 2 торговых наименования препаратов, содержащих парацетамол, кофеин, терпингидрат, фенилэфрин и аскорбиновую кислоту (Колдрекс в виде таблеток, производитель ГлаксоСмитКляйн (Великобритания); Флюколдекс форте в виде таблеток, производитель НабросФармаПвт.Лтд (Индия)). Широко применяются препараты как у детей и подростков, так и у взрослых.

ЛП, содержащие парацетамол, кофеин, фенилэфрин и фенирамин представлены двумя торговыми наименованиями (РиниколдХотМикс в виде порошка для приготовления раствора для приёма внутрь, производитель ШреяЛайфСайенсиз (Индия); Ринзасипв в виде порошка для приготовления раствора для приёма внутрь, производитель ЮникФармасьютикалЛабораториз (Индия)). Препарат применяется реже, как у детей и подростков, так и у взрослого населения.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол, кофеин, фенилэфрин и хлорфенамин (Аджиколд, Риниколд, Ринза, Ранкоф) выпускаются 4 фирмами-производителями, одна из которых – Россия (ООО СаваФарм).

Флюколдекс-Н в виде таблеток, производитель НабросФармаПвт.Лтд (Индия) – комбинация парацетамола, кофеина и хлорфенамина.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол, фенилэфрин, фенирамин и аскорбиновую кислоту (ГриппоФлю от гриппа и простуды, Звёздочка Флю, Максиколд Рино, Стопгрипан, Стопгрипан форте, ТераФлю от гриппа и простуды).

Перечень синонимов лекарственных препаратов, содержащих парацетамол, фенилэфрин, фенирамин и аскорбиновую кислоту состоит из 6 ЛП, изготавливаемых, в том числе, российскими производителями (34%). В РФ зарегистрирован один (33%) ЛП, содержащий парацетамол, фенилэфрин, фенирамин.

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол и аскорбиновую кислоту на фармацевтическом рынке России представлены 10 торговыми наименованиями (50% ЛП производится в России).

В государственном реестре ЛС [2] зарегистрировано 1 торговое наименование препарата, содержащего парацетамол и фенилэфрин (Викс Актив СимптоМакс в виде порошка для приготовления раствора для приёма внутрь, производитель ООО Парексель Интернэшнл (Россия)).

Комбинация ЛП, содержащих парацетамол, фенилэфрин и аскорбиновую кислоту на фармацевтическом рынке РФ представлена 13 ТН (23% ЛП производится в РФ).

В государственном реестре ЛС зарегистрировано 2 торговых наименования препаратов, содержащих парацетамол, фенилэфрин и хлорфенамин (АнтиФлу в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь и таблеток, суспензии для приёма внутрь, производитель Сагмел Инк (США); КолдактФлю Плюс в виде суспензии для приёма внутрь, производитель РанбаксиЛабораториз (Индия)).

Лекарственные препараты, содержащие парацетамол, фенирамин и аскорбиновую кислоту (Фервекс для детей, Фервекс, Фасторик, Флуколдин, Фебрицет).

В государственном реестре ЛС зарегистрировано 1 торговое наименование препарата, содержащего парацетамол и хлорфенамин (Флюколдекс в виде сиропа, производитель НабросФармаПвт.Лтд (Индия)).

Три торговых наименования препаратов, содержащих парацетамол, хлорфенамин и аскорбиновую кислоту (ФлюзиОЗ–Ф, Антигриппин, АнтифлуКидс в виде порошков для приготовления раствора для приёма внутрь, производители ЗАО ЗиО-Здоровье (Россия), Натур Продукт Европа (Нидерланды), Сагмел Инк (США)) зарегистрировано в государственном реестре ЛС.

Всего в Государственном реестре зарегистрировано 110 ТН препаратов парацетамола в комбинации. Из них 46 препаратов отечественного производства, а 64 – зарубежного. Доля препаратов отечественного производства – 42%, доля препаратов зарубежного производства – 58%.

Лидирующее место по производству комбинированных форм парацетамола в комбинации в РФ занимает Индия (24%), США (12%), Англия (8%). По состоянию на 2014 год перечень ЖНВЛП включал 567 лекарственных препаратов по МНН, среди которых 16% составляет продукция только отечественного производства, 37% импортного производства, 47% отечественного и импортного производства. Доля препаратов парацетамола в общем списке равна 0,17%.

Некоторая часть ассортимента подвержена государственному регулированию цен, что характеризует социальную значимость группы. Безрецептурный отпуск большого сегмента зарегистрированных НПВП способствует более широкому, самостоятельному применению лекарственных средств. В аптеках г. Смоленска монопрепараты парацетамола можно приобрести по различной цене.

В процессе работы было проанкетировано 100 жителей г. Смоленска, в том числе 50 родителей больных детей, применяющих препараты, содержащие парацетамол. Большинство конечных потребителей в областном городе Смоленске – женщины (70%) возраста 25-35 лет, подавляющее большинство проживают в городской местности (90%). Среди респондентов 46% имеют высшее образование, примерно одинаковое количество опрошенных имеют неоконченное высшее (16%) и среднее специальное (38%) образование.

Большинство опрошенных респондентов (68%) являются служащими, 32% имеют социальный статус студент. Больше половины опрошенных (52%) имеют доход семьи в месяц свыше 17 284 руб., при этом все опрошенные приобретают препараты за полную стоимость.

Согласно опросу, респонденты тратят на лекарственные препараты относительно небольшие денежные суммы. Причем суммы от 200 до 500 руб. и от 500 до 1 000 руб. на лекарственные препараты тратит примерно одинаковое количество опрошенных – 30% и 29% соответственно. Сумму свыше 1 000 руб. ни один из опрошенных на лекарственные препараты не тратит. Большинство в среднем расходует 100-200 руб. (41%). Практически все опрошенные принимают или когда-либо принимали обезболивающие и жаропонижающие препараты.

В выборе лекарственного препарата в большинстве случаев респондентам помогает определиться фармацевтический работник (30%), важным является назначение врача (30%) и реклама (40%). Также установлено, что 20% респондентов предпочитают лекарственные препараты отечественного производства, а 20% – препараты импортного производства. Для большинства (60%) это не имеет значения. Эффективность (40%), безопасность (30%) и качество (30%) – важные свойства лекарственных препаратов, отмеченные конечными потребителями. В подавляющем большинстве случаев (51%) респонденты отмечали, что совершали покупку лекарственного препарата в данной аптеке потому, что она находится близко к месту жительства.

Анкетирование фармацевтических работников проводилось с целью выяснения данных об информированности фармацевтических работников о препаратах парацетамола, об их информированности о новых препаратах данной группы на рынке лекарственных средств, а также о наличии на рынке новых торговых наименований этих лекарственных средств.

В анкетировании участвовало 30 работников аптечных учреждений г. Смоленска различной формы собственности. Установлено, что работниками «первого стола» в 100% случаев являются женщины. В 60% случаев сотрудниками «первого стола» являются фармацевты, в 40% случаев – провизоры. У 60% опрошенных имеется сертификат специалиста «фармация», в 20% – «управление и экономика фармации», в 10% – «фармацевтическая химия и фармакогнозия» и в 10% – «фармацевтическая технология». У 94% фармацевтических работников нет категории, только 6% имеют высшую категорию. Стаж работы у 30% специалистов составляет менее 5 лет, у 20% – 5-10 лет и у 50% – более 25 лет.

Респонденты достаточно хорошо знакомы с препаратами парацетамола средняя оценка знакомства у опрошенных фармацевтических работников составила 8 баллов (из 10 баллов). Опрашиваемые отметили, что НПВП реализуются в их аптечном учреждении часто (90%), 10% отметили, что эти препараты реализуются несколько раз в день. Причем, наиболее покупаемыми препаратами являются Парацетамол (50%), ТераФлю (30%) и Фервекс (20%).

В 48% случаев респонденты отметили, что пациентам в выборе препарата помогает определиться врач, а в 52% – фармацевтический работник. При этом большинству фармацевтических работников (90%) приходилось самим рекомендовать конечным потребителям препараты данной группы. Основными качествами препаратов группы анилидов, влияющих на спрос, по мнению фармацевтических работников, являются цена (50%), эффективность (20%), безопасность (20%) и качество (10%). Такие факторы как работа медицинских представителей и элементы мерчандайзинга слабо влияют на спрос препаратов данной группы.

Также были опрошены 130 родителей, имеющих детей в возрасте от 0 до 3-х лет, перенесших ОРВИ различной степени тяжести, которые получали лечение в амбулаторных условиях. Установлено, что первым препаратом, используемым для снижения температуры тела у ребенка, является парацетамол в суппозиториях (Цефекон). Данный препарат родители выбирают самостоятельно – 50%; по рекомендациям участкового врача-педиатра – 25%; по рекомендациям фармацевтического работника – 25%. Эффективность препарата отметили 70% респондентов, 30% опрошенных остались не очень довольны эффективностью препарата. Суппозитории в педиатрической практике наиболее широко применяются, однако, дозирование данной лекарственной формы имеет ряд трудностей. Побочных эффектов при применении препарата Цефекон выявлено не было.

В исследовании показана решающая роль парацетамола при применении в медицинской практике. В Российской Федерации на сегодняшний день достаточно большой арсенал препаратов, содержащих парацетамол, отпускаемых как по рецепту врача, так и без него. Вследствие наличия у парацетамола центрального действия он практически лишён таких нежелательных лекарственных реакций, как эрозивно-язвенные поражения, геморрагический синдром, бронхоспазм, токсиколитическое действие, тем не менее, препарат должен с осторожностью применяться в педиатрической практике, так как среди противопоказаний – гиперчувствительность к препарату, печёночная недостаточность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В целом, парацетамол хорошо переносится, и в настоящее время его считают одним из самых безопасных анальгетиков-антипиретиков, в том числе у детей.

## **Заключение**

Таким образом, парацетамол является синтетическим лекарственным препаратом, который относится к ненаркотическим обезболивающим средствам. Механизм его действия связан с угнетением образования в организме простагландинов – биологически активных веществ, оказывающих многостороннее воздействие на организм. Снижение количества простагландинов в

крови вызывает жаропонижающее и обезболивающее действие. Жаропонижающее действие парацетамола связано с тем, что он подавляет возбуждение простагландинами центра терморегуляции, который находится в гипоталамусе – отделе головного мозга, регулирующем работу многих систем. При снижении количества простагландинов снижается и температура тела. Обезболивающее действие парацетамола связано со снижением действия простагландинов на чувствительность нервных клеток к механическим и химическим раздражителям. Противовоспалительное действие парацетамола слабое, почти не выраженное.

Препарат выпускается различными фирмами: в таблетках (в том числе быстрорастворимых), капсулах, растворах для приема внутрь, порошках (в том числе для приготовления суспензии), ректальных суппозиториях, растворах для инъекций, в виде сиропов. У взрослых большая часть парацетамола связывается с глюкуроновой кислотой и в меньшей степени – с серной кислотой. Эти конъюгированные метаболиты не обладают биологической активностью. У недоношенных детей, новорожденных и на первом году жизни преобладает сульфатный метаболит. T<sub>1/2</sub> составляет 1-3 ч. У пациентов с циррозом печени T<sub>1/2</sub> несколько больше. Почечный клиренс парацетамола составляет 5%. Скорость всасывания препарата может замедляться при одновременном приеме препаратов, снижающих кислотность желудочного сока и адсорбентов (препаратов, осаждающих на своей поверхности различные вещества, например, активированного угля). Известно, что парацетамол более активно действует в детском возрасте, оказывая при этом меньше побочных действий. По этой причине парацетамол входит в состав многих детских жаропонижающих лекарственных форм.

На сегодняшний день парацетамол рассматривают как достаточно эффективный, недорогой, удобный в использовании безрецептурный анальгетик, обладающий превосходной переносимостью, в том числе у детей. Эти качества позволяют рассматривать парацетамол в первую очередь, как жаропонижающий препарат и для купирования умеренно выраженной боли, самого различного происхождения. Однако указанные побочные действия обязательно должны учитываться при назначении препаратов.

Препараты группы анилидов, зарегистрированные на территории Российской Федерации изготавливаются 40 фирмами–производителями в 11 странах мира. Доля России в производстве НПВП велика (70%), меньшая часть препаратов этой группы производится в других странах (30%). Препараты исследуемых групп выпускаются в различных лекарственных формах. Препараты парацетамола входят Перечень ЖНВЛП в Российской Федерации и их доля в общем списке равна 0,17%. В аптеках г. Смоленска монопрепараты парацетамола можно приобрести в различном ценовом диапазоне, доступном для различных категорий граждан. В выборе лекарственного препарата респондентам помогает определиться фармацевтический работник (30%), важное значение имеет назначение врача (30%) и реклама (40%). Респонденты достаточно хорошо знакомы с препаратами парацетамола средняя оценка знакомства у опрошенных фармацевтических работников составила 8 баллов (из 10 баллов). Как правило, препараты группы НПВП реализуются в их аптечных учреждениях города часто (90%). При этом наиболее покупаемыми препаратами являются Парацетамол (50%), ТераФлю (30%) и Фервекс (20%). Преимущественно в педиатрической практике из группы препаратов, в состав которых входит парацетамол используется Цефекон.

## Литература

1. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Крикова А.В. Гастропатия, индуцированная нестероидными противовоспалительными препаратами, и ее профилактика // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №5. – С. 69-72.
2. Государственный реестр лекарственных средств на 2014 год.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2015 г. № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 г., перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
4. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 338-339.

5. Батюшин М.М., Дмитриева О.В., Терентьев В.П. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек // Нефрология и диализ. – 2006. – Т.8, №3. – С. 239-242.
6. Котова О.В. НПВП: в поисках золотой середины – соотношение «безопасность/эффективность» // Справочник поликлинического врача. – 2013. – №1. – С. 15-18.
7. Справочник лекарств. <http://medi.ru/doc/g421525.htm>.
8. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Аникин С.Г. Комбинация напроксена и эзомепразола: обезболивающая терапия при соблюдении баланса кардиоваскулярного и желудочно-кишечного риска // Современная ревматология. – 2013. – №1. – С. 82-93.

### **Информация об авторах**

*Авдеева Татьяна Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [avdeevasmol@mail.ru](mailto:avdeevasmol@mail.ru)

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

*Иванишкина Елена Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [propedvb@smolgmu.ru](mailto:propedvb@smolgmu.ru)

*Крутикова Надежда Юрьевна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [polikped@smolgmu.ru](mailto:polikped@smolgmu.ru)

*Мякишева Татьяна Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tatyamyakisheva@yandex.ru](mailto:tatyamyakisheva@yandex.ru)

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dekped@smolgmu.ru](mailto:dekped@smolgmu.ru)

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 611.362, 611.366, 611.367, 611.37

### ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ОРГАНОВ ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

© Пархисенко Ю.А.<sup>1</sup>, Воронцов А.К.<sup>2</sup>, Калашник Р.С.<sup>1</sup>, Безалтынных А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

<sup>2</sup>ГАУЗ «Брянская городская больница №1», Россия, 241035, Брянск, ул. Камозина, 11

<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*Резюме:* в статье осуществлен поиск истоков анатомических знаний об органах гепатопанкреатобилиарной зоны, освещены этапы развития хирургической анатомии этой области с изучением вклада известных и малоизвестных анатомов и хирургов с античных времен до второй половины XX в. На рубеже III-IV вв. до н.э. Герофил Александрийский первым описал поджелудочную железу, ее расположение и железистую структуру. Первое достоверное упоминание о желчных камнях относится к 1341 г. Последующие открытия в области хирургической анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны были совершены в эпоху Возрождения. В XVII в. И. Вaley и Ф. Глиссон описали порталные триады, а добавочный панкреатический проток, названный впоследствии санториниевым, первым описал датчанин Й. Роде. В XVIII в. итальянский анатом Дж. Бианки указал на существование сфинктерного аппарата в дистальном отделе холедоха, названный позднее сфинктером Одди. В начале XIX в. британские хирурги первыми сообщили, что причиной механической желтухи могут являться рак поджелудочной железы и хронический псевдотуморозный панкреатит. Русским хирургам А.В. Мартынову и А.В. Мельникову принадлежат основополагающие работы по хирургической анатомии поджелудочной железы и печени. Следует отметить, что концепции сегментарной анатомии печени, предложенная в 1950-х гг. К. Куино, предшествовали работы К.Г. Хьортсо, Дж. Хили и П. Шроя, значительно дополнившие данные по анатомии внутривенечного билиарного дерева.

