

---

## СОДЕРЖАНИЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

|  |    |
|--|----|
| Злоказова М. В., Маринчева Л. П.<br>Социально-психологические предпосылки возникновения соматоформной вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы .....  | 3  |
| Иллек Я. Ю., Муратова Н. Г., Короткова Е. И., Полякова О. А.<br>Влияние магнитоинфракрасной лазерной терапии на клинические показатели и функцию внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой.....   | 6  |
| Иллек Я. Ю., Разин М. П., Ваганова Е. А.<br>Состояние иммунологической реактивности у детей с острым пиелонефритом в разные периоды заболевания.....   | 8  |
| Кисличко А. Г., Рамазанова М. С.<br>Лечение метастатического рака молочной железы с использованием кселоды.....  | 11 |
| Мазин П. В.<br>Теория андротипов: основные положения.....  | 15 |
| Рамазанова С. М., Галанина А. В., Иллек Я. Ю.<br>Эффективность комбинированного использования полиоксидония и магнитоинфракрасного излучения в комплексном лечении детей с атопическим дерматитом..... | 20 |
| Сапожникова И. Е., Тарловская Е. И., Тарловский А. К., Соболев А. А.<br>Ремоделирование сердца у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и гипертонической болезнью.....                                  | 24 |
| Хвостова О. И.<br>К вопросу коррекции экстернального пищевого поведения.....   | 29 |

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

|   |    |
|---|----|
| Вотинцев А. А.<br>Способ прогнозирования серозного рака яичников.....   | 33 |
| Зайцев В. Б., Мартусевич А. К., Окатьева Н. В.<br>Комплексная характеристика вятского близнецового феномена. Сообщение 2.<br>Экологические факторы в детерминации многоплодной беременности.....  | 37 |
| Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К.<br>Биотехнология кристаллогенеза жидкостей организма (экспериментальная кристаллография).....   | 44 |
| Новичков Е. В.<br>Способ прогнозирования продолжительности жизни больных серозной карциномой яичника в климактерическом периоде и постменопаузе.....  | 52 |
| Новичков Е. В., Вотинцев А. А.<br>Способ прогнозирования продолжительности жизни больных серозной карциномой яичника детородного возраста.....  | 55 |
| Сазанова М. Л., Циркин В. И., Дворянский С. А., Хлыбова С. В., Березина Г. П.<br>Влияние сыворотки пуповинной крови новорожденных на сократительную активность и $\alpha$ -адренореактивность гладких мышц артерий и вены пуповины человека.....                                  | 59 |
| Сизова Е. Н., Циркин В. И., Дворянский С. А.<br>Изменение $\beta$ -адренореактивности миометрия крысы после 20-минутного воздействия на него различных разведений сыворотки крови человека как источника эндогенных модуляторов $\beta$ -адренореактивности прямого действия..... | 65 |

### ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

|   |    |
|---|----|
| Розуван А. А.<br>Анализ заболеваемости работников Кирово-Чепецкого химического комбината..... | 71 |
|---|----|

|  |    |
|--|----|
| Розуван А. А.<br>Анализ организации и качества медицинской помощи на основе анкетирования работников<br>Кирово-Чепецкого химического комбината.....                                  | 74 |
| Старкова Е. В., Куковякин С. А.<br>Психоневрологическое отделение эвакогоспиталя №1322.....  | 77 |
| Трушков В. Ф.<br>Оценка биологического эффекта химических веществ при комбинированном,<br>комплексном, сочетанном влиянии на организм.....   | 80 |
| Трушков В. Ф.<br>Сравнительный анализ данных острой токсичности и результатов хронического<br>воздействия веществ в условиях электротехнических производств.....                     | 84 |
| Шешунов И. В., Агалаков В. И.<br>Пациент и врач о качестве и технической оснащенности медицинской помощи<br>в отделении абдоминальной хирургии крупной многопрофильной больницы..... | 87 |
| <b>СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ</b>  |    |
| Шейнкман М. В.<br>Редкий случай инвагинации кишечника.....   |    |

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

### Доцент М. В. Злоказова, Л. П. Маринчева СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕ- НИЯ СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ

Кировская государственная медицинская академия

Соматоформные вегетативные дисфункции (СВД ССС), относимые согласно МКБ-10 к рубрике F 45, являются широко распространенной среди детей и подростков психосоматической патологией (1,2,3,4,5,6). Частота их выявления составляет от 40 до 68 % от общего числа детей, обратившихся за помощью к педиатру (1,5). Надо отметить, что до сих пор в изучении данной группы расстройств преобладал преимущественно клинический подход, в то время как медико-социальные аспекты проблемы оставались недостаточно разработанными. В научной литературе редко рассматривалась взаимосвязь СВД ССС с особенностями микросоциальной среды (стиль воспитания ребенка, материальное положение семьи и жилищные условия, социальный статус родителей).

В составе основной группы нами было обследовано 117 подростков 14-16 лет с СВД ССС, находившихся на лечении в Детской городской клинической больнице г. Кирова. Средняя длительность заболевания – 6 месяцев. Поступили в стационар по поводу данного расстройства впервые – 81 (69,2%) человек, повторно – 36 (30,8%)

человек. Контрольная группа включала 105 детей с первой группой здоровья в возрасте 14-16 лет (ученики школ № 16, 57, 58).

Значимость микросоциальных, а в частности семейных факторов (стиль воспитания, особенности взаимодействия в семье) для возникновения и развития психосоматических расстройств подчеркивалась Эйдемиллером Э.Г., Юстицкисом В. (1999), Холмогоровой А.Б., Воликовой С.В. (2000). В нашем исследовании неконструктивный стиль семейного воспитания в основной группе был выявлен в 56,4% семей подростков, в контрольной группе – в 20% ( $p \leq 0,01$ ); нарушения в системе детско-родительских отношений – в 67,5% и 24,8% случаев соответственно ( $p \leq 0,01$ ).

Потворствующая гиперпротекция отмечена у 29,1% пациентов в основной и у 2,9% – в контрольной группе ( $p \leq 0,01$ ); доминирующая гиперпротекция – у 17,1% подростков из основной и у 5,7% человек из контрольной группы ( $p \leq 0,01$ ); воспитание по типу повышенной моральной ответственности было отмечено у 7,7% человек из основной группы ( $p \leq 0,01$ ), тогда как в контрольной отсутствовало.

В неполных семьях воспитывались 37,6% детей из основной группы и 12,4% - из контрольной группы ( $p \leq 0,01$ ); развод родителей пережили 34,2% обследуемых с СВД ССС и 12,4% здоровых детей ( $p \leq 0,01$ ); скандалы в семьях отмечались у 21,4% и 4,5% соответственно ( $p \leq 0,01$ ); злоупотребление алкоголем у одного из родителей было выявлено в 13,7% случаях в основной группе и в 4,8% – в контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ). Семейные факторы риска (диаграмма 1) часто выступали как психотравмирующие или способствовали закреплению дезадаптивных стереотипов реагирования.