*Ключевые слова:* хирургическая анатомия, гепатопанкреатобилиарная зона, история

### HISTORY OF SURGICAL ANATOMY OF THE HEPATO-PANCREATO-BILIARY ZONE

Parhisenko Yu.A.<sup>1</sup>, Vorontsov A.K.<sup>2</sup>, Kalashnik R.S.<sup>1</sup>, Bezaltynnykh A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaja St., 10

<sup>2</sup>Bryansk City Hospital №1, Russia, 241035, Bryansk, Kamozin St., 11

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

*Summary:* a search for the origins of the anatomical knowledge of the hepato-pancreato-biliary zone was performed in this study. Also the stages of the development of this field of surgical anatomy, examining the contribution of famous and lesser-known anatomists and surgeons from ancient times until the second half of the 20th century are described in the article. Herophilus first described the pancreas, its location and glandular structure at the turn of the III-IV century BC. The first reliable mention of biliary stones refers to 1341. Subsequent discoveries in the field of surgical anatomy of the organs of the hepato-pancreato-biliary zone were committed during the Renaissance. J. Walaeus and F. Glisson described the portal triad in the 17<sup>th</sup> century. J. Rhode first described the accessory pancreatic duct, that was later called the Duct of Santorini. Italian anatomist G. Bianchi pointed to the existence of a sphincteric apparatus in the distal common bile duct department, later called the sphincter of Oddi in the 18<sup>th</sup> century. British surgeons first reported that the cause of obstructive jaundice could be pancreatic cancer and chronic pancreatitis at the beginning of the 19<sup>th</sup> century. The fundamental works on surgical anatomy of the pancreas and liver belong to Russian surgeons A.V. Martynov and A.V. Melnikov. The works of C.-H. Hjortsjo, J.E. Healey and P.C. Schroy significantly supplementing the data on anatomy of the intrahepatic biliary tree preceded the concept of segmental anatomy of the liver that was proposed in the 1950-ies by C. Kuino.

*Key words:* surgical anatomy, hepato-pancreato-biliary zone, history

## Введение

Проблемы диагностики и лечения заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны всегда привлекали хирургов, а сложность и вариативность топографии этой области побуждали анатомов изучать ее с особой тщательностью [4, 15]. Было решено провести поиск истоков анатомических знаний органов гепатопанкреатобилиарной зоны и осветить этапы развития хирургической анатомии этой области с изучением вклада известных и малоизвестных анатомов и хирургов с античных времен до второй половины XX в. Надеемся, что приведенные данные послужат следующим этапом развития хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы в историческом аспекте.

## Развитие хирургической анатомии печени

Первые достоверные сведения о медицине встречаются в бессмертных творениях Гомера, Гесиода и других древнегреческих писателей. В частности, в «Илиаде» и «Одиссее» печень именуется словом «һераг», употребляемого и в современной анатомической номенклатуре для обозначения этого органа. Кроме того, Гомер (VIII в. до н.э.) описал месторасположение печени в правом подреберье, а колотую рану печени считал смертельным ранением.

«Отец медицины» Гиппократ Косский (ок. 460-377 гг. до н.э.) в своих сочинениях указал на связь желтухи с болезнью печени, первым описал цирроз печени и считал плохим прогностическим признаком сочетание желтухи с «твердой печенью» [1].

Герофил из Халкедона, прозванный Александрийским (ок. 335-280 гг. до н.э.), изучал строение тел обезьян и умерших преступников, проводя вскрытия и секции, дав тем самым название целой науке - анатомии (от греч. *anatomein* – «рассекать»). Он впервые зафиксировал строение печени в виде рисунков в своем главном труде «Anatomica», оригинал которого был утерян вследствие уничтожения Александрийской библиотеки [25]. Исследования Эразистрата из Юлиды на острове Кеос (ок. 300-240 гг. до н.э.) дополняли и развивали данные, полученные Герофилом. После того как Эразистрат сделал наиболее полное и точное описание анатомии сосудов печени и желчных протоков и ввел в употребление термин «паренхима», он предположил, что печень выполняет кровотворную функцию. Кроме того, при патологии печени Эразистрат после лапаротомии накладывал лекарственные средства непосредственно на поверхность печени [23].

Работы анатомов Александрийской школы не дошли до наших дней в оригинале, и заслуга сохранения этих трудов принадлежит римскому естествоиспытателю Авлу Корнелию Цельсу (Aulus Cornelius Celsus, ок. 30 г. до н.э.- 40 г. н.э.), который, будучи богатым рабовладельцем, написал 8-книжный трактат «De Medicina» о заболеваниях и методах лечения рабов, взяв за основу труды Герофила и Эразистрата. В этом сочинении Цельс представил рисунки печени (подчеркивал тот факт, что печень состоит из 4-х долей) и желчного пузыря, заимствованные у александрийских анатомов, а также уделил большое внимание оперативным вмешательствам на печени с применением каленого железа [1, 3].

Вплоть до эпохи Возрождения в европейской медицине, в том числе и в анатомии, господствовала система, созданная великим римским врачом и естествоиспытателем Клавдием Галеном (Claudius Galenus, 129-201 (или 217)). Этот классик античной медицины написал более 400 работ по медицине и философии, из которых до нашего времени дошло лишь 83 произведения, несомненно принадлежащих перу Галена. Его основной труд по анатомии «De Usu Partium Corporis Humani» («О назначении частей человеческого тела») в 17 книгах, написанный в 169-175 гг. на греческом языке. Занимаясь вскрытиями преимущественно трупов различных животных, Гален впервые описал вегетативную иннервацию печени посредством блуждающего нерва, детали строения трубчатых структур печени, однако он ошибочно выделил в ней пять долей, что характерно для строения печени животных. По мнению Галена, печень поддерживает работу сердца и обладает кровотворной функцией, поэтому он называл этот орган главным в человеческом теле [23].

В средневековье представления Галена о строении органов человеческого тела стали непререкаемым канонем, доминировавшим в европейской медицинской литературе вплоть до XV в. Наравне с Галеном и Гиппократом, в университетах средневековой Европы был признан арабский врач и естествоиспытатель Абу Али Ибн Сина, известный также под латинизированным именем Авиценна (Avicenna, 980-1037). В «Каноне врачебной науки», своем главном сочинении, Авиценна, описав протоки печени, не упоминает о протоках поджелудочной железы и не делает каких-либо предположений относительно ее функций [3].

Многие последующие открытия в области анатомии и хирургии гепатопанкреатобилиарной зоны были совершены в Италии в эпоху Возрождения, затронувшую все сферы деятельности средневекового человека. Болонский анатом и философ Алессандро Акиллини (Alessandro Achillini, 1463-1512), прозванный современниками «вторым Аристотелем» и «Великим Александром», занимался изучением строения желчных протоков, первым описал серповидную (поддерживающую) связку печени («Corporis Humani Anatomia», 1521) [6, 18].

Якопо Беренгарио да Карпи (Jacopo Berengario da Carpi, 1470-1530), профессор анатомии и хирургии Болонского университета. Его книга «Anatomia Carpi», вышедшая в 1523 г. и сделавшая Беренгарио крупнейшим анатомом своего времени, содержит следующее упоминание о строении печени: «Печень состоит из 5-ти долей, иногда из 4-х или 3-х, а иногда из 2-х долей» [19].

В 1535 г. была опубликована книга испанского врача Андреса Лагуны (Andres Laguna, 1499-1559) под названием «Anatomica Methodus seu de Sectione Humani Corporis Contemplatio», в которой долевое строение печени описано следующим образом: «Очень редко печень состоит из 5-ти долей, чаще из четырех, а наиболее часто из 3-х долей» [28].

Знаменитый профессор анатомии в Падуе, Болонье и Пизе Андреас Везалий (Andreas Vesalius, наст. имя Andries van Wesel, 1514-1564), признанный впоследствии основоположником научной анатомии, в своем главном трактате «De Humani Corporis Fabrica» (1543) первым описал 2 доли печени: малую левую и большую правую доли и предположил, что разделяющая печень на доли граница проходит по серповидной связке. Везалию принадлежит первое подробное описание расположения ветвей воротной вены и печеночных вен в паренхиме печени [2, 23].

В 1627 г. был опубликован (посмертно) труд бельгийского профессора анатомии и хирургии Падуанского университета Адриана Спигелия (Adrianus Spigelius, наст. имя Adriaan van den Spigiel, 1578-1625) «De Humani Corporis Fabrica Libri decem», в котором впервые была описана хвостатая доля печени [10].

От публикации в 1628 г. сочинения выдающегося английского врача Уильяма Гарвея (William Harvey, 1578-1657) «Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных» берет начало новая медицинская наука – физиология [20], и уже в 1640 г. профессор медицины в Лейдене Йоханнес Вaley (Johannes Walaeus, наст. имя Jan de Waal, 1604-1648), основываясь на работах Гарвея, описывает порталные триады, состоящие из печеночной артерии, желчного протока и воротной вены, покрытые единой оболочкой, которая является продолжением капсулы печени [2, 4], впоследствии названной глиссоновой капсулой, по имени профессора медицины в Кембридже Фрэнсиса Глиссона (Francis Glisson, 1597-1677). Его книга «Anatomia Hepatis» (1654), считающаяся первой монографией по гепатологии, содержит наиболее полное для своего времени описание анатомии печени, в том числе описание печеночной капсулы и оболочки для печеночной артерии, воротной вены и желчного протока (глиссонова футляра). В своем сочинении Глиссон иллюстрирует сосудистую анатомию печени и строение желчевыводящих путей, основываясь на результатах исследований слепков внутрипеченочных сосудов и протоков, полученных им самим с помощью инъекирования данных анатомических образований печени. Кроме того, ему принадлежит мысль о существовании специального мышечного аппарата (сфинктера) в устье холедоха, первое описание большого дуоденального сосочка, а также Глиссон предположил, что кровь из portalной вены попадает по мелким сосудам в нижнюю полую вену, а основной функцией печени следует считать продукцию желчи. Работу Ф. Глиссона, являющуюся первым исследованием, посвященным топографии внутрипеченочных сосудов и желчных протоков, необходимо признать отправной точкой развития хирургической гепатологии [23].

Иоганн Веслинг (Johann Vesling, 1598-1649), бывший профессором анатомии и хирургии Падуанского университета во времена открытия Иоганном Вирсунгом главного панкреатического протока, первым описал в 1647 г. бифуркацию воротной вены [15].

В 1652-53 гг. шведский врач и анатом из Упсалы Улоф Рудбек-старший (Olof Johannis Rudbeck, Olaus Rudbeckius, 1630-1702) описал в печени сосуды (vasa hepatico-aquosa), отличавшиеся от млечных сосудов Азелли, и показал (независимо от Ж. Пеке), что «млечные вены» Азелли, описанные 30 годами ранее, не ведут к печени. Кроме того, Рудбек одним из первых правильно предположил функциональное значение лимфатических сосудов [10, 12]. В работах датского врача и анатома Томаса Бартолина (Thomas Bartholin, 1618-1680), опубликованных в 1650-х гг., доказывалось, что главной функцией печени является продукция желчи, но никак не образование крови из млечного сока, как считал Г. Азелли [3, 30].

Знаменитый профессор медицины Болонского университета Марчелло Мальпиги (Marcello Malpighi, 1628-1694) в своем сочинении «De Viscerum Structura Exercitation Anatomica» (1666) первым описал печень как крупную железу, утверждая, что по желчевыводящим путям от печени

осуществляется постоянный отток желчи, которая вырабатывается именно в печени, но не в желчном пузыре, как считалось ранее [16]. В этой же книге итальянский ученый предположил, что сообщение между воротной и печеночными венами осуществляется посредством капиллярных лож, а также дал более подробное описание шестиугольных долек печени, обнаруженных им в 1661 г. Уже через три года после открытия Мальпиги швейцарский врач Иоганн Вепфер (Johann Jacob Wepfer, 1620-1695) обнаружил «ацинусы» (так он назвал печеночные дольки) в ткани печени свиньи, а еще через год нидерландский анатом Фредерик Рюйш (Frederik Ruysch, 1638-1731) предположил, что открытые Мальпиги образования представляют собой соединения между воротной веной, печеночной артерией и печеночной веной [10].

О существовании порто-кавальных анастомозов в 1748 г. впервые сообщил немецкий анатом Казимир Шмидель (Kasimir Christoph Schmiedel, 1718-1791). Он выделил 4 группы сообщений между системами воротной и полых вен: в области желудка, пищевода, толстой кишки и в малом тазу [36].

Знаменитый швейцарский анатом и физиолог Альбрехт фон Галлер (Albrecht von Haller, 1707-1778) выделял в печени правую, левую, переднюю и хвостатую доли и первым описал артериальные аркады в головке поджелудочной железы (1758) [3].

В своей книге «Анатомия и физиология печени» (1833) ирландский хирург Фрэнсис Кирнан (Francis Kiernan, 1800 -1874) предложил схему строения печеночной дольки с печеночной веной в центре и расположенными по периферии шестью печеночными триадами, которые находятся в междольковых пространствах печени, названных именем Кирнана. За результаты своих исследований через три года после публикации своего труда ученый был удостоен Медали Копли, высшей награды Королевского общества Великобритании [23, 29].

В 1851-1854 гг. вышли в свет 4 тома монументального труда гениального русского хирурга и анатома Николая Ивановича Пирогова (1810 -1881) «Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, проведенных в трех направлениях через замороженное человеческое тело», перелистывая страницы которого справедливо утверждение о том, что изображения в атласе предвосхитили появление подобных изображений, полученных с помощью лучевых томографических методов исследования. Благодаря работам Н.И. Пирогова хирурги получили возможность понять взаимное расположение органов, в том числе органов брюшной полости, и оперировать, нанося минимальные травмы больному [9].

В конце XIX в. профессор анатомии в Праге Гуго Рекс (Hugo Rex, 1861-1936), используя коррозионную технику, показал, что правая и левая ветви воротной вены имеют в дальнейшем схожее деление и в итоге формируют две не связанные друг с другом доли. Это открытие позволило Рексу предположить, что граница между долями печени проходит не по серповидной связке, а через ложе желчного пузыря и вырезку нижней полой вены [33]. В 1897 г. шотландский врач и анатом Джеймс Кантли (James Cantlie, 1851-1926) с помощью инъекций красителя в воротную вену доказал, что граница между «истинными долями» печени проходит по линии от ложа желчного пузыря к надпеченочному отделу нижней полой вены [26]. Эту линию ныне называют линией Рекса-Кантли.

Крупный отечественный хирург Александр Васильевич Мельников (1889-1958) в своих работах 1922-1924 гг. первым отчетливо показал наличие изолированных зон кровообращения в печени (сегментов), границы которых не совпадали с принятым разделением органа на доли по внешним признакам, а также подтвердил существование бессосудистой зоны по линии Рекса-Кантли, по которой производят гемигепатэктомию [4, 23].

Благодаря работам шведского анатома Карла Германа Хьортсё (Carl-Herman Hjortsjo, 1914-1978), который, используя данные холангиограмм и собственноручно изготовленные коррозионные препараты, в 1951 г. предложил сегментарную модель ветвления желчных протоков, и американских анатомов и хирургов Джона Хили (John E. Healey, 1922-1989) и Пола Шроя (Paul C. Schroy, 1928-1994), двумя годами позднее выделивших в печени пять сегментов (медальный, латеральный, передний, задний и хвостатая доля), была уточнена анатомия внутripеченочного билиарного дерева и разработана концепция деления печени на сегменты, до сих пор используемая хирургами США [2].

Однако революционный переворот в представлениях о сегментарной анатомии печени связывают с именем французского хирурга и анатома Клода Куино (Claude Maurice Couinaud, 1922-2008). Свои эксперименты по изучению анатомии внутripеченочных сосудов и желчных протоков он начал в 30-летнем возрасте, и в 1952-1954 гг. были опубликованы 3 статьи Куино, в которых представил графическое изображение деления печени на 8 сегментов в соответствии с зонами кровоснабжения, желче- и лимфооттока [21].

## Развитие хирургической анатомии желчных протоков

Заслужкой великого древнегреческого мыслителя и естествоиспытателя Аристотеля (384-322 гг. до н.э.) является детальное изучение и описание внепеченочных желчных протоков. Кроме того, будучи основоположником сравнительной анатомии, Аристотель выявил отсутствие желчного пузыря у животных [8].

Согласно исследованиям Галена, желчный пузырь человека имеет два впадающих в двенадцатиперстную кишку протока: пузырный и желчный, а саму желчь ученый считал продуктом очищения крови [23]. Будучи врачом-исследователем, Гален первым идентифицировал и описал 4 вида желтухи, в том числе механическую [15]: 1) вследствие воспаления, уплотнения и сдавления общего желчного протока; 2) в критическую стадию лихорадочных состояний; 3) вследствие обструкции желчных путей; 4) при укусе ядовитого животного.

Преемницей римской культуры выступила Византийская империя, достигшая своего наивысшего могущества в середине VI в. в период правления Юстиниана I. Именно в это время один из самых известных византийских врачей Александр из Тралл (Alexander Trallianus, ок. 525- 605) впервые описал камни в желчных протоках [31]. Позднее в медицинской литературе встречается первое достоверное упоминание о желчных камнях. Профессор анатомии и хирургии из Падуи Джентиле да Фолиньо (Gentile da Foligno, между 1280 и 1290-1348) в 1341 г. обнаружил в шейке желчного пузыря большой зеленый камень при бальзамировании трупа знатной женщины [17].

Во второй половине XV в. знаменитый флорентийский врач Антонио Бенивени (Antonio Benivieni, 1443-1502) сообщил об обнаружении на вскрытии двух погибших больных, долгое время страдавших приступами печеночной колики, желчных камней и первым попытался установить связь между желчными конкрементами и клиническими проявлениями данной патологии. Свои наблюдения Бенивени обобщил в книге «De Abditis Morborum Causis» («Скрытые причины болезней»), опубликованной в 1506 г. [23]. В книге Андреаса Везалия содержится сообщение о том, что при вскрытии 2-х мужчин им были обнаружены камни в желчном пузыре, а его ученик Габриэль Фаллопий (Gabriele Falloppio, 1523-1562) в своих «Анатомических наблюдениях» (1562) описывает камни в желчном пузыре и холедохе [2, 23].

В сочинении «De Morbis Universilibus et Particularibus» (опубл. 1588) французский врач, математик и астроном Жан Фернель (Jean Fernel, 1497-1558) утверждал, что образованию камней в желчном пузыре способствует застой желчи в нем, проявляющийся клинически печеночной коликой, желтухой, потемнением мочи и калом цвета белой глины, а также отмечал, что желчные камни могут обнаруживаться в стуле больных [35]. Итальянский врач из Мантуи Марчелло Донати (Marcello Donati, Marcellus Donatus, 1538-1602) в книге «De Medica Historia Mirabili» (1588) приводит наблюдения об обнаружении желчных конкрементов в рвотных и каловых массах пациентов [24].

Выдающийся немецкий анатом и хирург Лоренц Гейстер (Lorenz Heister, 1683-1758), много сделавший для признания хирургии отраслью медицинских знаний, в 1717 г. опубликовал учебник по анатомии, в котором описал спиральную складку пузырного протока (гейстерово заслонка) [5].

В 1720 г. профессор анатомии в Виттенберге Абрагам Фатер (Abraham Vater, 1684-1751) прочитал лекцию «De novo bilis diverticulum», в которой был описан дивертикул, расположенный на дистальном конце холедоха. Таким образом, Фатер описал наиболее редкий вариант холедохоцеле (дивертикул общего желчного протока), но в своих сочинениях не упоминал о печеночно-двенадцатиперстной ампуле и большом дуоденальном сосочке, хотя в медицинской литературе эти образования носят его имя. Но на этом научные заслуги Фатера не заканчиваются: именно он первым предположил, изучив морфологию желчных камней, что конкременты образуются в желчном пузыре в результате сгущения желчи [5].

Итальянский анатом Джованни Бианки (Giovanni Bianchi, 1693-1775) в качестве доказательства идеи Ф. Глиссона о существовании мышечного аппарата на дистальном конце общего желчного протока приводит собственные наблюдения, согласно которым Бианки обнаружил «конус из твердого мяса, – так сказать, сфинктер» на нижнем конце холедоха («Historia Hepatica», 1725) [11].

Альбрехт фон Галлер в своих трудах 50-60-х гг. столетия показал, что желчные камни встречаются не только у людей, но и у лошадей, свиней и других животных, а также разделил все желчные конкременты на две группы: крупные, бледно-окрашенные и мелкие, темного цвета [3].

В книге «Локализация и причины болезней» (1761) крупнейший итальянский анатом XVIII в. Джованни Баттиста Моргани (Giovanni Battista Morgagni, 1682-1771) первым проанализировал распространение желчных конкрементов у пациентов мужского и женского пола, включая распределение по возрасту, частоте заболеваемости и эффективности проводимой терапии. Кроме того, ученый описал перегиб желчного пузыря и его удвоение [15].

В 1818 г. ирландский хирург и анатом Филипп Крамптон (Phillip Crampton, 1777-1858) первым описал сдавление желчевыводящих путей воспалительно-измененной головкой поджелудочной железы, сопровождавшееся механической желтухой. В 1825 г. врач из Эдинбурга Richard J. Martland сообщил, что рак головки поджелудочной железы может являться причиной механической желтухи, а в 1836 г. лондонский хирург J.T. Mondiere дал первое описание механической желтухи, резвившейся вследствие хронического панкреатита [30].

Будучи студентом 4-го курса медицинского факультета университета Перуджи, итальянский анатом и хирург Руджеро Одди (Ruggero Oddi, 1854-1913) опубликовал свои морфологические наблюдения о структуре сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы в 1887 г., чем обессмертил свое имя. Одди описал и изучил сфинктер, расположенный в печеночно-двенадцатиперстной ампуле, измерил его запирающие характеристики, установил, что этот мышечный аппарат управляет поступлением в двенадцатиперстную кишку желчи и панкреатического сока и препятствует попаданию кишечного содержимого в желчные и панкреатические протоки [11, 31].

Еще будучи студентом, а после при защите своей докторской диссертации в 1890 г., Жан-Франсуа Кало (Jean-François Calot, 1861-1944) описал и предложил хирургический ориентир при холецистэктомии – желчепузырно-печеночный треугольник (впоследствии назван его именем), боковыми стенками которого являются пузырный и общий печеночный протоки, а основанием – правая печеночная артерия, от которой в этом участке отходит пузырная артерия [15, 24].

### **Развитие хирургической анатомии поджелудочной железы**

В трактате Гиппократ Косского «О железах» поджелудочная железа не упоминается, но присутствуют некие «железы внутренностей, находящиеся в сальнике и поглощающие влагу из кишок» [3].

Термин «pancreas» (от греч. pan – «весь», creas – «мясо»), как писал А.В. Мартынов в своей докторской диссертации «Хирургия поджелудочной железы» (1897), впервые упоминается в трудах Аристотеля, который считал, что этот орган предназначен «для предохранения больших кровеносных сосудов от значительных повреждений при травме живота» [8].

Перечисляя анатомов эпохи Античности, исследовавших поджелудочную железу, А.В. Мартынов упоминает Евдема (IV-III вв. до н.э.), высказавшего мысль, что «поджелудочная железа выделяет в кишечник сок, предназначенный для пищеварения и похожий на слюну», однако проток этого органа Евдемом описан не был. К сожалению, сведения о жизни и трудах этого ученого весьма скудны, а под именем Евдема известны несколько анатомов, в частности, Евдем Александрийский, Евдем Родосский, Евдем Кеосский, Евдем Пергамский и Евдем Паросский. По мнению А.В. Мартынова, наиболее вероятным кандидатом является Евдем Александрийский, который мог сотрудничать с великим древнегреческим врачом и анатомом Герофилом [3, 8].

Современные панкреатологи G. Glazer и J.H.C. Ranson в своей монографии «Contentious Issues in Acute Pancreatitis» (1988) полагают, что именно Герофил первым описал поджелудочную железу, ее расположение и железистую структуру [25]. Это вполне вероятно, поскольку известно о подробном описании им отходящей от желудка кишки и названной им «двенадцатиперстной», при измерении которой Герофил должен был касаться головки поджелудочной железы.

По мнению С. Darenberg, E. Ruelle (1879), свое греческое название поджелудочная железа получила отнюдь не от Аристотеля, а от римского врача и анатома Руфа Эфесского (I-II вв. н.э.), считавшего ее «частью сальника», но сумевшего дифференцировать этот орган от брыжеечных лимфоузлов. Помимо этого, в печени ученый описывал 5 долей [22].

Кроме того, Гален дал точное описание локализации поджелудочной железы и предположил, что этот «валик» имеет защитную и поддерживающую функцию, играет роль «губки», впитывающей млечный сок, а также описал взаимоотношения поджелудочной железы с селезеночной веной, проходящей вдоль ее верхнего края [8].

Якопо Беренгарио да Карпи предполагал, что поджелудочная железа выделяет в кишечник сок, необходимый для пищеварения [19]. Первая иллюстрация, на которой была изображена поджелудочная железа (собаки), была найдена на страницах «Анатомических таблиц» профессора анатомии в Риме Бартоломео Евстахия (Bartolomeo Eustachio, 1510-1574), однако эта книга была опубликована лишь в 1714 г., почти через полтора века после кончины Евстахия [12].

Описывая поджелудочную железу, Андреас Везалий назвал ее «железистым телом, вросшим в нижнюю связку сальника» и считал, что этот орган выполняет охранительную роль «подушки» для желудка [2, 23]. Фернель (Jean Fernel, 1497-1558) поджелудочную железу в работе «De naturali

parte medicinae» (1542) называл «выгребной ямой организма» и считал, что лихорадка, сепсис и меланхолия возникают именно при поражении этого органа [35].

В 1622 г. итальянский анатом Гаспаре Азелли (Gaspares Aselli, ок. 1581-1626) обнаружил при венесекции собаки конгломерат мезентериальных лимфатических узлов (pancreas Asellii), ошибочно поддержав взгляды Галена на функцию поджелудочной железы как губки, впитывающей млечный сок для пассажа его в печень, где он превращается в кровь. Основной труд Азелли «Рассуждения о млечных сосудах, четвертом, вновь открытом виде необходимых сосудов» был опубликован в 1627 г. уже после смерти автора [10].

2 марта 1642 г., производя вскрытие тела 30-летнего преступника, немецкий анатом Иоганн Георг Вирсунг (Johann Georg Wirsung, 1589-1643), работавший прозектором в Падуанском университете, обнаружил главный панкреатический проток и место его впадения в двенадцатиперстную кишку и задокументировал свое открытие. В 1648 г. профессор анатомии и хирургии в Альтдорфе Мориц Хоффман (Moritz Hoffmann, 1622-1698), бывший свидетелем обнаружения Вирсунгом главного панкреатического протока, заявил о своих правах на это открытие. Со слов Хоффмана, в сентябре 1641 г. он обнаружил проток поджелудочной железы в теле индейки и сообщил об этом Вирсунгу, который впоследствии описал данный проток у человека [14]. Однако, историческая справедливость была восстановлена профессором хирургии и анатомии Лейденского университета Йоханнесом ван Хорном (Johannes van Horne, 1621-1670), который предложил называть главный панкреатический проток «вирсунговым» (ductus Wirsungianus) [7].

В 1656 г. английский анатом Томас Вартон (Thomas Wharton, 1614-1673) в своей книге «Аденография, или описание желез всего тела» описывает главные нервные стволы и кровеносные сосуды поджелудочной железы и называет ее «nobilissima abdominis glandula» (самая главная брюшная железа) [3, 30].

Датский врач и ботаник, работавший в Падуе, Йоханн Роде (Johannes Rhode, 1587-1659) первым обнаружил добавочный панкреатический проток при препарировании трупа женщины (1646) и мужчины (1647), что было отмечено в его сочинении «Mantissa Anatomica», опубликованном лишь в 1661 г. Нидерландский врач и анатом Ренье де Грааф (Regnier de Graaf, 1641-1673) в своем труде «Disputationum medicarum de natura et usu succi pancreatici» (1664) представил анатомическое описание поджелудочной железы человека с изображением ее протока и места его впадения в двенадцатиперстную кишку, для которого предложил термин «communis ductus pancreatici et meatus biliary». Его соотечественник, знаменитый анатом Готфрид Бидлоо (Gottfried Bidloo, 1649-1713), в своей книге «Anatomia Humani Corporis» (1685) также описал соединение главного панкреатического и общего желчного протока с формированием ампулы и большой дуоденальной сосочек [34].

Профессор анатомии Венецианского университета Джованни Санторини (Giovanni Domenico Santorini, 1681-1737) в 1724 г. опубликовал свои «Анатомические наблюдения», в которых был описан второй проток поджелудочной железы, расцененный ученым как вариант нормального анатомического строения. Помимо этого, Санторини дал первое точное описание отношений панкреатической части холедоха к главному и добавочному панкреатическим протокам [32]. Альбрехт фон Галлер первым описал артериальные аркады в головке поджелудочной железы (1758) [3].

В 1791 г. был опубликован труд немецкого анатома и хирурга Самуэля Земмеринга (Samuel Thomas von Soemmerring, 175 -1830) «О строении тела человека», где для описания поджелудочной железы использовался термин «Bauchspeiheldruse» (с нем. «большая слюнная железа»), что отражало понимание железистой природы данного органа. Стоит отметить, что предложенное название прочно укрепилось в немецкой медицинской терминологии и применяется до сих пор [30].

Благодаря работе 1803 г. немецкого анатома Фридриха Хильдебрандта (Georg Friedrich Hildebrandt, 1764-1816) существенно расширились представления о строении протоковой системы поджелудочной железы, были описаны, помимо главного и добавочного панкреатических протоков, протоки первого порядка, а в 1810 г. издал монографию «О функциях поджелудочной железы» [3].

В 1853 г. была опубликована работа чешского анатома Вацлава Трейтца (Vaclav Treitz, 1819-1872) «О новой мышце в двенадцатиперстной кишке человека», где содержались первые описания мышцы, подвешивающей двенадцатиперстную кишку, и позади поджелудочной фасции (fascia retropancreatica), покрывающей заднюю внебрюшинную поверхность поджелудочной железы - образований, названных позднее именем Трейтца [27].