### Наличие неблагоприятных семейных факторов

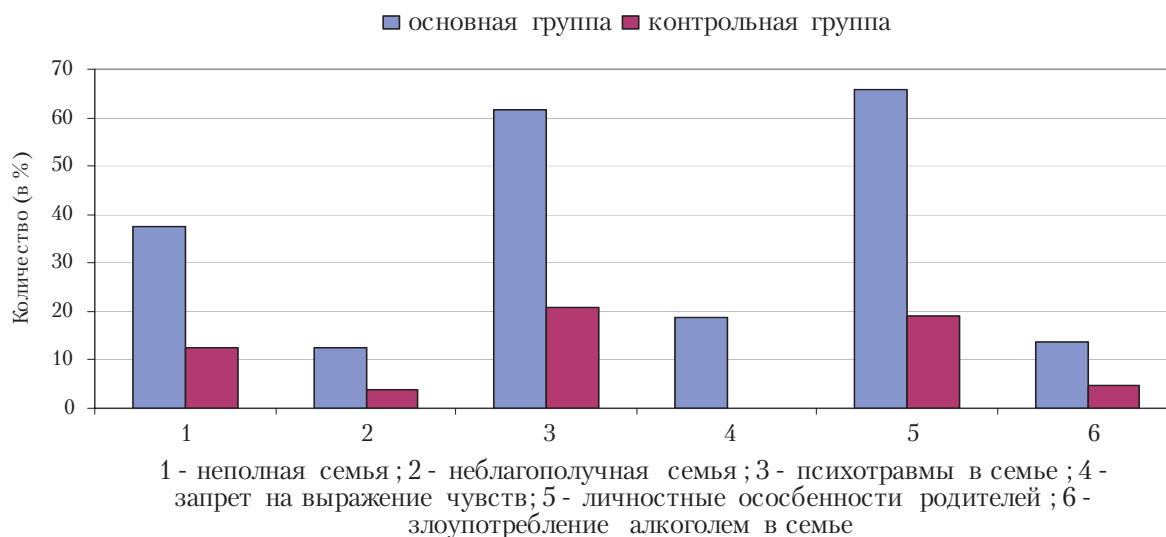


Рис. 1.

Наличие психотравмирующих ситуаций, способствовавших дестабилизации эмоционального состояния, было выявлено у 64,9% пациентов с СВД ССС, что достоверно выше ( $p \leq 0,01$ ) показателей в контрольной группе – 18,1% человек, при этом наиболее выраженные различия между группами отмечены по частоте выявления хронических психотравмирующих ситуаций: в 58,1% и в 9,5% соответственно ( $p \leq 0,01$ ). Из психотравмирующих ситуаций преобладали (диаграмма 2): школьные

проблемы – у 13,7% детей с соматоформными расстройствами ( $p \leq 0,01$ ), частые конфликты в семьях – у 46,2% пациентов ( $p \leq 0,01$ ), развод родителей – у 34,2% ( $p \leq 0,01$ ), расставание с родителями (родители проживают в другом городе) – у 2,6% ( $p \leq 0,01$ ); смерть значимых близких пережили 5,1% подростков ( $p > 0,05$ ). В группе здоровых подростков психологическая травма была связана со школьной ситуацией у 2,9% человек, с конфликтами в семьях – у 4,5%, с разводами родителей – в 6,7% случаях.

### Психотравмирующие факторы в анамнезе жизни детей

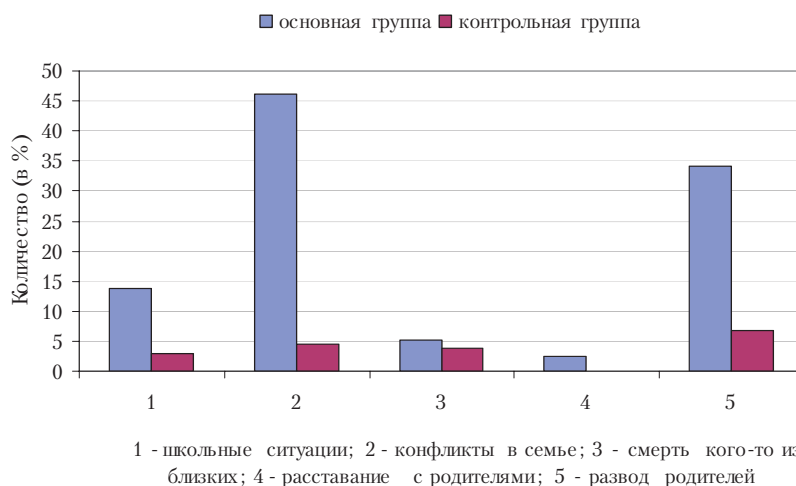


Рис. 2.

Материальное положение семей пациентов из основной группы в 1,7% случаях было неблагоприятным (значительно ниже установленного прожиточного минимума), в 33,3% – относительно удовлетворительным (на уровне показателей прожиточного минимума), в 64,9% – вполне благополучным. В контрольной группе в 80,9% случаях материальное положение семьи оценивалось как вполне благополучное и в 19,1% случаях – как относительно удовлетворительное. Таким образом, в основной группе по сравнению с контрольной материальное положение было достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ).

Отцы детей из основной группы достоверно реже ( $p \leq 0,05$ ), чем в контрольной были заняты в сфере бизнеса (4,3% и 7,6% соответственно), что объясняет более низкий материальный статус данной категории семей. Достоверно большее ( $p \leq 0,05$ ) количество отцов подростков с СВД ССС были участниками или инвалидами локальных войн (3,4% из основной и 0,95% - из контрольной), что могло служить источником дополнительных переживаний для детей. Матери детей из основной группы достоверно чаще ( $p \leq 0,05$ ), чем в контрольной (6% и 3% соответственно), не работали и занимались домашним хозяйством.

Таблица 1

### Жилищные и материальные условия в семьях подростков из основной и контрольной групп

| Материальные и жилищные факторы                   | Основная группа n=117 | Контрольная группа n=105 | Достоверность |
|---|-----------------------|--------------------------|---------------|
| Благополучные жилищные условия                    | 77,7 %                | 75,2%                    | $p \geq 0,05$ |
| Неблагоприятные жилищные условия                  | 10,3%                 | 4,5%                     | $p \geq 0,05$ |
| Материальное положение благоприятное              | 64,9%**               | 80,9%                    | $p \leq 0,01$ |
| Материальное положение относительно благоприятное | 33,3%*                | 19,1%                    | $p \leq 0,05$ |
| Неблагополучное материальное положение            | 1,7%                  | 0                        | $p \geq 0,05$ |

Примечание: \* - обозначены достоверные различия ( $p \leq 0,05$ ), \*\* - обозначены достоверные различия ( $p \leq 0,01$ )

У 35% подростков с СВД ССС были выявлены расстройства социальной адаптации, которые проявлялись в нарастающей тревоге в школьных ситуациях (перед контрольными работами, экзаменами) и в нарушении взаимоотношений со сверстниками; в группе здоровых подростков эти нарушения были отмечены лишь у 5,7% обследованных ( $p \leq 0,01$ ). Достоверных различий в показателях качества усвоения программы (в уровне успеваемости) между группами подростков не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

В комплексной оценке клинико-психологических особенностей подростков с СВД ССС нами

выявлено наличие прямых корреляций между повышением реактивной тревожности и показателями депрессии (0,409), личностной тревожности (0,496), алекситимии (0,282), а также показателями акцентуаций по астеноневротическому (0,189) и сенситивному (0,183) типу и наличием неконструктивных стилей воспитания (0,266). Были выявлены значимые корреляции депрессии с наличием неконструктивных стилей воспитания (0,239), в частности – с проявлениями потакающей гиперпротекции (0,187), а также – с проживанием ребенка в неполной семье (0,204) и наличием источников психологической травмы в семье (0,229).