В 1890-х гг. немецкий хирург Вернер Кертс (Werner Korte, 1853-1937) и русский хирург Алексей Васильевич Мартынов (1868-1934) изучали топографическую анатомию поджелудочной железы применительно к нуждам хирургического лечения заболеваний данного органа, а именно взаимоотношение поджелудочной железы с забрюшинной клетчаткой. Так, Мартынов установил экстраперитонеальное расположение хвоста железы, выявил анатомическую связь парапанкреатической клетчатки с передним паранефрием слева, корнем брыжейки поперечной ободочной кишки, ее печеночным и селезеночным изгибами, брыжейкой тонкой кишки и клетчаточными слоями позади нисходящей и восходящей частей ободочной кишки. В 1903 г. крупный русский анатом Владимир Николаевич Тонков (1872-1954), исследовав венозную систему поджелудочной железы, отметил, что панкреатические вены (вены Тонкова) характеризуются большой изменчивостью и множеством анастомозов [3, 30].

## Заключение

Прослеженный путь развития анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны во многом известен, но мы постарались собрать данные от античных времен до известных анатомов и хирургов прошлого столетия. Глубокое уважение к ученым, чьи пытливые умы стремились к изучению проблемы строения такой сложной анатомической зоны, побудило нас еще раз сделать акцент приоритетов. Именно Герофил Александрийский первым описал поджелудочную железу, ее расположение и железистую структуру. Первое достоверное упоминание о желчных камнях относится к 1341 г. и было сделано Джентиле да Фолиньо. Последующие открытия в области хирургической анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны были совершены в эпоху Возрождения такими итальянскими учеными, как А. Бенивени, А. Акиллини, Б. Евстахий. Знаменитый профессор анатомии в Падуе, Болонье и Пизе А. Везалий впервые описал две доли печени, предположил, что разделяющая печень на доли граница проходит по серповидной связке, а также подробно описал расположение ветвей воротной вены и печеночных вен в паренхиме печени. В XVII в. Й. Вaley и Ф. Глиссон описали порталные триады, состоящие из печеночной артерии, желчного протока и воротной вены, покрытые единой оболочкой, которая является продолжением капсулы печени. Добавочный панкреатический проток, названный впоследствии санториниевым, первым описал датчанин Йоханн Роде, а итальянский анатом Джованни Бианки в XVIII в. указал на существование сфинктерного аппарата в дистальном отделе холедоха, названный позднее сфинктером Одди. В начале XIX в. британские хирурги первыми сообщили, что причиной механической желтухи могут являться рак поджелудочной железы и хронический псевдотуморозный панкреатит. Русским хирургам А.В. Мартынову и А.В. Мельникову принадлежат основополагающие работы по хирургической анатомии поджелудочной железы и печени. И наконец, следует отметить, что концепции сегментарной анатомии печени, предложенная в 1950-х гг. Клодом Куино, предшествовали работы К.Г. Хьортсо, Дж. Хили и П. Шроя, значительно дополнившие данные по анатомии внутрипеченочного билиарного дерева.

Более глубокое понимание анатомо-физиологических, патофизиологических изменений органов гепатопанкреатобилиарной зоны откроет новую страницу в изучении органов данной локализации. Знание нормальной и патологической анатомии позволит создать более информативные и чувствительные методы диагностики, а также более совершенные способы как оперативного, так и консервативного лечения.

## Литература

1. Альперович Б.И. Хирургия печени. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 352 с.
2. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В. и др. Операции на печени. Руководство для хирургов. – М.: Миклош, 2003. – 157 с.
3. Губергриц Н.Б. Панкреатология: от прошлого к будущему // Новости медицины и фармации. – 2007. – №226. – С. 5-9.
4. Ермолов А.С., Чжао А.В., Чугунов А.О. История развития хирургии печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №3. – С. 8-15.
5. Итала Э. Атлас абдоминальной хирургии. В 3-х томах. Том 1. – М.: Медицинская литература, 2007. – С. 500.

6. Кутя С.А. Алессандро Акиллини и Алессандро Бенедетти – два позабытых анатома (к 500-летию со дня их смерти) // Клиническая анатомия и оперативная хирургия. – 2012. – Т.11, №4. – С. 135 - 137.
7. Кутя С.А. Жизнь и смерть Иоганна Георга Вирсунга (к 370-летию со дня открытия протока поджелудочной железы) // Клиническая анатомия и оперативная хирургия. – 2012. – Т.11, №3. – С. 119 - 121.
8. Мартынов А.В. Хирургия поджелудочной железы: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1897. – 306 с.
9. Пирогов Н.И. Иллюстрированная топографическая анатомия распилов, проведенных в трех направлениях через замороженное человеческое тело. – М.: НХЦ РАМН, 1996. – 469 с.
10. Сточик А.М., Затравкин С.Н., Сточик А.А. и др. База исторических данных по истории медицины Западной Европы XVII века. – М.: Шико, 2013. – 200 с.
11. Тальман И.М. Хирургия желчного пузыря и желчных протоков. В 2-х тт. Том 1. – Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы, 1963. – 209 с.
12. Andren-Sandberg A., Azodi O. Review of literature of clinical pancreatology. – Stockholm, 2009. – 276 p.
13. Ansorge C. Pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. – Stockholm, 2013. – 88 p.
14. Bassi C., Malleo G. The unsolved mystery of Johann Georg Wirsung and of (his?) pancreatic duct // Surgery – 2011. – N149. – P. 153-155.
15. Blumgart L.H. Surgery of Liver, Biliary Tract and Pancreas. – Philadelphia: Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2007. – 3971 p.
16. Bertoloni Meli D. Early Modern Experimentation on Live Animals // Journal of the History of Biology. – 2013. – N46. – P. 199-226.
17. Brebner I.W. Surgical conditions of the Liver, including the Gall-bladder // S.A. Medical Journal. – 1934. – V.8, N12. – P. 867-871.
18. Castiglioni A. The School of Medicine at Bologna // Ciba Symposia. – 1945. – V.7, N5-6. – P. 77-83.
19. Castiglioni A. Bologna in the Renaissance // Ciba Symposia. – 1945. – V.7, N5-6. – P. 84-90.
20. Chen T., Chen P. William Harvey as hepatologist // American Journal of Gastroenterology. – 1988. – V.83, N11. – P. 1274-1277.
21. Couinaud C. Lobes et segments hepaticques: notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale de foie // La Presse Medicale. – 1954. – N62. – P. 709-712.
22. Daremberg C., Ruelle E. Oeuvres de Rufus d'Ephese. – Paris: Bail-liere, 1879. – 157 p.
23. Dionigi R. Recent Advances in Liver Surgery. – Austin: Landes Bioscience, 2009. – 369 p.
24. Garza-Villasenor L. de la. Aspectos historicos de la anatomia quirurgica de las vias biliares y la colecistectomia // Revista de Gastroenterologia de Mexico. – 2001. – V.66, N4. – P. 210-214.
25. Glazer G. Contentious Issues in Acute Pancreatitis. In: “Acute Pancreatitis. Experimental and Clinical Aspects of Pathogenesis and Management”. Eds: Glazer G., Ranson J.H.C. – London: Bailliere Tindall, 1988. – P. 1-36.
26. Gulik T.M. van, Esschert J.W. van der. James Cantlie's early messages for hepatic surgeons: how the concept of pre-operative portal vein occlusion was defined // The Official Journal of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. – 2010. – V.12, N2. – P. 81-83.
27. Haubrich W.S. Treitz of the ligament of Treitz // Gastroenterology. – 2005. – V.128, N2. – P. 279.
28. Kousoulis A.A., Karamanou M., Androutsos G. Andres Laguna (1499-1559). A Great Medical Humanist // Acta Medica Portuguesa. – 2011. – V.24, N4. – P. 671-674.
29. Macpherson J. Removal of a portion of the liver from a human subject // London Med Gaz. – 1846. – N2. – P. 112-113.
30. Modlin I.M., Champaneria M.C., Chan A.K.C., Kidd M., Eick G.N. The history of the pancreas. In: “The Pancreas: An Investigated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery”. Eds: Beger H.G., Warsaw A.L., Buchler M.W. – Malden: Blackwell Publishing Limited, 2008. – 1024 p.
31. Owais M. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy – a comparative study. Diss. – Karnataka, 2006. – 72 p.
32. Porzionato A., Macchi V., Stecco C. et al. The Anatomical School of Padua // Anatomical Record (Hoboken). – 2012. – V.295, N6. – P. 902-916.
33. Rex H. Beitrage zur morphologie der saugerlebe // Morphologisches Jahrbuch. – 1888. – N14. – P. 517.
34. Stern C.D. A historical perspective on the discovery of the accessory duct of the pancreas, the ampulla “of Vater” and pancreas divisum // Gut. – 1986. – V.27, N2. – P. 203-212.
35. Swahn F. Aspects of interventional endoscopic treatment of common bile duct stone. – Stockholm, 2013. – 82 p.
36. Wolff H. Zur Geschichte der Leberchirurgie und Lebertransplantation // Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie. – 2005. – N1. – P. 62-68.

### **Информация об авторах**

*Пархисенко Юрий Александрович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

*Воронцов Алексей Константинович* – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ «Брянская Городская Больница №1». E-mail: ale92112855@yandex.ru

*Калашиник Роман Сергеевич* – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: rsk3589@mail.ru

*Безалтынных Александр Александрович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bezaltyna@yahoo.com

УДК 618.2-07+396.6

## ВНЕДРЕНИЕ ПРАКТИКИ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ВЫСШИХ СЛОЯХ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА XIX ВЕКА

© Мицюк Н.А., Пушкарёва Н.Л.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Институт этнологии и антропологии РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр-т, 32а

*Резюме:* цель статьи состояла в изучении внедрения практики самостоятельного грудного вскармливания в повседневную жизнь российских дворянок XIX в. - начала XX в. Основными источниками исследования выступили научно-медицинские работы указанного периода, а также женская автодокументалистика. Проведенное исследование показало, что представление о недопустимости самостоятельного грудного вскармливания женщинами высших слоев общества сохранялось вплоть до 1860-70-х гг. Под влиянием экспертного дискурса (прежде всего врачебного), пропагандирующего «сознательное материнство», положительное влияние лактации для женского организма, устойчивая социальная норма стала меняться. Женская автодокументалистика свидетельствует о том, что дворянки всё чаще стали практиковать грудное вскармливание. Медикализация повседневной жизни матери и младенца приводила к появлению новых телесных практик: особой гигиены сосков, использованию специальных диет во время кормления, применению грудных насосов, употреблению «грудодержателей» и грудных бинтов, сексуальному воздержанию во время вскармливания. В то же время отсутствие квалифицированной врачебной помощи, связанной с налаживанием лактации, способствовало тому, что дворянки не имели четкого представления о подготовке к лактации, не могли длительное время поддерживать лактацию, не выдерживали интенсивных нагрузок кормления и прибегали к услугам кормилиц.

*Ключевые слова:* история детского питания, самостоятельное грудное вскармливание, медикализация материнства, лактация, история материнства

## INTRODUCTION OF INDEPENDENT PRACTICE OF BREASTFEEDING IN THE HIGHER STRATA OF THE RUSSIAN SOCIETY IN XIX CENTURY

Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Institute of Ethnology and anthropology, Russian Academy of Sciences, Russia, 119991, Moscow, Leninsky Av., 32a

*Summary:* the aim of the study was to assess the introduction of practice of independent breastfeeding in everyday life of the Russian noblewomen of XIX century - the beginning of the XX century. Scientific and medical works, women's autodocumentary were the main sources of the study. The study showed that the idea of impossibility of independent breastfeeding for women of high society persisted up to the 1860-70th years. Under the influence of the expert discourse (primarily medical), promoting "conscious motherhood," positive influence of lactation for a female body, the steady social norm began to change. Women's autodocumentary demonstrates that noblewomen began to practice breastfeeding more often. The medicalization of everyday life of the mother and baby led to emergence of new body practices: special hygiene of nipples, the use of special diets during feeding, the use of chest pumps, the use of special devices to hold the breast and bandage chest and sexual abstention during feeding. At the same time the lack of professional medical care contributed to the fact that the noblewoman had no clear ideas about preparation for lactation, could not preserve lactation for a long time, could not withstand the difficulties of breastfeeding and finally they employed special nurses to feed the baby.

*Key words:* history of baby food, independent of breastfeeding, the medicalization of maternity, lactation, history of motherhood

## Введение

История грудного вскармливания относится к междисциплинарной области научных исследований, являясь предметом изучения истории медицины, женской истории, антропологии женского тела, социальной истории и истории повседневности [38]. В европейской и американской науке к истории грудного вскармливания на протяжении последнего полувека

обращаются не только историки и социологи, но так же антропологи, демографы, гигиенисты, специалисты по истории медицины [31-37], и лишь в отечественной историографии эта тема отражена фрагментарно в нескольких публикациях [14, 15, 19]. Цель представленной статьи состоит в том, чтобы проанализировать тенденции в развитии грудного вскармливания в высших слоях российского общества на рубеже XIX-XX вв. Представительницы привилегированного сословия российского общества (преимущественно, дворянки) не практиковали самостоятельного грудного вскармливания, привлекая кормилиц к своим новорожденным детям. Когда и почему изменилась существовавшая норма поведения, какие факторы оказали существенное влияние на трансформацию материнского поведения дворянок? К задаче исследования относится также изучение процесса медиализации материнства под влиянием развития научных знаний и превращения врачей в авторитетных экспертов, определявших характер взаимодействия между матерью и новорожденным.

## Методика

В ходе выполнения работы наиболее актуальными оказались подходы социальной истории медицины, историко-антропологический и социал-конструктивистский. Методы исследования условно можно разделить на две группы: методы работы с автобиографическими текстами (биографический метод, метод истории повседневности, метод анализа нарративных текстов), а также методы работы с научной медицинской литературой XIX в. - начала XX в. (дискурсивный анализ врачебных рекомендаций, метод кейс-стади при работе с «врачебными случаями», рассматриваемыми в медицинской литературе). Основными источниками исследования явились дореволюционные научные, научно-популярные издания по акушерству, репродуктивному здоровью и гигиене, грудному вскармливанию, «истории болезни», женские нарративы (дневники, воспоминания как опубликованные, так и извлеченные из архивных фондов), на страницах которых авторы описывали собственный опыт лактации.

## Результаты исследования и их обсуждение

Впервые на государственном уровне желание самостоятельно вскармливать собственных детей демонстрировала жена цесаревича Александра Мария Александровна в 1842 г. Однако ее муж запретил ей делать это, настаивая на привлечении кормилицы [30]. Большой переполох в высшем обществе наделало желание великой княгини Марии Павловны, жены великого князя Владимира Александровича, самой кормить новорожденного сына Александра. Поскольку кормление грудью считалось проявлением близости к миру животных и дикарей, постольку лишь самые бедные дворянки, родив дитя, обходились без кормилиц. История русских женщин доиндустриального времени пестрит историями о «грудной горячке» (мастите): перетягивание груди сразу после родов с целью остановить лактацию, нередко заканчивалось высокой температурой, а подчас и смертью.