Таблица 2

Социальный статус родителей исследуемых подростков

| Показатели                                    | Основная группа<br>n=117 | Контрольная группа<br>n=105 | Достоверность различий |
|---|--------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Отцы – служащие и работники бюджетной сферы   | 32,5%*                   | 42,9%                       | $p \geq 0,05$          |
| Отцы – представители рабочих специальностей   | 60,7%                    | 51,4%                       | $p \geq 0,05$          |
| Отцы - военнослужащие                         | 3,4%                     | 3%                          | $p \geq 0,05$          |
| Отцы – участники и инвалиды локальных войн    | 3,4%*                    | 0,95%                       | $p \leq 0,05$          |
| Отцы - неработающие                           | 2,6%                     | 0,95%                       | $p \geq 0,05$          |
| Отцы заняты в сфере бизнеса                   | 4,3%*                    | 7,6%                        | $p \leq 0,05$          |
| Матери - служащие и работники бюджетной сферы | 41%                      | 35,2%                       | $p \geq 0,05$          |
| Матери – представители рабочих специальностей | 59%                      | 64,8%                       | $p \geq 0,05$          |
| Матери - неработающие                         | 6%*                      | 3%                          | $p \leq 0,05$          |
| Матери заняты в сфере бизнеса                 | 2,3%                     | 1,9%                        | $p \geq 0,05$          |

Примечание: \* - обозначены достоверные различия ( $p \leq 0,05$ )

При проведении факторного анализа было установлено, что наибольшее значение в возникновении СВД ССС принадлежало психотравмирующим факторам и наследственной предрасположенности к вегетативным нарушениям и заболеваниям ССС. На втором месте по значимости стояли проявления акцентуаций характера, на третьем – наличие эмоциональных нарушений (повышенная личностная и реактивная тревожность, проявления депрессии, алекситимия), а также проявления неконструктивного стиля воспитания и дисгармонии в детско-родительских отношениях (потакающая и доминирующая гиперпротекция, фобия утраты ребенка, избыточность запретов).

Таким образом, этиология СВД ССС является мультифакториальной, при этом наряду с биологическими предпосылками значимую роль играют социально-психологические факторы.

Полученные данные необходимо учитывать при проведении комплексной терапии подростков с соматоформными расстройствами.

#### Список литературы:

1. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Лечение детей с психосоматическими расстройствами. С-Пб.: Речь; 2002. – 556 с.
2. Вертоградова О.П., Поляков С.Э., Степанов И.Л. и др. Структура пограничных расстройств депрессивного спектра // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 1992. – № 1. – С. 103-106.
3. Зеленина Е.В. К типологии депрессивного соматовегетативного симптомокомплекса. Депрессии и коморбидные расстройства. М: Медицина, 1997. – С. 72 – 78.
4. Исаев Д.Н. Психосоматические расстройства у детей. СПб.: Питер, 2000. – 508 с.
5. Северный А.А. О некоторых проявлениях

соматопсихического синергизма // Терапевтический архив. – 1987. – Т. 59, № 11. – С. 50–54.

6. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицинской практике. М.: Берег, 2000. – 160 с.

7. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Довженко Т.В. и др. Концепция соматизации: история и современное состояние // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 81-97.

Summary

## **SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL PRECONDITIONS OF APPEARANCE OF SOMATOFORM VEGETATIVE DYSFUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AT TEENAGERS**

*Zlokazova M.V., Marincheva L.P.*

The article presents results of clinical and experimental psychological examinations of 117 teenagers (14-16 years old) with somatoform vegetative dysfunction of cardiovascular system in comparison with 105 healthy teenagers (control group) in the same age group.

The findings testify the importance of social-psychological factors in aetiopathogenesis of somatoform vegetative dysfunction of cardiovascular system. The special role belongs to factors of family upbringing and peculiarities of personal reaction (increased level of anxiety, depression and the presence of alexitimia) which result in appearance of psychologically injuring situations. The results testify that obligatory inclusion of psychotherapeutic methods with emphasis on family psychotherapy in scheme of treatment is necessary for effective therapy of patients with the given problems.

Профессор Я. Ю. Иллек, Н. Г. Муратова, Е. И. Короткова, О. А. Полякова

## **ВЛИЯНИЕ МАГНИТОИНФРАКРАСНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

*Кировская государственная медицинская академия*

### **Введение**

В последние годы в комплексном лечении ряда заболеваний стала использоваться магнитоинфракрасная лазерная (квантовая) терапия, которая оказывает противовоспалительное, противовоспалительное, анальгезирующее, иммуномодулирующее и антиоксидантное действия, стимулирует крово- и лимфообращение, репаративные процессы.

Имеются единичные сообщения об успешном применении магнитоинфракрасной лазерной терапии (МИЛТ) при бронхиальной астме. Однако мы не встретили в литературе результатов исследования влияния магнитоинфракрасной лазерной терапии на функцию внешнего дыхания у детей, страдающих atopической бронхиальной астмой, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Материал и методы исследования**

Под нашим наблюдением находился 91 ребёнок в возрасте 5-14 лет со среднетяжёлым течением atopической бронхиальной астмы. Длительность болезни у пациентов колебалась от 2 до 10 лет.

У больных бронхиальной астмой (БА) во второй день пребывания в стационаре (период обострения) и за 1-2 дня перед выпиской проводили регистрацию и расчёт параметров кривой «поток – объём» с применением автоматического пневмотахометра «Елтон»; результаты выражали в процентах к должным значениям флоуметрических показателей. Результаты исследований сравнивали с данными, полученными у 100 практически здоровых детей.

Наблюдаемые больные бронхиальной астмой были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии.

Первой группе больных БА (46 пациентов) после купирования острого приступа астмы назначали дозированные ингаляции бекотида (100 мкг) 3 раза в день, кетотифен (0,001 г) 2 раза в день, бромгексин, витамины В<sub>5</sub> и В<sub>6</sub>, сеансы ультразвуковых ингаляций с эуфиллином, муколитиками и натрием гидрокарбонатом, курс микроволновой терапии, ЛФК и массаж, гипоаллергенную диету.

Второй группе больных БА (45 пациентов), наряду с указанным выше лечением, проводили курс магнитоинфракрасной лазерной терапии аппаратом «РИКТА-02/1» (М1) с использованием 50% уровня мощности инфракрасного и лазерного излучения. При проведении МИЛТ за основу были взяты «Методические рекомендации по применению аппарата квантовой терапии «РИКТА» (под ред. Хейфеца Ю.Б., Москва, ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ», 2002). Магнитоинфракрасную лазерную терапию начинали со второго дня пребывания больных в стационаре, курс лечения состоял из 10 сеансов, проводимых ежедневно, 1 раз в день, в течение 10 дней; никаких осложнений и побочных реакций при проведении МИЛТ у больных не возникало.

### **Результаты и их обсуждение**

Исследования показали, что у детей со среднетяжёлым течением atopической бронхиальной астмы в периоде обострения болезни констатировались выраженные изменения флоуметрических показателей (таблица). У них отмечалось значительное снижение форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ,  $p < 0,001$ ), объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>,  $p < 0,001$ ), пиковой скорости выдоха (ПСВ,  $p < 0,001$ ), максималь-



ных объёмных скоростей потока в точках кривой, соответствующих 25, 50 и 75% форсированной жизненной ёмкости лёгких (МОС<sub>25</sub>,  $p < 0,001$ ; МОС<sub>50</sub>,  $p < 0,001$ ; МОС<sub>75</sub>,  $p < 0,001$ ), средних значений максимальных объёмных скоростей потока в интервалах от 25 до 75% и от 75 до 85% форсированной жизненной ёмкости лёгких (СМОС<sub>25-75</sub>,  $p < 0,001$ ; СМОС<sub>75-85</sub>,  $p < 0,001$ ). Таким образом, у больных бронхиальной астмой в периоде обострения болезни регистрировались изменения флоуметрических показателей, указывающие на нарушение бронхиальной проходимости в центральных, средних и периферических отделах дыхательных путей.

На фоне проводимого комплексного лечения у всех наблюдаемых больных бронхиальной астмой отмечалось улучшение общего состояния, положительная динамика клинических показателей с наступлением клинической ремиссии.

Следует отметить, что у группы больных БА, в комплексное лечение которых была включена магнитоинфракрасная лазерная терапия, уже после 1-го сеанса МИЛТ констатировалось улучшение отхождения мокроты, урежение и исчезновение кашля происходило после 2-7 сеансов МИЛТ (в среднем после 4-х сеансов), исчезновение влажных и сухих хрипов – после 2-6 сеансов МИЛТ (в среднем после 4-х сеансов). Стабильное улучшение ПСВ (>80% по показаниям пикфлоуметра) отмечалось у пациентов этой группы после 2-7 сеансов МИЛТ (в среднем после 3-х сеансов), а стабильное уменьшение среднесуточной лабильности бронхов (<20%) – после 1-6 сеансов МИЛТ (в среднем после 3-х сеансов). У группы больных БА, получавших общепринятое лечение, положительная динамика указанных выше клинических показателей регистрировалась на 2-6 дней позже.

Исследования, проведенные перед выпиской из стационара, позволили установить, что у группы больных бронхиальной астмой, получавших общепринятую терапию, и у группы больных, получавших комплексное лечение в сочетании с магнитоинфракрасной лазерной терапией, отмечались

неоднозначные изменения флоуметрических показателей (таблица).

Так, у группы больных БА, получавших общепринятую терапию (таблица), в периоде клинической ремиссии достоверных изменений показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> не обнаруживалось, однако у них регистрировалось выраженное снижение показателей ПСВ ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>25</sub> ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>50</sub> ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>75</sub> ( $p < 0,001$ ), СМОС<sub>25-75</sub> ( $p < 0,01$ ) и СМОС<sub>75-85</sub> ( $p < 0,001$ ), что указывает на нарушение бронхиальной проходимости преимущественно в средних и периферических отделах бронхиального дерева. У группы больных БА, получавших лечение в сочетании с магнитоинфракрасной лазерной терапией (таблица), в периоде клинической ремиссии достоверных изменений показателей ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и МОС<sub>25</sub> не выявлялось, но отмечалось сравнительно небольшое понижение показателей МОС<sub>50</sub> ( $p < 0,05$ ), МОС<sub>75</sub> ( $p < 0,05$ ), СМОС<sub>25-75</sub> ( $p < 0,05$ ) и СМОС<sub>75-85</sub> ( $p < 0,02$ ), указывающее на нарушение бронхиальной проходимости преимущественно в периферических отделах дыхательных путей.

Больные БА, получавшие общепринятую терапию, выписывались из стационара ( $26,9 \pm 1,5$  суток) в среднем на неделю позже больных БА, получавших комплексное лечение в сочетании с магнитоинфракрасной лазерной терапией ( $19,6 \pm 0,5$  суток).

#### Выводы:

1. Включение в комплексное лечение детей со среднетяжёлым течением atopической бронхиальной астмы магнитоинфракрасной лазерной терапии обеспечивало более быструю положительную динамику клинических показателей и значительное улучшение функции внешнего дыхания, сокращение времени пребывания больных в стационаре.

2. Высокая эффективность магнитоинфракрасной лазерной терапии, отсутствие осложнений и побочных реакций при её применении позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексном лечении больных бронхиальной астмой.

Таблица

**Флоуметрические показатели (в процентах от должных значений) у группы больных БА, получавших общепринятую терапию, и у группы больных БА, получавших лечение в сочетании с МИЛТ (M±m)**

| Показатели            | Здоровые дети,<br>n = 100 | Больные БА в<br>периоде обостре-<br>ния,<br>n = 91 | Больные БА в периоде ремиссии,                  |   |
|-----------------------|---------------------------|--|---|---|
|                       |                           |  | получавшие обще-<br>принятое лечение,<br>n = 46 | получавшие лечение<br>в сочетании с МИЛТ,<br>n = 45 |
| ФЖЕЛ                  | 104,20±0,84               | 77,26±5,04*  | 98,03±4,36                                      | 98,79±3,56  |
| ОФВ <sub>1</sub>      | 104,10±0,77               | 67,08±4,35*  | 96,01±4,43                                      | 98,13±3,60  |
| ПСВ                   | 105,30±1,07               | 60,44±4,71*  | 84,64±4,61*                                     | 101,16±3,86   |
| МОС <sub>25</sub>     | 107,20±1,21               | 56,17±5,57*  | 83,27±5,35*                                     | 103,10±3,60   |
| МОС <sub>50</sub>     | 106,90±1,29               | 56,29±6,73*  | 80,80±5,68*                                     | 97,47±4,39*   |
| МОС <sub>75</sub>     | 106,00±1,39               | 53,80±8,23*  | 87,17±6,81*                                     | 95,52±4,54*   |
| СМОС <sub>25-75</sub> | 110,30±1,35               | 57,46±7,68*  | 88,35±6,25*                                     | 96,17±6,41*   |
| СМОС <sub>75-85</sub> | 110,10±2,31               | 49,10±5,58*  | 80,98±7,30*                                     | 96,65±5,15*   |

Примечание: «\*» -  $p < 0,05-0,001$

Summary

## THE INFLUENCE OF MAGNETIC INFRARED LASER THERAPY ON CLINICAL PARAMETERS AND EXTERNAL BREATHING FUNCTION OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Y.Y. Illek, N.G. Muratova, E.I. Korotkova,  
O.A. Polyakova

Use of magnetic infrared laser therapy in complex treatment of children with bronchial asthma resulted in more quick remission and improvement of flowmetrical parameters.

Профессор Я. Ю. Иллек, доцент М. П. Разин,  
Е. А. Ваганова

## СОСТОЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кировская государственная медицинская академия

### Введение

В развитии пиелонефрита у детей важное значение придаётся вирулентной и достаточно массивной инфекции, способной преодолеть порог сопротивляемости организма, расстройству локальной и общей иммунологической реактивности, иммунопатологическим реакциям. Несмотря на выявленную роль иммунных нарушений в патогенезе заболевания, остаются недостаточно изученными состояние клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической резистентности и цитокиновый статус при остром пиелонефрите у детей, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 59 детей (53 девочки и 6 мальчиков в возрасте 5-14 лет) с первичным острым пиелонефритом. У наблюдаемых пациентов в активном периоде, периодах частичной и полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания проводили общепринятые клинико-лабораторные исследования. Вместе с тем, у больных определяли содержание Т- и В-лимфоцитов (реакции спонтанного и комплементарного розеткообразования), CD4- и CD8-лимфоцитов (метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами ИКО-86 и ИКО-31) в крови, исследовали уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками), концентрацию циркулирующих иммунных комплек-

сов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и НСТ-теста (с использованием частиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН- $\alpha$ ), интерлейкина-1бета (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови (методы иммуноферментного анализа). Результаты лабораторных и иммунологических исследований у больных пиелонефритом сравнивали с данными, полученными у практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

### Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые дети с первичным острым пиелонефритом поступали в стационар в активном периоде заболевания. Они предъявляли жалобы на общую слабость и недомогание, снижение аппетита и беспокойный сон. У 44,1% больных при поступлении в стационар отмечалось повышение температуры тела до 37-38 $^{\circ}$ C, у 25,4% - головная боль и головокружение, у 22,0% - тошнота, у 8,5% - однократная рвота. Большинство больных (84,7%) жаловались на частое мочеиспускание малыми порциями, но у 10,2% больных имело место урежение числа мочеиспусканий, у 59,3% наблюдалось выделение мутной мочи. Периодические боли в животе, не связанные с актом мочеиспускания, беспокоили 49,1% пациентов, постоянные тупые боли в поясничной области регистрировались у 45,8% детей с острым пиелонефритом.

При осмотре у 84,7% больных острым пиелонефритом отмечалась бледность кожи и слизистых оболочек, у 3,4% - лёгкая иктеричность кожи, у 59,3% - пастозность век. У 78,0% больных имели место тахикардия и приглушенность тонов сердца, но существенных изменений на ЭКГ не обнаруживалось. Систолическое артериальное давление составляло в среднем 106,0 $\pm$ 0,67, диастолическое - 62,8 $\pm$ 0,57 мм рт.ст. У всех больных отмечалась обложенность языка белесовато-серым налётом, живот при пальпации был мягким и безболезненным. У 10,2% больных печень выступала из-под края рёберной дуги на 1-2 см. Положительный симптом Пастернацкого с обеих сторон регистрировался у 42,4% больных. При проведении ультразвукового исследования у больных выявлялось небольшое увеличение размеров обеих почек и признаки гипотонии мочеточников.