Подобный подход сохранялся до 70-х гг. XIX в. В отношении светских дам Санкт-Петербурга исследователь городской жизни В. Михневич писал: «Когда уже ребенок явился на свет, то светская женщина, обыкновенно, совсем его не знает и шепетильно отстраняется от него до мелочей, ради соблюдения своего салонного престижа, своей свободы» [18]. Он подчеркивал: «Она никогда не станет кормить дитя своей грудью. Как можно! Это испортит изящную округленность ее бюста, истощит ее и причинит худобу» [18]. Известная русская феминистка, писательница М.К. Цебрикова в 1870 г. рассуждала о том, что для большинства «изнеженных барынь» обязанность «проснуться раза два ночью покормить ребенка» является мучительной и невыносимой. Она лишала их сил и повышала общую нервозность состояния [28].

Однако к концу XIX в. таких дам становилось все меньше. Даже в среде вполне состоятельных и именитых дворянок, графинь, княжон все чаще практиковалось самостоятельное грудное вскармливание. В частности, российская императрица Александра Федоровна (жена Николая II) после появления на свет первенца в 1895 г. (дочери Ольги) была полна намерений самостоятельно кормить грудью. Ее поведение являлось новаторским для первых леди государства. Ее муж в личном дневнике с чувством гордости за жену описал тщательность ее подготовки к предстоящему кормлению. Специально для этого Александре Федоровне в помощницы была определена кормилица с собственным сыном. Прежде чем приложить к груди новорожденную дочь Ольгу, императрица «упражнялась» кормить ребенка кормилицы. «Аликс опять провела день во второй комнате, дочка лежала с ней рядом. Была первая проба прикармливания к груди, что окончилось тем, что Аликс очень удачно стала кормить сына кормилицы, а последняя давала молоко Ольге. Пресмешно!» [7]. Опыт кормления оказался неудачным, впоследствии императрица

была вынуждена отказаться от своего намерения [13]. Известно также, что она самостоятельно кормила грудью своего пятого ребенка, долгожданного мальчика. Очевидно, что ее поведению придавалось особое значение, так как в опубликованном после рождения Алексея официальном бюллетене подчеркивалось, что императрица сама кормит грудью наследника [13].

Анализ женской автодокументалистики, женской переписки начала XX в. показывает, что дворянки уже не могли позволить себе открыто высказываться против самостоятельного грудного вскармливания, а напротив, активно защищали его. В светских и семейных беседах они нарочито подчеркивали, что женщину, лишаящую младенца материнского молока, сложно называть матерью (Центральный исторический архив Санкт-Петербурга (ЦГИА СПб). Ф. 2125. Оп. 1. Д. 36. Л. 77). Самостоятельное грудное вскармливание становилось проявлением нового (сознательного) отношения дворянок к материнским обязанностям.

Чем был вызван столь резкий поворот во взглядах матерей-дворянок? Во многом особой риторикой научной общественности, начавшей активно пропагандировать важность материнской близости к ребенку, особенно в первый год его жизни (прежде дворянки избегали общения с ними в этом возрасте). Эту идею защищали врачи, им вторили публицисты. Медицинское знание приобретало форму «экспертного знания», на которое стали ориентироваться представительницы интеллигентных слоев общества. Еще в начале 1870 г. придворный врач В.В. Дерикер указывал на то, что женщина родившая, но не кормящая самостоятельно своего ребенка, – мать наполовину [5]. Педагог М. Безобразова отмечала, что женщина, отказавшаяся от лактации, препятствует развитию в себе материнской любви (инстинкта) [2]. В общественном сознании настойчиво культивировалась мысль о священном долге каждой матери вскармливать своего ребенка. Матерей-дворянок не только призывали к самостоятельной лактации, но и стремились обучить этой новой практике. В рамках Всероссийского попечительства об охране материнства и младенчества регулярно издавались популярные брошюры, раскрывающие специфику грудного вскармливания («Как следует кормить грудного ребенка, когда у матери не хватает молока», «Как приготовить ребенка к отнятию от груди», «Как ходить за грудным ребенком и вскармливать его» и др.). Известный врач Н.В. Ястребов предлагал ввести в школьный курс предмет по детской гигиене, в рамках которого планировалось пропагандировать самостоятельное грудное вскармливание. Активное участие врачей в пропаганде материнского кормления было обусловлено объективными причинами: большой смертностью новорожденных (даже в дворянских семьях), а также участвовавшими случаями заражения кормилицами вскармливаемых ими детей.

Если в Англии под воздействием моральных увещаний «кормиличный бизнес» с середины XIX в. пошел на убыль [36], а в США к началу XX в. стал просто редкостью [37], то в России, напротив, дворянки не спешили отказываться от привилегии нанимать помощницу. В связи с этим доктора (В.Н. Жук, Е.А. Покровский, С.Ф. Воюцкий, Н.В. Ястребов) пытались вразумить женщин, приводя аргументы в пользу благотворного влияния грудного вскармливания не столько на младенца, сколько на саму мать, ее физическое и нравственное здоровье. В частности, в популярном среди дам «Женском календаре» врач указывал на то, что «...у кормящей женщины лучше совершается обратное развитие половых органов, а это уменьшает шансы обычных заболеваний матки» [22]. Грудное вскармливание, считалось, может излечить давнишние женские болезни, омолодить женский организм и даже, что было немаловажным, сильнее привязать мужа к жене. Лишь единицы из врачебного сообщества писали о естественных издержках грудного вскармливания для самой матери. Женщина-врач Е.С. Дрентельн отмечала, что частое кормление грудью приводит к «мучительным и иногда опасным заболеваниям грудных желез» [9]. Без прикрас она связывала данный телесный опыт со страданиями, болезненностью и разного рода «ненормальностями» в дальнейшей жизни женщин. В Европе дело обстояло иначе. Врачи, пропагандируя грудное вскармливание, перечисляли многочисленные доводы в пользу здоровья новорожденного, ограничиваясь описанием преимуществ для матери.

Создавая культ самостоятельного грудного вскармливания среди матерей высших сословий, доктора нападали с критикой на тех, кто пренебрегал этой практикой. Женщин обвиняли в невыполнении своей естественной обязанности, а кормилиц, поступавших к ним в услужение, называли преступницами [24]. В глазах научной (медицинской, педагогической) общественности мать, которая «уклонялась» от кормления своего дитя, превращалась в плохую мать, «бесстыжую» и даже «грешницу».

«Экспертами» была подмечена и другая, не менее важная область для критики независимого репродуктивного поведения дворянок. Теоретики отмечали безнравственность женщин, бравших кормилицу, так как они лишали чужое дитя матери и обрекали якобы его на гибель [4, 20]. Данный аргумент, ставивший в вину матерям-дворянкам потенциальную гибель безвинного дитя,

наносил серьезный удар по традиционному репродуктивному поведению женщин высшего общества.

Матери-дворянки начала XX в. под напором многочисленных врачебных аргументов выражали свою решимость отказаться от услуг кормилиц. Врачи, писатели, публицисты заявляли о прочно вошедшей в повседневную жизнь дворянской матери новой для них телесной практике. Известная писательница Н.А. Лухманова писала, выражая при этом удивление, что лично знакома со многими молодыми интеллигентными матерями, которые могли бы нанять кормилицу, но пытаются самостоятельно вскармливать собственных детей [16]. В женских дневниках этого периода фиксировалась убежденность дворянок самим кормить детей грудью. Е. Дьяконова в 20 лет записала: «Природа сама назначила женщину быть кормилицей собственного ребенка: надо кормить это существо. Женщина готова исполнить свои обязанности» [10]. Тверская дворянка в дневнике отмечала: «Здоровьем своим я очень довольна и хочу непременно сама кормить» (Государственный архив Тверской области (ГАТО). Ф. 1022. Оп. 1. Д. 30).

Эта сфера женского бытия стала настолько значимой для дворянок, что они непременно подчеркивали факт самостоятельной лактации в своих дневниковых записях. С.А. Толстая после первого удачного опыта вскармливания коротко записала в дневнике: «Начала я да и выкормила свою Таню» [26]. А.А. Знаменская упоминала: «Кормлю сама» (Российский государственный архив литературы (РГАЛИ). Ф. 142. Оп. 1. Д. 383 Л. 30). В откровенном письме к беременной родственнице дворянка советовала непременно самой кормить грудью, видя в этом прежде всего факт «величайшего наслаждения» и «самой приятной обязанности матери» (Государственный архив Смоленской области (ГАСО). Ф. 201. Оп. 1. Д. 34. Л. 11об). Об испытанном «наслаждении» писала Е. Половцова (ИРЛИ РАН (Пушкинский дом). Ф. 445. Д. 58. Л. 95). Она очень печалилась после того, как спустя месяц самостоятельного грудного вскармливания была вынуждена отказаться от этой практики из-за состояния здоровья. Свои первые впечатления от прикладывания ребенка к груди описывала В.П. Багриновская: «Вот мое дитя приникло к моей груди. Мы оба еще не умеем понять друг друга, но когда дело налаживается, блаженная исчерпывающая тишина наполняет не только душу, но все нервы, все жилы и мускулы» (РГАЛИ. Ф. 2319. Оп. 1. Д. 159. Л. 172). Дворянки могли настолько «увлечься» самостоятельным грудным вскармливанием, что попытки 6-8 месячного ребенка отказаться от сосания груди приводили матерей к серьезным нервным расстройствам. Княжна С.П. Шувалова впала в отчаяние по той причине, что ее восьмимесячный сын, которому был введен прикорм, стал реже «брать» грудь. Эта тема стала предметом ее многочисленных писем к родственникам и знакомым» (ГАСО. Ф. 108. Оп. 1. Д. 6. Л. 29). Е. Половцова, отняв ребенка от груди, жаловалась мужу: «А знаешь, больше всего чем я огорчаюсь? Тем, что Боря совсем не мой, я мучаюсь, Толя» (ИРЛИ РАН. Ф. 445. Д. 58. Л. 95). Женщины убеждали себя и окружающих в своей принадлежности к передовому разряду «истинных матерей», с радостью и трепетом практиковавших самостоятельное грудное вскармливание. Представляется, что это воспринималось если не как подвиг, то как особое достижение благородных женщин, которое выделяло их в качестве «идеальной матери» и добропорядочной супруги. В 1910-е гг. самостоятельное грудное вскармливание в дворянской среде было настолько распространенным, что перестало быть чем-то из ряда вон выходящим, превратившись в естественную часть повседневности молодой матери.

При выделении причин перехода к самостоятельному грудному вскармливанию не стоит сбрасывать со счетов экономический фактор. Процесс «оскудения дворянства», разорение помещного землевладения, разложение патриархальной семьи – объективные факторы, приводившие к тому, что интеллигентные супруги не в состоянии были отыскать достойную по цене и «качеству» кормилицу. Личная переписка дворянок демонстрирует, каких трудов стоило найти кормилицу, особенно в провинции (ГАТО. Ф. 1402. Оп. 1. Д. 8. 8л). Как столичная, так и провинциальная пресса пестрела разоблачительными заметками о нерадивости нанятых женщин. Авторы статей наперебой сообщали о том, что кормилицы в повседневной практике часто используют снотворное, нечистоплотны, могут прикладывать руку в отношении младенцев и др. Все эти факторы способствовали формированию убеждения дворянок в необходимости самостоятельного кормления грудью.

Новой телесной практикой в жизни кормящей дворянки становилась особая гигиена груди, которая включала «мытьё сосков» после каждого кормления, прикладывание примочек из миндального масла. Дабы не раздражать нежную кожу сосков, практиковалось прикладывание к ним кусочков ткани и даже скорлупы грецкого ореха [27]. Нередко кормящих матерей мучали различные заболевания груди, сопровождающиеся ее затвердением и резкой болью. Тяжелые муки вскармливания описывала С.А. Толстая. Она отмечала, что при возникновении заболеваний груди доктор прописывал ей «пластырь Виго без ртути» и «для сосков раствор ляписа (1 гр на 1 унц воды)» [26].

Состоятельные кормящие матери охотно пользовались различными изобретениями европейской промышленности, облегчавшими процесс грудного вскармливания. Обеспеченные дамы могли себе позволить новинку европейской швейной промышленности – «бюстен-галтеры» («бюстодержатели»), или, как они именовались в провинциальных газетах, – «грудодержатели» (Реклама // Смоленский вестник. 1903. №25. С.4). Прежде чем войти в повсеместное употребление, бюстгалтеры изначально рекомендовалось носить беременным и кормящим женщинам «для поддержания молочных желез» и «чтобы не испортить красоты бюста». Женские «грудодержатели» только входили в обиход, поэтому многие дамы обходились без особого нижнего белья. Кормящие матери часто использовали простые по форме и изготовлению грудные повязки из салфеток или платков. Они завязывались особым образом – так, что бы выполнять функцию поддержки молочных желез. В продаже имелся грудной бинт, который напоминал примитивный бюстгалтер. Ввиду простоты изготовления грудной повязки шить такое изделие могла любая портниха. Дабы защитить одежду от протекания, часто под нее подшивали клеенку.

Для разработки молочной железы состоятельным россиянкам стало доступно европейское изобретение – «грудной насос» для отсасывания молока. «Грудной насос» состоял из резинового шарика, стеклянной трубки, которая накладывалась на сосок, и резервуара, куда стекало молоко. В употреблении были также насосы, предполагавшие отсасывание губами.

Несмотря на критику врачей, многие дворянки по образцу крестьянских семей давали новорожденному соску. Часто этот факт объяснялся тем, что кормилицы, няньки, считавшие соску непременным атрибутом в жизни грудного ребенка, без протестов со стороны родителей приучали малыша к ее употреблению. Нередко сами дворянки, начитавшись медицинских трудов, где обосновывалась важность сосательного рефлекса для малыша, давали ему соску. В этом случае их соска отличалась от традиционной крестьянской тем, что кисею (особая материя) не набивали разной едой (сало, хлеб), а обмакивали ее в сахарную воду и часто меняли. Резиновые соски встречались не часто.

В дореволюционных инструкциях по грудному вскармливанию, в отличие от современных, указывалось на необходимость попеременного вскармливания: пока женщина кормит одной грудью, молоко поступает в другую. Кроме этого, согласно врачебным предписаниям и признаниям самих матерей, кормление происходило в большинстве случаев не по требованию, а строго по часам. В инструкциях для матерей значилось: «Научить ребенка есть в определенное время составляет первый педагогический прием мыслящей матери» [27] или «Кормить ребенка надо только в указанное время... Для ребенка крайне вредно, если его кормить не в строго определенные промежутки времени» [29]. Отучить ребенка от ночного кормления старались как можно быстрее. В женских записных книжках, очевидно по настоянию врачей, молодые матери скрупулезно записывали часы кормления детей.

Врачи рекомендовали сохранять грудное вскармливание до 8–12 месяцев, уточняя, что оно должно длиться до появления первых зубов у ребенка. Считалось, что более длительное кормление грудью приносит для матери и дитя больше вреда, чем пользы [23]. При этом в мемуаристике присутствуют указания на продолжительность грудного вскармливания от нескольких дней до 3,5 лет [1, 8]. По свидетельствам врачей (В.Н. Жук, И.К. Стрельбицкий), подавляющее большинство интеллигентных матерей не выдерживало длительных кормлений, заканчивая их к 6 месяцам. При этом ими назывались совершенно различные причины: нехватка молока, его испорченность, отказ самого ребенка брать грудь и т.д. [12].

Кормящая мать, согласно дореволюционным инструкциям врачей, должна была следовать всевозможными ограничениями во время грудного вскармливания. Врачи настоятельно рекомендовали соблюдать нравственную и физиологическую гигиену. Нравственная гигиена предписывала женщинам избегать сильных потрясений и волнительных состояний. Считалось, что гнев, испуг, возбуждение кормящей матери непременно передадутся с молоком ребенку, результатом чего может стать резкое ухудшение его самочувствия. Кормящая мать должна была придерживаться строгой диеты. Ей были противопоказаны сырые овощи и фрукты, бобовые. Существовал полнейший запрет на употребление вина, кислого, соленого, острого и т.д. [8, 21].