У всех наблюдаемых детей с острым пиелонефритом в активном периоде заболевания обнаруживалась патологическая бактериурия (10 $^5$ -10 $^{12}$  микробных тел в 1 мл мочи). При посеве мочи, взятой катетером, в 81,3% случаев обнаруживалась кишечная палочка, в 8,5% - протей, в 6,8% - стафилококк, в 3,6% случаев - кишечная палочка + стафилококк. У больных отмечалась выраженная лейкоцитурия с преобладанием нейтрофилии (65,89 $\pm$ 0,82%), в осадке мочи выявлялось не-



большое количество лейкоцитарных, гиалиновых и зернистых цилиндров. Кислая реакция мочи обнаруживалась у 93,2% пациентов.

В активном периоде заболевания у детей с острым пиелонефритом (таблица 1) констатировалось достоверное повышение суточного диуреза ( $p < 0,05$ ), снижение относительной плотности мочи ( $p < 0,001$ ), небольшая протеинурия, снижение уровней общего белка ( $p < 0,001$ ) и альбуминов ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, снижение индекса альбумины/глобулины ( $p < 0,01$ ), достоверное понижение клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина ( $p < 0,05$ ).

Со стороны показателей периферической крови у больных острым пиелонефритом в активном периоде заболевания (таблица 2) отмечалось уменьшение количества эритроцитов ( $p < 0,001$ ) и понижение уровня гемоглобина ( $p < 0,001$ ), понижение цветового показателя ( $p < 0,001$ ), увеличение общего количества лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), моноцитов ( $p < 0,001$ ) и эозинофилов ( $p < 0,001$ ), значительное повышение СОЭ ( $p < 0,001$ ).

У наблюдаемых больных острым пиелонефритом в активном периоде заболевания отмечались выраженные изменения параметров иммунологической реактивности (таблица 3). Сдвиги показателей клеточного звена иммунитета у них проявлялись в уменьшении относительного количества Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и увеличении абсолютного количества этих клеток ( $p < 0,001$ ), уменьшении относительного количества CD4-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в крови, понижении индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ), сдвиги показателей гуморального звена иммунитета – в уменьшении относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) в крови, значительном понижении уровня Ig G ( $p < 0,001$ ), повышении уровня Ig M ( $p < 0,001$ ) и концентрации ЦИК ( $p < 0,001$ ) в сыворотке, сдвиги неспецифической резистентности – в понижении показателей ФАН ( $p < 0,001$ ), ФИ ( $p < 0,001$ ), НСТ-теста ( $p < 0,001$ ) и уровня ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови. Вместе с тем, у больных острым пиелонефритом отмечалось резко выраженное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

На фоне проводимой комплексной терапии у детей с острым пиелонефритом отмечалось улучшение общего состояния и положительная динамика клинических показателей с наступлением частичной клинико-лабораторной ремиссии процесса, после достижения которой пациенты выписывались из стационара. Время пребывания в стационаре больных острым пиелонефритом составляло в среднем  $26,3 \pm 1,7$  суток.

В периоде частичной клинико-лабораторной ремиссии у детей с острым пиелонефритом отсутствовали клинические проявления болез-

ни, но выявлялись сдвиги ряда лабораторных параметров. Так, у них обнаруживалось (таблица 1) достоверное повышение суточного диуреза ( $p < 0,05$ ), незначительные протеинурия и лейкоцитурия, понижение относительной плотности мочи ( $p < 0,01$ ), понижение уровня общего белка ( $p < 0,01$ ) и уровня альбуминов ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови, уменьшение индекса альбумины/глобулины ( $p < 0,05$ ). Со стороны показателей периферической крови (таблица 2) у пациентов констатировалось достоверное уменьшение количества эритроцитов ( $p < 0,001$ ) и понижение уровня гемоглобина ( $p < 0,001$ ), уменьшение цветового показателя ( $p < 0,05$ ), увеличение общего количества лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ), лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и эозинофилов ( $p < 0,001$ ), повышение СОЭ ( $p < 0,001$ ).

У наблюдаемых детей с острым пиелонефритом в периоде частичной клинико-лабораторной ремиссии заболевания выявлялись сдвиги показателей иммунитета, близкие по характеру тем, которые регистрировались в активном периоде заболевания (таблица 3). У них отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и увеличение абсолютного числа Т-клеток ( $p < 0,05$ ), уменьшение относительного количества В-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) и CD4-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в крови, снижение индекса CD4/CD8 ( $p < 0,001$ ), снижение уровня Ig G ( $p < 0,001$ ), повышение уровня Ig M ( $p < 0,02$ ) и концентрации ЦИК ( $p < 0,001$ ) в сыворотке, снижение ФАН ( $p < 0,001$ ), ФИ ( $p < 0,001$ ) и значений НСТ-теста ( $p < 0,001$ ), уровня ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) на фоне выраженного повышения уровней ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови.

Спустя месяц после выписки из стационара у наблюдаемых пациентов констатировалась полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. Изменений со стороны клинического анализа мочи у них не выявлялось, но отмечалось достоверное понижение уровня общего белка ( $p < 0,01$ ) и альбуминов ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови (таблица 1). При анализе периферической крови (таблица 2) у них отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов ( $p < 0,001$ ) и уровня гемоглобина ( $p < 0,001$ ), понижение цветового показателя ( $p < 0,01$ ), увеличение абсолютного количества палочкоядерных нейтрофилов ( $p < 0,001$ ) и достоверное повышение СОЭ ( $p < 0,01$ ). При исследовании показателей иммунологической реактивности у детей с острым пиелонефритом в периоде полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания обнаруживались значительные сдвиги (таблица 3), которые проявлялись в уменьшении относительного количества В-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и CD4-клеток ( $p < 0,01$ ) в крови, уменьшении индекса CD4/CD8 ( $p < 0,02$ ), понижении уровня Ig G ( $p < 0,001$ ) и повышении концентрации ЦИК ( $p < 0,05$ ) в сыворотке, снижении пока-

зателей ФАН ( $p < 0,01$ ), ФИ ( $p < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $p < 0,01$ ), снижении уровня ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) на фоне повышения уровней ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) и ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) в сыворотке крови.

### Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у детей с первичным острым пиелонефритом в активном периоде заболевания отмечались выраженные сдвиги параметров клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности, высокие уровни провоспалительных цито-

кинов в сыворотке крови, которые сохранялись в периоде частичной клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Значительные изменения иммунологической реактивности выявлялись у пациентов и в периоде полной клинико-лабораторной ремиссии болезни. Принимая во внимание роль иммунопатологических реакций в патогенезе заболевания и наличие стойких иммунологических сдвигов у наблюдаемых нами пациентов, можно сделать вывод о том, что коррекция иммунных нарушений должна быть неотъемлемой частью комплексного лечения детей с первичным острым пиелонефритом.

Таблица 1

### Показатели функции почек у больных острым пиелонефритом ( $M \pm m$ )

| Показатели                             | Здоровые дети, $n = 93$ | Больные острым пиелонефритом, $n = 59$ : |                           |                        |
|--|-------------------------|--|---------------------------|------------------------|
|  |                         | активный период                          | период частичной ремиссии | период полной ремиссии |
| Суточный диурез, мл                    | 1179 $\pm$ 31           | 1319 $\pm$ 60*                           | 1341 $\pm$ 74*            | 1247 $\pm$ 87          |
| Относительная плотность мочи           | 1,019 $\pm$ 0,0005      | 1,012 $\pm$ 0,0005*                      | 1,016 $\pm$ 0,0008*       | 1,019 $\pm$ 0,0004     |
| Белок в моче, г/л                      | 67,40 $\pm$ 1,00        | 0,17 $\pm$ 0,06                          | 0,08 $\pm$ 0,01           | 63,70 $\pm$ 0,60*      |
| Белок в сыворотке, г/л                 | 41,50 $\pm$ 0,60        | 62,80 $\pm$ 0,70*                        | 64,00 $\pm$ 0,60*         | 38,20 $\pm$ 0,80*      |
| Альбумины, г/л                         | 25,90 $\pm$ 0,70        | 36,00 $\pm$ 0,90*                        | 38,00 $\pm$ 0,90*         | 25,80 $\pm$ 0,70       |
| Глобулины, г/л                         | 1,66 $\pm$ 0,07         | 26,60 $\pm$ 0,80*                        | 26,50 $\pm$ 0,70          | 1,48 $\pm$ 0,07        |
| Индекс А/Г                             | 5,36 $\pm$ 0,16         | 1,38 $\pm$ 0,07*                         | 1,43 $\pm$ 0,08*          | 5,72 $\pm$ 0,28        |
| Мочевина в сыворотке, ммоль/л          | 18,16 $\pm$ 0,31        | 5,89 $\pm$ 0,38                          | 5,90 $\pm$ 0,32           | 19,02 $\pm$ 0,81       |
| Остаточный азот в сыворотке, ммоль/л   | 0,068 $\pm$ 0,002       | 19,12 $\pm$ 1,19                         | 19,48 $\pm$ 1,51          | 0,070 $\pm$ 0,002      |
| Креатинин в сыворотке, ммоль/л         | 5,37 $\pm$ 0,29         | 0,076 $\pm$ 0,004                        | 0,078 $\pm$ 0,004         | 5,78 $\pm$ 0,68        |
| Креатинин в моче, ммоль/л              | 6,24 $\pm$ 0,32         | 5,74 $\pm$ 0,25                          | 5,60 $\pm$ 0,51           | 7,00 $\pm$ 0,43        |
| Суточная экскреция креатинина, ммоль/л | 104,32 $\pm$ 2,14       | 6,78 $\pm$ 0,29                          | 6,82 $\pm$ 0,35           | 100,00 $\pm$ 2,47      |
| Клиренс креатинина, мл/мин             | 98,89 $\pm$ 0,07        | 93,89 $\pm$ 4,23*                        | 96,96 $\pm$ 3,54          | 99,01 $\pm$ 0,08       |
| Канальцевая реабсорбция воды, %        |                         | 99,00 $\pm$ 0,05                         | 98,90 $\pm$ 0,06          |                        |

Примечание: «\*» -  $p < 0,05-0,001$

Таблица 2

### Показатели периферической крови у больных острым пиелонефритом ( $M \pm m$ )

| Показатели                        | Здоровые дети, $n = 128$ | Больные острым пиелонефритом, $n = 59$ : |                           |                        |
|-----------------------------------|--------------------------|--|---------------------------|------------------------|
|                                   |                          | активный период                          | период частичной ремиссии | период полной ремиссии |
| Эритроциты, $10^{12}/л$           | 4,33 $\pm$ 0,03          | 3,92 $\pm$ 0,04*                         | 3,98 $\pm$ 0,04*          | 4,14 $\pm$ 0,03*       |
| Гемоглобин, г/л                   | 133,4 $\pm$ 1,1          | 117,9 $\pm$ 1,2*                         | 119,2 $\pm$ 2,5*          | 120,0 $\pm$ 2,1*       |
| Цветовой показатель               | 0,92 $\pm$ 0,01          | 0,87 $\pm$ 0,01*                         | 0,89 $\pm$ 0,01*          | 0,86 $\pm$ 0,02*       |
| Лейкоциты, $10^9/л$               | 6,72 $\pm$ 0,17          | 9,31 $\pm$ 0,40*                         | 8,30 $\pm$ 0,40*          | 6,76 $\pm$ 0,66        |
| Лейкоцитарная формула, $10^9/л$ : |                          |  |                           |                        |
| п/я нейтрофилы                    | 0,21 $\pm$ 0,01          | 0,61 $\pm$ 0,07*                         | 0,30 $\pm$ 0,01*          | 0,33 $\pm$ 0,02*       |
| с/я нейтрофилы                    | 3,70 $\pm$ 0,09          | 5,81 $\pm$ 0,29*                         | 5,83 $\pm$ 0,26*          | 4,02 $\pm$ 0,39        |
| лимфоциты                         | 2,33 $\pm$ 0,05          | 3,80 $\pm$ 0,19*                         | 3,00 $\pm$ 0,17*          | 2,43 $\pm$ 0,22        |
| моноциты                          | 0,32 $\pm$ 0,01          | 0,45 $\pm$ 0,03*                         | 0,33 $\pm$ 0,03           | 0,35 $\pm$ 0,04        |
| эозинофилы                        | 0,15 $\pm$ 0,01          | 0,27 $\pm$ 0,02*                         | 0,26 $\pm$ 0,01*          | 0,19 $\pm$ 0,03        |
| СОЭ, мм/ч                         | 5,5 $\pm$ 0,4            | 26,9 $\pm$ 2,7*                          | 12,2 $\pm$ 1,2*           | 7,0 $\pm$ 0,4*         |

Примечание: «\*» -  $p < 0,05-0,001$

Показатели иммунитета у больных острым пиелонефритом (M±m)

| Показатели                       | Здоровые дети,<br>n = 532 | Больные острым пиелонефритом, n = 59: |                           |                        |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------|
|                                  |                           | активный период                       | период частичной ремиссии | период полной ремиссии |
| Т-лимфоциты,%                    | 53,20±0,68                | 43,68±2,11*                           | 45,98±2,00*               | 50,74±1,59             |
| Т-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л   | 1,21±0,05                 | 1,66±0,08*                            | 1,38±0,06*                | 1,23±0,04              |
| В-лимфоциты,%                    | 28,20±0,43                | 21,13±1,80*                           | 23,15±1,71*               | 24,20±2,00*            |
| В-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л   | 0,67±0,02                 | 0,35±0,03*                            | 0,69±0,05                 | 0,59±0,05              |
| индекс Т-л/В-л                   | 1,89±0,15                 | 2,07±0,12                             | 1,99±0,11                 | 2,10±0,08              |
| CD4-лимфоциты,%                  | 49,20±1,32                | 35,11±1,75*                           | 39,36±1,74*               | 43,75±1,58*            |
| CD4-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 0,59±0,02                 | 0,58±0,03                             | 0,54±0,02                 | 0,54±0,02              |
| CD8-лимфоциты,%                  | 25,47±0,96                | 22,12±2,11                            | 25,54±1,59                | 25,48±1,29             |
| CD8-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 0,31±0,01                 | 0,37±0,03                             | 0,35±0,02                 | 0,31±0,01              |
| индекс CD4/CD8                   | 2,07±0,09                 | 1,59±0,08*                            | 1,54±0,11*                | 1,71±0,12*             |
| Ig G,г/л                         | 9,44±0,18                 | 6,32±0,08*                            | 6,59±0,08*                | 7,00±0,12*             |
| Ig A,г/л                         | 1,10±0,05                 | 1,16±0,09                             | 1,14±0,11                 | 1,16±0,21              |
| Ig M,г/л                         | 1,17±0,05                 | 1,63±0,05*                            | 1,37±0,04*                | 1,23±0,02              |
| ЦИК,ед.опт.пл.                   | 0,076±0,003               | 0,128±0,003*                          | 0,114±0,007*              | 0,100±0,009*           |
| ФАН,%                            | 69,17±1,24                | 51,72±2,41*                           | 57,95±1,83*               | 62,35±1,62*            |
| ФИ                               | 10,67±0,18                | 8,21±0,28*                            | 8,67±0,21*                | 9,37±0,20*             |
| НСТ-тест,%                       | 19,17±0,75                | 12,48±0,72*                           | 13,72±0,37*               | 16,09±0,62*            |
| ИФН-α,пкг/мл                     | 18,72±0,81                | 8,24±1,68*                            | 8,11±1,79*                | 12,88±1,96*            |
| ИЛ-1β,пкг/мл                     | 16,29±1,13                | 482,26±31,26*                         | 400,22±30,64*             | 132,47±28,74*          |
| ФНО-α,пкг/мл                     | 8,06±1,02                 | 128,92±24,02*                         | 107,72±28,67*             | 92,64±29,58*           |