Медицинские запреты распространялись на интимную сферу супружеских отношений. Российские доктора, также как и европейские врачи [36], советовали женщинам воздерживаться от исполнения «супружеских прав», полагая, что половая невоздержанность приведет к порче грудного молока и чрезмерно истощит силы матери. Сексуальная сфера отношений при помощи всевозможных научных наставлений и материнских предписаний являлась областью для внешнего контроля (в данном случае государственного). Если в Средние века главным ограничителем половой активности граждан выступала церковь, то в условиях индустриального общества эту функцию на себя взяла наука в лице всезнающих «экспертов». Врачи продолжали определять рамки естественности и противоестественности, нормы и не нормы в половой жизни граждан,

вновь и вновь доказывая принцип материнской асексуальности. Сексуальные связи с кормящей матерью были причислены к разряду перверсий. В начале XX в. врачи категорично заявляли, что «половые сношения» во время кормления грудью противоестественны и даже «незаконны».

Надо отметить, что сфера интимных отношений оказалась той областью, где запросы «экспертов» явно не совпадали с интересами людей. Судя по личным документам, супруги часто нарушали предложенные морализаторами предписания. Практикующие врачи отмечали, что подавляющее большинство их пациенток, невзирая на грудное вскармливание, вело активную половую жизнь [9]. Некоторые из них в интимных беседах с подругами сетовали на то, что, несмотря на лактацию, им удавалось забеременеть. Либерально настроенные гинекологи были не столь категоричны в вопросах половой жизни супругов. Они допускали сексуальные отношения между ними, указывая на необходимость соблюдения двухчасового перерыва перед кормлением ребенка. «Не следует давать груди немедленно после события» [5], – писал известный врач В.В. Дерикер.

Самостоятельное грудное вскармливание становилось «святой обязанностью» в жизни каждой интеллигентной женщины. Принуждение к грудному вскармливанию можно отнести к одной из «политик тела» (М. Фуко), призванной контролировать женскую фертильность и сексуальность, посредством заданных извне стандартов. Дворянка лишалась привилегии быть свободной от ежечасной связи с младенцем. В сложившихся условиях женщина не могла просто так отказаться от самостоятельной лактации, она вынуждена была искать веские доводы, рациональные объяснения для поведения, осуждаемого обществом. Нам удалось установить, что именно врачи стали теми, кто предоставлял дворянкам «право» не кормить самостоятельно грудью. Врачебные показания стали не только диагнозом, а средством для манипуляции. Дворянки продолжали отказываться от самостоятельного грудного вскармливания, но при этом непременно ссылались на рекомендации врачей. Врач становился всемогущим повелителем, дававшим женщине «ключи от свободы». Многочисленные материнские дневники подтверждают тот факт, что дворянки пытались освоить самостоятельное кормление новорожденных, но по различным причинам вскоре отказывались от своего намерения.

На VIII Пироговском съезде доктор И.К. Стрельбицкий выступил с любопытным докладом, в котором очертил основные причины, по которым женщины отказываются от самостоятельного грудного вскармливания. Он исследовал матерей преимущественно из интеллигентной среды. Результаты его наблюдений оказались неожиданными. Единицы из опрошенных признавались в том, что сами не захотели налаживать лактацию без видимых на то физиологических или анатомических причин. Многие женщины обвиняли врачей и акушеров, отмечая, что именно они рекомендовали им отказаться от этой практики. Подавляющее большинство матерей приводили расплывчатые объяснения, среди которых были следующие: «молока в грудях было мало», «молоко было плохое», «ребенок не брал грудь», «надо было уходить из дому» и т.д. [12].

Женщина-врач А.А. Дернова-Ярмоленко указывала на то, что в подавляющем большинстве нежелание интеллигентных женщин связывать себя узами кормления было вызвано необходимостью большого напряжения сил, а также «постоянного сидения дома» [6]. Е.И. Конради приводила любопытный пример из жизни столичной дамы, которая пыталась самостоятельно кормить своего ребенка, не бросая при этом участия в активной светской жизни. Она продолжала ездить по театрам, салонам, посещала балы, делала визиты, в то время как грудной ребенок оставался дома на руках няnek. Дворянка установила правило: как только ребенок просыпался и требовал кормления, за ней посылали гонцов. В конечном счете подобная изобретательность не принесла удобства ни ребенку, ни матери, следствием чего стал наем кормилицы. Этот случай демонстрирует переходное состояние матери-дворянки индустриальной России. Светские дамы не желали бросать прежний образ жизни, но в то же время считали важным исполнять свой материнский долг.

Безусловно, среди причин отказа от лактации присутствовали и естественные. Надо заметить, что матерей никто не обучал тому, как правильно прикладывать новорожденного к груди. Традиционно дело обстояло так: после родов акушерка подносила новорожденного к груди матери, в дальнейшем матери оставались один на один со своей «проблемой». Многие из них просто не справлялись с этой обязанностью, толком не овладев техникой грудного вскармливания. В этом отношении показательна история Е.Н. Половцовой. После рождения первенца молодая женщина и ее муж были убеждены, что она будет самостоятельно кормить ребенка. Но подобная нагрузка показалась Е. Половцовой чрезвычайно тяжелой. Первые кормления муж описывал так: ребенка приложили к груди, он пососал, потом уснул, когда же проснулся, то мать, ссылаясь на крайнюю усталость, просила отдыха. А. Половцов зафиксировал диалог мужа и жены в собственном дневнике: «Хочешь покормить ребенка (Я)? Разве он проснулся? ... Это очень утомительно, хоть немного отдохнуть (К). Сон часа 2. Ребенок сперва покричал, потом спал» (Отдел рукописей российской национальной библиотеки (ОР РНБ. Ф. 601. № 55. Л. 18). Несмотря

на свою убежденность в исключительной пользе материнского молока, ввиду неспособности жены к подвигу кормления по старинке была взята кормилица.

Кормление часто сопровождалось болезнями груди, от непривычных нагрузок молоко вообще могло пропадать. Врачи, исследовавшие эту тенденцию, приходили к выводу, что заявление матерей-дворянок типа «молока в грудях мало» в большинстве случаев объяснялось неправильным использованием физиологических возможностей грудной железы кормящими женщинами.

Существование данной проблемы дало основание ряду врачей предположить, что у дворянок произошли определенные мутации, вызванные нежеланием нескольких поколений женщин из привилегированного сословия самостоятельно вскармливать своих детей [11]. В то же время «достаточность» или «недостаточность» молока в первые дни после родов оценивали сами женщины или акушеры, далекие от вопросов грудного вскармливания. Никаких специальных манипуляций для увеличения лактации матерями не производилось. Ситуацию, складывавшуюся вокруг грудного вскармливания, лаконично передал врач Е.Л. Скловский в диалоге с недавно родившей интеллигентной женщиной. Он писал: «Почему вы не кормите сами?» – спрашиваете вы у матери? «Да у меня было мало молока». – «Сколько же дней прошло после родов?» Вам отвечают: «5, 6 или 7» ... «А вы применяли что-либо, чтобы увеличить количество молока? Откуда вы знаете, что у вас молока мало? Почему вы не прибегли к смешанному кормлению?» – и тому подобными вопросами закидываете вы мать. Из ответов вам делается ясным, что больших попыток к продолжению кормления матерью не делалось, и, когда ребенок несколько дней кричал (быть может, вовсе не от голода, а от колик), и мать заявила, что у нее молока мало, к тому же она нервна и малокровна, акушерка после некоторых попыток, а то и без них, забинтовала ей груди и перевела ребенка на грудь кормилицы...» [25].

Одной из причин недостаточности молока была излишняя худоба дворянок, в особенности из аристократических слоев. Во многом значительная потеря веса родильницы могла быть вызвана той диетой, которую прописывали врачи и акушерки. Питание молодой матери было чрезмерно скудным, состоящим из нежирной, жидкой, кашицеобразной пищи. В связи с этим многие матери физиологически не могли самостоятельно вскармливать своих малышей. Лишь в конце XIX в. отечественные врачи стали доказывать вредные последствия такого подхода, убеждая вводить в рацион родильниц больше белковых и углеводных продуктов.

Нередко дворянки, вопреки своему желанию, вынуждены были отказываться от лактации. Существенными причинами являлись физиология женского бюста и длительность послеродового восстановления. Зачастую вследствие ношения тугих корсетов у дворянок наблюдалось такое физиологическое явление, как впалость сосков («негодные соски»), что становилось существенным препятствием на пути грудного вскармливания. В учебниках по акушерству врачам рекомендовалось непременно проводить осмотр грудных желез у беременных женщин, дабы определить возможность самостоятельного вскармливания еще до рождения дитя. «Сосок должен выступать над поверхностью грудной железы; плоские, а особенно вдавленные внутрь соски не пригодны для вскармливания ребенка» [23], – писал профессор акушерства Н.И. Побединский. В редких случаях врачи могли рекомендовать аристократкам использовать оловянные колпачки.

«Родильная горячка», маститы, трещины сосков («изъязвление сосков»), всевозможные инфекционные заболевания также приводили к отказу женщин от самостоятельного кормления. Со временем число инфекционных заболеваний, которые прежде считались запретными для кормления (например, ангина, тиф, ревматизм), сужалось. К болезням, однозначно препятствовавшим кормлению, относили туберкулез, тяжелые заболевания сердца, почек. Среди существенных причин для отказа специалисты называли чахотку, «падучую болезнь» (эпилепсию), душевные болезни.

Отказ от самостоятельного грудного вскармливания был также продиктован многочисленными родами, которые приводили к истощению женского организма. Дворянки, самостоятельно кормившие первых детей, нередко впоследствии отказывались от этого. А.А. Знаменская, ожидая восьмого ребенка, писала: «Я решила, что не буду кормить сама ожидаемого ребенка. Возьму кормилицу, так как чувствую настоятельную потребность в отдыхе» (РГАЛИ. Ф.142. Оп. 1. Д.383. Л. 50об). Мать в письме к дочери, положительно отзываясь о ее предыдущем опыте самостоятельного кормления («выкормила девочку»), отмечала, что при ее теперешнем здоровье «грешно» и «неблагодарно» даже думать о материнском вскармливании (ГАСО. Ф.201. Д.34. Л. 11об, 12). Мать советовала дочери «отдохнуть», а последующих детей вновь начать кормить самостоятельно. Таким образом, общая слабость женского организма становилась одной из существенных причин отказа от материнского кормления.

В документах личного происхождения присутствуют указания на нестандартную для сегодняшнего дня причину, по которой врачи запрещали самостоятельное грудное вскармливание, – «порчу молока». Данное понятие условное, не всегда соответствовавшее реальному положению дел. Дореволюционные врачи выделяли различные основания для установления диагноза: «плохие нервы», «истощение сил», «слабость организма» матери, а также половые отношения во время кормления и начавшиеся регулы. Подобные объяснения могли быть предъявлены вследствие низкой компетентности врачей и акушеров в вопросах грудного вскармливания. Л. Селикова в письме отмечала, что ее постродовой период отличался повышенной раздражительностью (вероятно, имела место послеродовая депрессия), и врачи рекомендовали ей отказаться от лактации («При всем этом кормить ребенка было бы для него вредно») (ГАТО. Ф.1022. Оп. 1. Д.30). М.А. Бекетова также указывала на любопытную причину отказа своей родственницы: «Она заболела от горя, плакала, томилась и должна была прекратить кормление ребенка, потому что у нее испортилось молоко» [3]. Несмотря на развитие медицинской науки, в начале XX в. даже врачи считали, что «душевные расстройства» портят молоко, в результате чего оно становится вредным для младенца. Среди называемых причин были неявные и вполне надуманные. Врач Н. Миллер считал, что существенным основанием для отказа от лактации является «отвращение ребенка к материнскому молоку» [17]. Между тем известные популяризаторы грудного вскармливания В.Н. Жук, И.К. Стрельбицкий были убеждены в том, что «плохое молоко» может быть только в том случае, если ребенок не прибавляет в весе или худеет [12]. Других «доказательств» они не приводили.

Очевидно, что в большинстве приводимых случаев дворянки пытались найти научное оправдание своему нежеланию налаживать лактацию. Е.И. Конради сравнивала ситуации, часто возникавшие в связи с решением вопроса о вскармливании ребенка, с «фарсом». По мнению известной публицистки, разделявшей феминистские взгляды, вначале мать-дворянка заявляла о страдании «малокровием» и «нервами», что она бы не против, но ей крайне вредно будет самой кормить ребенка. Ей вторил доктор, который добавлял, что мать не имеет права рисковать собой, она должна беречь силы, которые ей пригодятся для воспитания дитя. Муж соглашался со всеми доводами врача, энергично поддерживая жену. Затем он направлялся на поиски кормилицы. Современницы сообщали, что нередко беременные дамы заранее «подговаривали» своих докторов, дабы они вынесли вердикт о невозможности грудного вскармливания. Эти случаи являются прямым доказательством того, что, вопреки популярности идей самостоятельного кормления грудью, для многих дворянок этот опыт был нежеланным.

Таким образом, главными причинами отказа дворянок от самостоятельного грудного вскармливания были физиологические, анатомические проблемы и заболевания; отсутствие компетентной врачебной помощи; нежелание самой матери. Несмотря на увещевания врачей, дворянки не спешили отказываться от найма кормилицы. Данная телесная практика была чрезвычайно тяжелой даже для тех, кто относил себя к «сознательным матерям».

При отказе от материнского вскармливания врачи прописывали дворянкам особую диету, следствием которой должно было стать снижение лактации. Женщины употребляли слабительные средства (английскую и Глауберову соль) для скорейшей остановки отделения молока. Считалось также, что они способны вывести молоко из материнского тела. Традиционной практикой являлось бинтование грудей. Дворянки накладывали тугие повязки, сжимавшие грудь, что в скором времени приводило к прекращению лактации. В ходу были примочки и припарки, пропитанные вяжущим раствором. В начале века на российском рынке появились «грудные насосы» (прототипы современных молокоотсосов), которые могли существенно облегчить положение женщины, не желавшей самостоятельно вскармливать ребенка. В женских дневниках присутствуют упоминания о специальных «машинках», помогавших сцеживать молоко (ОР РНБ. Ф. 601. Оп. 1. № 57. Л. 5об).