Примечание: «\*» -  $p < 0,05-0,001$

## Summary

### THE STATE OF IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF CHILDREN WITH ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIFFERENT PERIODS OF DISEASE

Y.Y. Illek, M.P. Razin, E.A. Vaganova

The marked shifts of immunity parameters were detected in children with acute pyelonephritis in the active period of disease. They retained in the periods of partial and complete clinical and laboratory remission of illness. The obtained data confirm the necessity of correction of immune disturbances during acute pyelonephritis.

### Профессор А. Г. Кисличко, М. С. Рамазанова ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КСЕЛОДЫ. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кировская государственная медицинская академия

Кировский областной клинический онкологический диспансер

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной злокачественной опухолью и второй по частоте причиной смерти женского населения. В России в 2002 г было зарегистрировано 45857 новых случаев РМЖ у женщин, что составляет 19,3% от общей заболеваемости злокачественными новообразованиями в России среди женщин. Среднегодовой прирост заболеваемости за последние годы составляет 2,25%, а с 1992 по 2002 заболеваемость возросла на 22,17% (Е.М. Аксель, 2003).

Определенную роль в прогнозе выживаемости играет характер метастазирования, определяющий эффективность терапевтического лечения. Так, В.Д. Соколова (1971) указывает на то, что наиболее чувствительны к химиотерапии первичная опухоль молочной железы (в 51%), метастазы в мягкие ткани, лимфоузлы и кожу, менее чувствительны метастазы в плевру и легкие (в 22,6%), печень (в 20%) и кости (11,5%). (М.В. Шомова, 1999; А. Verbeeck, 2004).

Целью лечения больных распространенным раком молочной железы является улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, т.к. данная стадия болезни является неизлечимой. (А.М. Гарин, 1995; Н.И. Переводчикова, 1998).

Чаще всего при лечении антрациклинрезистентного РМЖ применяются ифосфамид, вино-

рельбин, этопозид, митомицин С, цисплатин, паклитаксел, доцетаксел и комбинации препаратов с их использованием.

В настоящее время единственно правильным считается комплексный подход к лечению больных местно-распространенным РМЖ. В частности, предлагаются различные варианты сочетания химиотерапии с лучевой терапией (Харченко В.П., 1996; V. Ahera, 1994; C. Jacquillat, 1986, 1990; I.E. Smith, 1993).

В большинстве исследований лучевая терапия проводится после окончания химиотерапии (Э.К. Возный, 1988; Е.С. Левина, 1987; Е.Н. Huang, 2004; С.Е. de Oliveira, 1994; G. Hortobagyi, 1988; L. Torrecillas, 1993). С другой стороны, по данным ряда авторов наиболее эффективным является проведение одновременного химиолучевого лечения, которое обеспечивает оптимальный локальный контроль и наилучшие отдаленные результаты лечения, особенно в группе больных с большой степенью местной распространенности процесса и наличием вторичного отека. 5-летняя общая выживаемость при этом составляет от 69 до 85%, а клинический эффект более выражен. (К.А. Skinner, 1997; С. Kolotas, 1993; S.C. Formenti, 1997; S.C. Formenti, 1999).

Обоснованием одновременного применения химиотерапии и лучевого лечения служат данные о радиосенсибилизирующем действии некоторых химиотерапевтических препаратов (S.C. Formenti, 1997; П.Ю. Поляков, 1997). Так, S.C. Formenti et al. (1999) применяли паклитаксел дважды в неделю в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> параллельно с лучевой терапией в режиме обычного фракционирования до 45 Гр. Авторы отмечают, что подобная схема применения препарата позволяет увеличить число клеток в G2+M фазе клеточного цикла, наиболее чувствительной к лучевой терапии. С другой стороны, известно, что лучевая терапия потенцирует действие капецитабина, увеличивая активность фермента тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани, необходимого для превращения капецитабина в 5-фторурацил.

Капецитабин разработан из рационалистических соображений как средство для перорального применения, селективное по отношению к опухоли. Теоретически применение препарата с активацией в опухолевой ткани позволяет снизить побочные эффекты, связанные с системным действием вещества, и увеличить концентрацию препарата непосредственно в опухолевой ткани. Неактивный сам по себе (до активирования), капецитабин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. В печени под действием фермента карбоксилэстеразы происходит образование 5-дезоксидифуридин (5dFCR). (M. Dooley, 1999).

Исследования показали, что активность тимидин фосфорилазы в опухоли на порядок выше, чем в нормальных тканях. Например, активность тимидин фосфорилазы в опухоли молочной же-

лезы в 21 раз выше, чем в нормальной ткани (M. Miwa, 1998). Соотношение активного фторурацила после приема капецитабина в опухоли, здоровой ткани и плазме соотносится как 21,4:6,7:1 (J. Schuller, 2000). Именно этим объясняется сравнительно низкая токсичность и высокая эффективность капецитабина при лечении различных солидных опухолей. Показано, что многие препараты способны повышать активность фермента тимидин фосфорилазы в опухоли. К таким препаратам относятся циклофосфан, таксаны, митомицин С, а также лучевая терапия. Поэтому перспективны исследования эффективности капецитабина в сочетании с перечисленными препаратами. Препараты показали наличие синергизма (N. Sawada, 1998, 1999; M. Endo, 1999).

Противоопухолевая активность капецитабина подтверждена в опытах на ксенографтах РМЖ и колоректального рака. Капецитабин оказался эффективным в 75% (18 из 24 ксенографтов) (T. Ishikawa, 1998). При этом только 4% и 21% ксенографтов были чувствительны к 5-фторурацилу и его аналогу UFT соответственно. Капецитабин показал высокую противоопухолевую активность в отношении резистентных к фторурацилу культур опухолевых клеток (T. Ishikawa, 1998; S. Cao, 1997).

Максимально переносимая доза капецитабина, определенная при проведении фазы 1 клинических исследований на больных РМЖ или колоректальным раком, зависит от режима введения препарата. При постоянном ежедневном введении максимальная переносимая доза составляет 828 мг/м<sup>2</sup> два раза в день. При сочетанном применении капецитабина и лейковорина (30 мг 2 раза в день) максимальная доза капецитабина составляет 502 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. При применении капецитабина в течение 2 недель с перерывом в одну неделю максимальная доза составляет 1500 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день или 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день при сочетании с лейковорином (D.R. Budman, 1998; M. Mackean, 1998; J. Cassidy, 1998).

После приема капецитабин быстро и практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (I.R. Judson, 1999). Максимальная концентрация капецитабина и его метаболитов в плазме достигается приблизительно через 2 часа. Изменений длительности метаболизма капецитабина у больных с метастазами в печень по данным литературы не обнаружено (C. Twelves, 1999). Выделяется капецитабин преимущественно с мочой.