## Заключение

Под влиянием «экспертного сообщества», прежде всего врачей, культивировавших новые идеалы поведения «сознательной матери», обосновывавших важность самостоятельного грудного вскармливания для здоровья матери и новорожденного, трансформировалось поведение матерей-дворянок. Прежде воспринимаемое в качестве девиации, с 70-х гг. XIX в. самостоятельное грудное вскармливание стало важной социальной нормой, определявшей материнскую повседневность. Следует рассматривать две стороны этого явления. С одной стороны, утверждался новый (современный) подход к вскармливанию ребенка, уходил в прошлое «кормиличный промысел». С другой стороны, этот сюжет из истории грудного вскармливания демонстрирует процесс всё большей медиализации репродуктивного здоровья женщин. Врачебные рекомендации становились основным источником, определявшим «норму» женского поведения и отклонение от

неё. Женское тело превращалось в объект врачебных манипуляций. Изучение «врачебных случаев» и женских нарративов показало, что женщины «сопротивлялись» предъявляемым запросам самостоятельного грудного вскармливания, используя «рекомендации» всё тех же врачей.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ): проект № 14-31-01217 «Субкультура материнства в дворянской среде пореформенной России: антропологический и исторический подходы»; проект №16-01-00136 «Репродуктивное поведение, родильные и акушерские практики в России XVI–XXI вв.: медико-антропологический и историко-этнологический анализ».*

## Литература

1. Башкирцева М. Дневник Марии Башкирцевой. – М.: Искусство, 2001. – 539 с.
2. Безобразова М. О материнской любви // Семейное воспитание. – 1914. – № 1. – С. 8-9.
3. Бекетова М.А. Шамотово. Семейная хроника. – Л.: Петроград, 1930. – 230 с.
4. Герасимович В.П. Кормиличный промысел и меры законодательной его регулировки // Охрана материнства и младенчества. – 1917. – № 6. – С. 469-480.
5. Дерикер В.В. Физиологическая история женщины. СПб: Тип. Гогенфельдена, – 1873. – 380 с.
6. Дернова-Ярмоленко А.А. Азбука матери. Первые уроки по уходу за ребенком. – М.: Т-во И.Д. Сытина, 1912. – 120 с.
7. Дневник императора Николая II. – Берлин: Слово, 1923. – 272 с.
8. Долгое ожидание. Письма А.Г. Тидемана и О.О. Тидемана (фон дер Бек). – Смоленск: Край Смоленский, 2012. – 182 с.
9. Дрентельн Е.С. Этюды о природе женщины и мужчины. – М.: Книгоиздательство Брейтигама в Харькове и в Москве, 1908. – 285 с.
10. Дьяконова Е.И. Дневник Елизаветы Дьяконовой. – М.: Изд. В.М. Саблина, 1912. – 254 с.
11. Жук В.Н. Мать и дитя. – СПб: Изд-во В.И. Губинского, 1906. – 1116 с.
12. Жук В.Н. Почему многие матери не кормят грудью детей? // Акушерка. – Кн. 6. – № 11-12. – С. 178-182.
13. Зимин И.В. Повседневная жизнь Российского императорского двора. Детский мир императорских резиденций. Быт монархов и их окружение. – М.: Центрполиграф, 2010. – 572 с.
14. Колганова Е. Смертельное молоко // Родина. – 2010. – № 7. – С. 146-148.
15. Колганова Е.В. Зарождение системы охраны материнства и младенчества в России в начале XX века // Вестник Московского университета. Серия 8: История. 2011. № 6. С. 37-50.
16. Лухманова Н.А. Недочеты жизни современной женщины. Влияние новейшей литературы на современную молодежь. – М.: Д.П. Ефимов, 1904. – С. 49-50.
17. Миллер Н. Женское молоко и выбор кормилиц. – М.: Изд. тип. А.А. Карцева, 1888. – 232 с.
18. Михневич В. Язвы Петербурга. Исторические этюды русской жизни. – СПб: Тип. Сущинского, 1886. – 542 с.
19. Мицок Н.А., Пушкарева Н.Л. Кормиличный промысел в России в 1850–1917 гг. // Вопросы истории. – 2016. – № 3. – С. 151-158.
20. Мичник З.О. Об естественном и искусственном вскармливании грудных детей // Охрана материнства и младенчества. – 1916. – № 2. – С. 36-50.
21. Первый женский календарь на 1902 г. / сост. П.Н. Ариян. – СПб, 1903. – С. 329
22. Первый женский календарь на 1908 г. / сост. П.Н. Ариян. – СПб: Труд, 1908. – С. 294.
23. Побединский Н.И. Краткий курс акушерства. – М.: Т-во скоропеч. А. Левенсон, 1918. – 320 с.
24. Покровский Е.А. Об уходе за малыми детьми. – М.: Посредник, 1910. – 100 с.
25. Скловский Е.Л. К вопросу о борьбе с детской смертностью. – Киев: Тип. т-ва Н.А. Гирич, 1906. – 13 с.
26. Толстая С.А. Моя жизнь // Журнальный зал. – 1998. – № 9 / <http://magazines.russ.ru/authors/t/stolstaya/> (дата обращения 05.05.2015).
27. Фишер-Дюкельман А. Женщина как домашний врач. – М.: Изд-во Аскарханова, 1903. – 556 с.
28. Цебрикова М.К. Предисловие к книге Дж. Ст. Милля «Подчиненность женщины» / <http://www.owl.ru/win/books/rw/fl.htm> (дата обращения 02.06.2015).
29. Шестакова О.А. «Капля молока» г-жи М.Н. Ольсен-Нобель. – СПб: Тип. «Т-ва Андерсона и Лойцянского», 1910. – 21 с.
30. Яковлева А.И. Воспоминания бывшей камер-юнгферы императрицы Марии Александровны // Александр Второй. Воспоминания. Дневники. – СПб.: Пушкин. фонд, 1995. – 423 с.

31. Apple R.D. Mothers and medicine: a social history of infant feeding, 1890–1950. – Madison, Wis: University of Wisconsin Press, 1987. – 280 p.
32. Badinter E. Existe el instinto maternal? Historia del amor maternal. Siglos XVII al XX. –Barcelona.: Paidós. 1991. – 211 p.
33. Baumslag N., Michels D. Milk, Money and Madness. – N-Y: Greenwood Publishing Group. 1995. – 342 p.
34. Bernice L. Hausman Mother's Milk: Breastfeeding Controversies in American Culture. – New York: Routledge. 2003. – 288 p.
35. Borsay A., Hunter B. (eds) Nursing and Midwifery in Britain since 1700. – Hampshire: Palgrave Macmillan. 2012. – 230 p.
36. Fildes V.A., Breasts, Bottles, and Babies: A History of Infant Feeding. – Edinburgh: Edinburgh University Press, 1986. – 400 p.
37. Golden J. Social History of Nursing America: from Breast to Bottle. – Cambridge: Cambridge University Press. 1996. – 234 p.
38. Schiebinger, Londa. Nature's Body. Gender in the Making of Modern Science. – Boston: Beacon Press. 1993. – 256 p.

### **Информация об авторах**

*Мицюк Наталья Александровна* – доктор исторических наук, старший преподаватель кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Mitsyuk.N@yandex.ru

*Пушкарёва Наталья Львовна* – доктор исторических наук, профессор, зав. сектором этногендерных исследований ИЭА РАН им. Н.Н. Миклухто-Маклая. E-mail: pushkarev@mail.ru.

## ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

**ВСПОМИНАЯ УЧИТЕЛЯ  
(к 95-летию со дня рождения профессора Елены Ивановны Зайцевой)****IN THE MEMORY OF THE ADVISOR  
(to 95 anniversary of birthday of professor Elena Zaytseva birthday)**

Профессор Е.И. Зайцева  
1921-2005

Елена Ивановна ушла от нас 11 лет назад. За эти годы произошло много изменений в стране, в практическом здравоохранении, в системе медицинского образования. Вспоминая профессора Е.И. Зайцеву, мы с каждым годом все больше ощущаем величие и незаурядность ее личности.

Елена Ивановна Зайцева родилась 21 мая 1921 года в г. Бирске Башкирской АССР в семье учителей. Отец, Зайцев Иван Николаевич, был преподавателем физики и математики в школе, позже получил звание заслуженного учителя, был награжден орденом В.И. Ленина. Мать, Зайцева (Сурина) Антонина Александровна, преподавала в школе русский язык и литературу. Родители с детства воспитывали в детях трудолюбие, настойчивость, готовность к любой работе, непритязательность, заботу друг о друге, уважение к знаниям и стремились дать образование (Елена Ивановна была младшей из пяти детей в семье). Педагогические склонности стали определяться еще в школьные годы, когда летом после окончания 9-го и 10-го классов, чтобы как-то помочь родителям, Елена Ивановна занималась репетиторством учеников школы для сдачи экзаменов по математике.

В 1939 году она с отличием окончила среднюю школу и поступила в Казанский медицинский институт. В годы войны приходилось не только учиться. Вечерами студенты разгружали эшелоны с прибывающими ранеными, ночью часто дежурили в госпиталях, помогали перевязывать раненых, ухаживали за ними, периодически всей группой сдавали кровь для раненых. Эти годы испытывали студенческую молодежь на прочность. Работая в госпиталях, Елена Ивановна видела много горя, боли, смерть юных солдат. Желание помочь породило стремление к более серьезному изучению медицины не только на институтских занятиях. Осенью 1942 г., в связи с болезнью, Елена Ивановна была вынуждена перевестись по месту жительства родителей в Сталинабадский (ныне Душанбинский) медицинский институт в Таджикистане, где продолжила и завершила обучение, получив диплом с отличием в 1944 году. С этого года началась её научная деятельность и преподавательская работа на кафедре факультетской терапии этого института, в ноябре 1944 г. была командирована в горные районы республики, где занималась врачебной работой до конца войны. В 1950 году, в возрасте 29 лет, защитила диссертацию на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук на тему: «Состояние поджелудочной железы у больных хронической дизентерией». Непродолжительное время работала ассистентом в Минском медицинском институте.

С 1953 года педагогическая, врачебная и научная деятельность Е.И. Зайцевой тесно связана со Смоленским медицинским институтом (ныне университетом). Вначале она работала ассистентом, затем доцентом кафедры факультетской терапии в клинике профессора П.Н. Степанова. В 1958 году, в возрасте 37 лет, Е.И. Зайцева защитила докторскую диссертацию на тему: «Течение язвенной болезни в условиях некоторых охранительных режимов» в 1-ом Ленинградском медицинском институте.

Новый этап в деятельности профессора Е.И. Зайцевой начался с 1960 года, когда она была избрана на должность заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней СГМИ (ныне СГМУ), которой руководила в течение последующих 32 лет (до 1992 г.), а в дальнейшем (до 2005 г.) работала профессором-консультантом. Главной целью было воспитание учеников: приучить их к высокой требовательности к себе, бескомпромиссности в принципиальных вопросах, порядочности, ответственности и честности в науке, привить им чувство постоянного самовоспитания. Елена Ивановна многим дала путевку в жизнь: в мир науки, педагогической деятельности и практического здравоохранения. Она учила ставить перед собой высокие цели, всегда работать на результат. При её активном участии было подготовлено большое количество врачей, работающих в разных регионах нашей страны и за рубежом.

Елена Ивановна была прекрасным педагогом, сочетая академизм с дисциплиной, и исключительно пунктуальным человеком. Никто из студентов не пропускал и не опаздывал на её лекции, хотя строгого контроля за посещением не было. Е.И. Зайцева читала лекции на 3-х факультетах (лечебном, педиатрическом и стоматологическом). Она была хорошим оратором, всегда четко и ясно излагала свои мысли. Лекции читались без конспекта, сопровождалась демонстрацией больных, слайдов. Профессор Е.И. Зайцева обращала большое внимание на подготовку молодых преподавателей, поручала чтение «пробных» лекций аспирантам 3-го года обучения с последующим обсуждением на методических совещаниях, что способствовало повышению педагогического мастерства преподавателей. Многие её ученики стали профессорами, заведующими различными кафедрами.

Е.И. Зайцева стояла у истоков компьютеризации учебного процесса, на кафедре пропедевтики внутренних болезней впервые была создана обучающая программа по порокам сердца. Важным было стремление улучшить материальную базу клиники. По инициативе профессора Е.И. Зайцевой на территории областной больницы был построен терапевтический корпус, где в настоящее время располагается кафедра. Елена Ивановна старалась оснастить клинику современной аппаратурой. После получения эндоскопических приборов на основе волоконной оптики она поручила своим молодым сотрудникам освоить методику ЭГДФС и колоноскопии. Они не только освоили эту методику, но и внедрили эндоскопическую полипэктомию. Важнейшей заслугой Е.И. Зайцевой было внедрение использования радиоспектроскопии для изучения прооксидантной и антиоксидантной систем организма, что в дальнейшем было продолжено её ученицей профессором В.Г. Подопримовой.

Под руководством профессора Е.И. Зайцевой выполнено 8 докторских и 25 кандидатских диссертаций. Она – автор более 300 научных и учебно-методических работ, 7 изобретений, 15 рационализаторских предложений, редактор 32 тематических сборников, посвященных актуальным вопросам гастроэнтерологии и терапии. Е.И. Зайцева в 1973 году организовала Смоленское научное общество гастроэнтерологов. На уровне области оно было первым в Союзе. За годы руководства кафедрой профессор Е.И. Зайцева смогла организовать гастроэнтерологическое отделение в областной больнице, подготовить для него врачей и создать эндоскопическую службу.

В течение 32 лет профессор Е.И. Зайцева была организатором научно-практических конференций с международным участием, которые проводились ежегодно в Смоленске до 2004 года, а также пленумов правления Всесоюзного научного общества гастроэнтерологов. Конференции проходили при широком участии гастроэнтерологов всех республик Советского Союза и ведущих гастроэнтерологов страны (академиком В.Х. Василенко, Ф.И. Комарова, А.С. Логинова, профессоров Г.И. Дорофеева, М.А. Виноградовой, А.Л. Гребенева, С.И. Рапопорта, З.А. Лемешко и др.). Эти конференции сыграли важную роль в развитии отечественной гастроэнтерологии. Они давали большой багаж знаний, огромный заряд бодрости и новых впечатлений. Елена Ивановна выполняла самую ответственную и трудоемкую работу по подготовке конференций, она определяла научную программу конференций, приглашала ученых из разных регионов, редактировала все присланные работы. Тематика конференций никогда не повторялась, нередко предвосхищала научные направления отечественной гастроэнтерологии, была актуальной для

практического здравоохранения. Елена Ивановна уделяла особое внимание секции, где выступали молодые ученые. Она была очень доброжелательна к начинающим свой путь в науке, задаваемые ей вопросы были всегда корректны, помогали глубже раскрыть представляемый материал, а выступающим – получить опыт в научной дискуссии. Была и культурная программа конференций, тщательно продуманная Е.И. Зайцевой, с посещением памятных мест Смоленщины, поездками за город, которые московские профессора с большой теплотой и нежностью вспоминают до сих пор.

Елена Ивановна принимала активное участие в общественной жизни города Смоленска и области. В течение 8 созывов она избиралась депутатом городского Совета, была руководителем территориальной депутатской группы, много сделала для улучшения жизни смолян и благоустройства города, была награждена правительственными наградами: орденом Трудового Красного Знамени, медалями «За доблестный труд», «За работу в тылу во время Великой Отечественной Войны», «Ветеран труда»; многими грамотами МЗ РСФСР, знаком «Отличник здравоохранения». В 1996 году за активное участие в жизни города и области профессору Е.И. Зайцевой присвоили звание «Почетный гражданин города Смоленска», а в 1997 году за научные достижения и подготовку научных кадров – звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». 4-го апреля 2001 года Ученый совет СГМА присвоил Елене Ивановне за многолетнюю и плодотворную деятельность звание «Почетный профессор СГМА». Е.И. Зайцева была председателем проблемной комиссии «Гастроэнтерология» СГМА, членом Президиума правления Международной ассоциации гастроэнтерологов, членом редакционных советов 3-х научных журналов, входивших в список ВАК.

Елена Ивановна Зайцева запомнилась коллегам и ученикам высоко эрудированным педагогом, талантливым руководителем, замечательным клиницистом и крупным ученым, занимавшим достойное место среди лучших представителей отечественной медицины. Она являлась образцом организованности и целеустремленности, удивительной работоспособности и поразительного интереса к новому. Елена Ивановна учила никогда не откладывать незавершенную работу, потому что, возвращаясь, придётся вспоминать и начинать все заново. Она всегда чувствовала большую ответственность за своих учеников. Все труды, выполненные под руководством профессора Е.И. Зайцевой, были практически безупречны. По другим критериям она жить и работать не могла. Светлая память об Учителе навсегда останется в наших сердцах! Эту память мы сохраним и передадим новым поколениям преподавателей, студентов, врачей.

Хибин Л.С., Удовикова О.И., Иванишкина Е.В.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»  
ЗА 2016 год (том 15)

№1

Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Егерь Ю.В., Кречикова О.И., Литвинов А.В., Милягин В.А., Шпунтов М.Г. Реальная практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Смоленске. – №1. – С. 54-61.

Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс. – №1. – С. 5-13.

Коган Е.Г., Елагина Е.М., Кисилёва А.Н. Сравнительный анализ анатомо-диагностических признаков листа копеечника кустарникового (*Hedysarum Fruticosum* Pall.) и копеечника альпийского (*Hedysarum Alpinum* L.). – №1. – С. 88-93.

Корнева Ю.С., Доросевич А.Е., Копьёва В.М. Морфологические аспекты ремоделирования интактных отделов сердца при организации инфаркта миокарда левого желудочка. – №1. – С. 41-46.

Кулешова Д.А, Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Бабич Е.Н. Акушерские и перинатальные исходы у первородящих женщин старше 40 лет. – №1. – С. 62-66.

Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения огнестрельных ранений магистральных сосудов конечностей гражданского населения в условия локальных военных конфликтов. – №1. – С. 35-40.

Нарезкин Д.В., Безалтынных А.А., Сергеев А.В., Шахбазян О.Г., Кузьменков А.Ю. Факторы неблагоприятного исхода при перфоративных пилоро-дуоденальных язвах. – №1. – С. 100-105.

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция. – №1. – С. 14-22.

Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Оригинальная методика пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца: результаты использования у пациентов с инфарктом миокарда. – №1. – С. 82-87.

Переверзева Е.В., Гулько А.Ю., Вабищевич Ю.Э., Вэлком М.О., Переверзев В.А. Сопоставление показателей скорости клубочковой фильтрации, определённых разными методами, у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией. – №1. – С. 23-28.

Покусаева В.Н., Амалицкий В.Ю., Сехин С.В., Рафальский В.В., Никифоровская Е.Н., Вахрушина А.С., Габор Н.В., Анощенкова Л.В., Абрамова Е.С., Никифоровский Н.К. Гипергликемия в 1 триместре беременности и риск развития гестационного сахарного диабета: пилотное исследование. – №1. – С. 94-99.

Пузырева Л.В., Брюханова Н.С., Мордык А.В., Гудинова Ж.В. Психогигиеническое сопровождение процесса лечения больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. – №1. – С. 29-34.

Родин А.В., Плешков В.Г. Интраоперационная оценка жизнеспособности кишки при острой кишечной непроходимости. – №1. – С. 75-81.

Суконко О.Г., Данилова Л.И., Шиманец С.В. Рак предстательной железы у пациентов с метаболическими нарушениями. – №1. – С. 67-74.

Сычугов Г.В., Дивисенко А.С., Шиман И.Н. Анализ структурной организации и ресурсного обеспечения патологоанатомической службы Челябинской области. – №1. – С. 47-53.

## №2

Аксенова-Сорохтей Ю.Н., Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Барановская Е.А., Климкина Е.И. Фармацевтические и юридические аспекты фальсификации лекарственных средств. – №2. – С. 102-111.

Боцман А.В., Бекезин В.В., Тарасов А.А., Туркова Л.И. Особенности встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении. – №2. – С. 22-26.

Васильева Т.С., Перегонцева Н.В. Показатели рождаемости и новые репродуктивные технологии в практике здравоохранения на муниципальном уровне. – №2. – С. 36-39.

Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Метаболические и противовоспалительные эффекты иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите у крыс. – №2. – С. 15-21.

Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г., Самусенков О.И., Осадченко И.В. Факторы риска развития заболеваний у лиц пожарной службы. – №2. – С. 126-131.

Козлова Е.Ю., Бекезин В.В., Борсуков А.В., Пересецкая О.В. Особенности функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением в зависимости от типа кровотока по данным энергетического доплерографического картирования. – №2. – С. 27-31.

Косенкова Т.В., Фёдорова Е.А., Гомбалева М.С., Овчинников Б.В. Особенности электрофизиологической активности головного мозга у детей дошкольного и юношеского возраста с наличием перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы в анамнезе. – №2. – С. 53-71.

Матвеева Е.В., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н. Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни. – №2. – С. 32-35.

Мицюк Н.А., Покусаева В.Н. Ведение беременности в дореволюционной России: от традиционных практик к медицинскому знанию. – №2. – С. 85-93.

Мякишева Т.В., Авдеева Т.В., Драгунова Н.Ю. Состояние здоровья детей-мигрантов из Украины и детей, постоянно проживающих в г. Смоленске. – №2. – С. 120-125.

Мякишева Т.В., Фролова Ю.В., Рашкевич Е.Е., Ярмолич В.В., Моисеева С.Н. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области. – №2. – С. 40-43.

Никонорова И.В., Козырев О.А. Характер липидного спектра и его влияние на вариабельность сердечного ритма у женщин с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями щитовидной железы. – №2. – С. 44-48.

Погодина М.В., Михалик Д.С., Вишневский С.Е., Николаенкова Л.И., Жуков Г.В., Семченкова М.Ю., Максименкова В.В., Кречиков В.А., Кречикова Д.Г., Базина И.Б. Клинический случай гранулематоза Вегенера в Смоленской области. – №2. – С. 49-56.

Решедько Л.А., Ваулин С.В., Алексеева М.В. Суицидальное поведение у лиц пожилого возраста, страдающих психической патологией (на примере контингента геронтопсихиатрического стационара). – №2. – С. 72-77.

Самородская И.В., Болотова Е.В., Тимофеева Ю.К., Тхитлянов Э.А. Состояние здоровья сельских жителей Республики Адыгея по результатам первого этапа диспансеризации. – №2. – С. 112-119.

Сатурская А.С. Влияние раннего применения триметазида на изменение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови у крыс с разной устойчивостью к гипоксии при моделировании диффузного кардиосклероза. – №2. – С. 57-62.

Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения. – №2. – С. 78-84.

Спичак И.В., Пасечникова М.А. Комплексный анализ и разработка направлений оптимизации информационной деятельности аптек. – №2. – С. 94-101.

Ферамузова Э.Э., Иванян А.Н., Киракосян Л.С., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б. Костный метаболизм и овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников. – №2. – С. 43-49.

Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Вислобоков А.И. Экспериментальное исследование нового анксиолитика транквиридина. – №2. – С. 5-14.

Николай Елизарович Воробьев – первый нейрохирург Смоленщины. – №2. – С. 132-133.

### №3

Алибегов Р.А., Мелконян С.С. Малоинвазивные доступы в герниопластике неосложненных пупочных грыж. – №3. – С. 46-51.

Бирюкова М.А., Николаев А.И., Адамов П.Г., Петрова Е.В., Нестерова М.М. Изучение воздействия различных абразивных факторов на микрорельеф поверхности светоотверждаемых композитных материалов. – №3. – С. 115-122.

Боженков К.А., Густоварова Т.А., Виноградов В.Л., Иванян А.Н., Федоров Г.Н. Эпидуральная аналгезия при вагинальных родах у женщин с рубцом на матке и ее влияние на динамику содержания в сыворотке крови субстанции P и вазоактивного интестинального пептида. – №3. – С. 66-71.

Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В., Аксенова С.А., Слабкая В.В., Волкова Е.В., Битюцкая В.В. Динамика течения хронической спонтанной крапивницы у больных с атопическими и другими коморбидными заболеваниями. – №3. – С. 52-56.

Городков А.В., Самохова Н.А., Атрощенко А.М., Булхов Н.А. Оценка состояния экосреды рекреационных территорий крупного города по фактору шума. – №3. – С. 109-114.

Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Бабич Е.Н., Крюковский А.С. Нарушение функции эндотелия сосудов у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. – №3. – С. 93-100.

Козлов Д.В., Молчанов В.В. Вегетирующий фолликулярный дискератоз (дискератома бородавчатая). – №3. – С. 62-65.

Крутикова Н.Ю., Сосин Д.В. Кафедра поликлинической педиатрии СГМУ – прошлое и настоящее. – №3. – С. 132-11.

Меренков В.Г., Юлин В.С. Исследование аномалий развития крестца. – №3. – С. 12-16.

Николаева Е.А., Гинали Н.В., Николаев А.И., Адамов П.Г., Галанова Т.А., Данилова Д.А. Лабораторное исследование температурных процессов при obturации корневых каналов зубов методом вертикальной компакции гуттаперчи. – №3. – С. 78-85.

Николаева Е.А., Гинали Н.В., Николаев А.И., Гусева С.В., Перлина Ж.В., Галанова Т.А. Лабораторное исследование качества заполнения корневых каналов зубов при применении различных методик obturации. – №3. – С. 86-92.

Осмоловский А.Н. Острые брадиаритмии, осложняющие течение инфаркта миокарда, и возможности их прогнозирования. – №3. – С. 31-38.

Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции. – №3. – С. 101-108.

Соколов Н.С., Отвагин И.В. Подходы к этиологической диагностике острого тонзиллофарингита в практике врача-оториноларинголога. – №3. – С. 57-61.

Солошенко В.В. Экспериментальное исследование раневого процесса в ожоговой ране при комбинированной травме. – №3. – С. 39-45.

Сосин Д.В. 50 лет педиатрическому факультету Смоленского государственного медицинского университета. – №3. – С. 128-131.

Торшина И.Е., Воробьева П.И. Анализ эпидемической ситуации и оценка степени риска по инфекциям, передаваемым половым путем среди детей и подростков в Смоленской области. – №3. – С. 123-127.

Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудолодова Ю.И. Антитромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. – №3. – С. 24-30.

Шейбак В.М., Николаева И.В., Островская О.Б., Смирнов В.Ю., Горшкова Д.А. Аминокислотный состав микробно-тканевого комплекса тонкого кишечника крыс при энтеральном введении смесей аминокислот. – №3. – С. 5-11.

Шкитин С.О., Березников А.В., Шкитин В.А., Лебедева А.М., Онуфрийчук Ю.О., Алибуттаева М.А. Экспертная оценка случаев оказания медицинской помощи с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. – №3. – С. 17-23.

Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Степина Т.Г., Абрамова Е.С. Клиническое значение остазы как специфического маркера формирования костной ткани и взаимосвязь его с сывороточным цинком у детей. – №3. – С. 72-77.

#### №4

Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Иванишкина Е.В., Крутикова Н.Ю., Мякишева Т.В., Сосин Д.В. Рынок лекарственных препаратов группы анилидов и их применение в практической медицине. – №4. – С. 165-171.

Агафонов К.И., Трясунова М.А., Маслова Н.Н. Анализ летальности больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Смоленской области за 2015-2016 гг. – №4. – С. 33-37.

Алимова И.Л., Каландия М.Р., Стунжас О.С., Горбатюк И.Б. Анализ динамики рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012-2015 гг. в Смоленской области. – №4. – С. 51-57.

Баженов С.М., Дубенская Л.И., Парменова Л.П., Сурменев Д.В. Особенности фовеолярной (микроанатомической) поверхности слизистой оболочки желудка детей и подростков с функциональной диспепсией. – №4. – С. 120-125.

Васильева Л.В., Лахин Д.И. Опыт применения ризендроновой кислоты у пациентов с остеопорозом и метаболическим синдромом. – №4. – С. 115-119.

Войтенкова О.В., Легонькова Т. И., Степина Т. Г., Прохорова Г.М., Штыкова О.Н. Факторы риска развития поражений пищеварительной системы у детей, страдающих бронхиальной астмой. – №4. – С. 43-50.

Гирев Е.А., Заривчацкий М.Ф., Гуляева И.Л., Орлов О.А. Новый инструментальный метод создания операционного доступа в хирургии органов малого таза. – №4. – С. 77-83.

Гнеушев И.М., Новиков В.Е., Катунина Н.П. Антигипоксический эффект производных никотиновой кислоты в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гемической гипоксии. – №4. – С. 18-22.

Зуй В.С., Соловьев В.И., Семкина Е.Н., Гришина К.В. Диагностика и лечение больных раком почки в Смоленской области (2008-2010 гг.). – №4. – С. 84-88.

Зуй В.С., Соловьев В.И., Семкина Е.Н., Гришина К.В. Уровень диагностики и результаты лечения рака легких в Смоленской области (2004-2014 гг.). – №4. – С. 89-94.

Казушик В.Л., Карман А.Д. Эдемометрия – новый метод изучения микроциркуляции. – №4. – С. 102-108.

Карман А.Д., Казушик В.Л. Интегральные показатели микроциркуляторной среды. – №4. – С. 109-114.

Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В. Некоторые аспекты состояния здоровья детей в возрасте одного года при задержке роста плода. – №4. – С. 23-32.

Круглов В.Н., Рубаненко А.О. Роль комбинаций генов в прогнозе осложнений после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда. – №4. – С. 95-101.

Мицок Н.А., Пушкарёва Н.Л. Внедрение практики самостоятельного грудного вскармливания в высших слоях российского общества XIX века. – №4. – С. 182-191.

Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., Безалтынных А.А. История развития хирургической анатомии органов гепатопанкреатобилиарной зоны. – №4. – С. 158-167.

Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Калашник Р.С., Безалтынных А.А. Применение препарата «Полигемостат» для обеспечения гемостаза при спонтанном разрыве кавернозной гемангиомы печени (клиническое наблюдение). – №4. – С. 72-76.

Привольнев В.В., Родин А.В. Перспективы применения пробиотиков для снижения риска послеоперационных осложнений. – №4. – С. 142-149.

Пунин А.А., Гусева И.И., Короткова Е.А., Пунин Д.А., Гуляева С.А., Пикалова О.С., Хоруженко О.М., Стрелков А.Н., Сахаритова Е.А. Выявление туберкулеза среди больных общесоматического стационара. – №4. – С. 58-63.

Северова Е.А., Охапкин А.С., Даутова М.А., Реутова Е.В. Алекситимия как феномен, объединяющий некоторые аспекты психической и психосоматической патологий. – №4. – С. 126-133.

Северова Е.А., Охапкин А.С., Даутова М.А., Реутова Е.В., Соколов Н.В. Возможности изучения социального интеллекта у пациентов психиатрического стационара. – №4. – С. 134-141.

Тещенков А.В., Шумилов П.В., Мякишева Т.В., Авдеева Т.Г. Возникновение и течение латентной туберкулезной инфекции у детей с ревматоидным артритом. – №4. – С. 64-71.

Уласень Т.В., Бобров А.Е. Детская депривация и формирование аномалий психического развития: состояние проблемы. – №4. – С. 150-164.

Хибин Л.С., Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Вспоминая учителя. К 95-летию со дня рождения профессора Елены Ивановны Зайцевой. – №4. – С. 192-194.

Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Новые данные о структуре и функциях ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса для понимания действия конвульсантов и антиконвульсантов. – №4. – С. 5-17.

Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Новикова О.Б. Конституциональные особенности детей и подростков с бронхиальной астмой. – №4. – С. 38-42.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

### Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

### Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (500-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов. Ключевые слова – от 5 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускаются*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

*Резюме:* В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

*Ключевые слова:* артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

*Summary:* It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

*Key words:* arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (заключение)

Литература

## Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Название литературных источников приводится без сокращений.

*Пример для статьи в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

*Пример для статьи в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

*Пример для монографии:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

*Пример для материалов конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С.87-89.

*Пример для патента:*

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение № 2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24.

*Пример для интернет-публикации:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.asp?nomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи устанавливаются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

huroxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru

## ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»  
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.