По данным исследований, изучавших токсичность капецитабина при разных режимах его применения, препарат переносится достаточно хорошо: побочные эффекты от применения капецитабина быстро проходящие и характеризуются как первая или вторая степени токсичности. Побочные эффекты сводятся чаще всего к следующему: диарея - 22,9%, рвота - 14,3%, стоматит



- 11,3%, десквамация кожи стоп и кистей - 31,4% (R. Pazdur, 1997). К редким побочным эффектам препарата относят миелосупрессию, алопецию и гипербилирубинемия (J.L. Blum, 1999; S.M. O'Reilly, 1998; J. O'Shaughnessy, 1998). Результаты исследования указывают на то, что режим с 21-дневными курсами капецитабина (14 дней приема и 7 дней перерыва) менее токсичен и позволяет использовать препарат в более высоких дозах.

До недавних пор не существовало эффективного метода лечения распространенного РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам. Однако в крупном многоцентровом клиническом исследовании по изучению эффективности и токсичности применения капецитабина в качестве монокимиотерапии на больных с метастатическим РМЖ, ранее безуспешно леченных паклитакселом, была показана высокая эффективность препарата и хорошая его переносимость. 91% больных, принявших участие в исследовании, ранее также получали антрациклины и 82% ранее получали терапию фторурацилом. Результаты показали, что капецитабин является высокоэффективным препаратом при лечении больных, ранее леченных паклитакселом: общий эффект отмечен в 20% (27 случаев из 135), в 40% случаев наблюдалась стабилизация болезни. Средняя длительность ответа составляла 8,1 месяца, а среднее время до прогрессирования составило 3 месяца. Капецитабин также легче переносился больными: миелосупрессия и лейкоцитопения встречались гораздо реже и их выраженность была значительно меньше при применении капецитабина по сравнению с паклитакселом.

Эффективность капецитабина во 2-й и последующих линиях химиотерапии указывает на необходимость изучения эффективности этого препарата в 1-й линии терапии. В исследовании с участием 94 больных РМЖ в возрасте старше 55 лет, не получавших ранее химиотерапии, проводилось сравнение монотерапии капецитабином (1255 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день 14 дней с перерывом в 7 дней) и полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>, метотрексат 40 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 600 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в три недели). Частота ответа на лечение капецитабином составляла 30% по сравнению с 16% при применении CMF. Среднее время до прогрессирования составило 4,1 месяца в группе, получавшей капецитабин, и 3,0 месяца в группе, получавшей CMF (J.A. O'Shaughnessy, 2001).

Учитывая способность некоторых химиопрепаратов повышать активность тимидин фосфорилазы в опухоли, многие исследователи изучали эффективность комбинаций капецитабина с этими препаратами. Проведено сравнительное исследование доцетаксела против комбинации капецитабина и доцетаксела при резистентности к антрациклинам. Результаты показали преимущества комбинации в отношении эффективности (30% против 42%) и времени до прогрессирования (4,2 мес. против 6,1 мес.) в сравнении с моно-

терапией доцетакселом (J. O'Shaughnessy, 1998). Это позволило рекомендовать комбинацию капецитабина и доцетаксела в качестве стандарта 2-й линии химиотерапии РМЖ при резистентности к антрациклинам. Комбинация капецитабин + паклитаксел только проходит третью фазу клинических исследований, но данная схема уже показала свою эффективность в отношении антрациклин-резистентного РМЖ во второй фазе исследования (G. Pérez-Manga, 2000; L.A. Meza, 2001). Сочетание капецитабина и винорельбина во 2-й линии химиотерапии распространенного рака молочной железы у больных, резистентных к антрациклинам, было эффективно у 52% пациентов. (A. Welt, 2002).

Стимулом для изучения комбинаций капецитабина с антрациклинами послужили данные об отсутствии значительной совместной токсичности: препараты не усугубляют побочные эффекты друг друга. В исследовании комбинации эпирубицин + циклофосфан + капецитабин общая эффективность составила 83% (L. Biganzoli, 2001). В настоящее время проводится сравнительное исследование стандартного режима циклофосфан + эпирубицин + 5-фторурацил и циклофосфан + эпирубицин + капецитабин. Эффективность схемы капецитабин + доцетаксел + эпирубицин (ТЕХ) как терапии 1-й линии РМЖ составила 94% при третьей стадии болезни и 70% при 4 стадии (M. Venturini, 2002; R. Rosso, 2001). Сейчас проводится третья фаза исследования по сравнению ТЕХ с режимом доцетаксел + эпирубицин.

Как уже упоминалось, лучевая терапия способна повышать активность тимидин фосфорилазы в опухолевой ткани, повышая, таким образом, концентрацию капецитабина в опухолевой ткани. Это подтверждено в доклинических исследованиях на ксенографтах (N. Sawada, 1999). Клинические исследования по изучению сочетанного применения капецитабина с лучевой терапией при РМЖ не проводились. Однако началось подобное исследование с участием больных колоректальным раком. Закончена лишь первая фаза исследования (T. Reese, 2000), в которой показано, что такая комбинация не приводит к увеличению побочных эффектов со стороны капецитабина. Максимальная переносимая доза капецитабина при его сочетанном применении с лучевой терапией составляет 1000 мг/м<sup>2</sup> (при приеме в 1-14 дни 21-дневного цикла).

Таким образом, результаты исследований капецитабина позволяют сделать некоторые выводы. Клинические исследования показали высокую эффективность и хорошую переносимость капецитабина у пациенток РМЖ, резистентным ко всем схемам химиотерапии. Как препарат для перорального применения капецитабин больше подходит для больных, медсестер и врачей с точки зрения удобства применения: возможно лечение амбулаторно. Побочные эффекты препарата схожи с побочными эффектами инфузионных



фторпиримидинов. Выраженность этих эффектов в большинстве случаев невысока. В то же время клиническое изучение капецитабина еще продолжается. Это касается, прежде всего, комбинаций капецитабина с препаратами, увеличивающими активность тимидин фосфорилазы в опухолевых клетках, а также с лучевой терапией. Эти исследования позволяют определить реальную клиническую значимость капецитабина как средства терапии рака молочной железы.

### Заключение

Основной целью лечения больных распространенным раком молочной железы является улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, т.к. данная стадия болезни является неизлечимой. Среди терапевтических методов лечения рака молочной железы выделяют лучевую терапию, гормональную терапию и химиотерапию. Лучевая терапия применяется для лечения местно-распространенного рака молочной железы.

Эффективность химиотерапии первой линии весьма высока. Однако в случае развития резистентности к терапии первой линии (которая чаще всего включает антрациклины или комбинации с их использованием) назначаемая терапия второй линии эффективна лишь в 20% случаев. Это заставляет исследователей вести поиск новых противоопухолевых препаратов, эффективных при антрациклинрезистентном раке молочной железы. Одним из таких препаратов, возможно, является капецитабин (кселода). Клинические исследования капецитабина еще продолжаются, однако имеющиеся уже результаты позволяют сделать выводы о высокой эффективности капецитабина и комбинаций с его использованием в лечении антрациклинрезистентного рака молочной железы, а также о высокой его эффективности как препарата первой линии терапии рака молочной железы. Капецитабин также характеризуется сравнительно низким уровнем токсичности. Изучению эффективности и токсичности капецитабина у больных с диссеминированным раком молочной железы, резистентным к антрациклинам и гормонотерапии, и посвящена экспериментальная часть данной работы. Хотя подавляющее большинство специалистов а priori считают целесообразным сочетание полихимиотерапии с облучением, ее значение в лечении локорегионарных рецидивов окончательно не определено (Баженова Е.П., 1985; Демидов В.П., 1989; Chu F.C.H., 1980). С одной стороны, целому ряду исследователей не удалось обнаружить сколь-либо заметного влияния полихимиотерапии на продолжительность жизни пациентов (Deutch M., 1986; Janjan N., 1986; Toonkel L., 1999). С другой стороны, некоторые авторы сообщают не только об улучшении показателей выживаемости (Beck T., 1983; Schwaibold F., 1991), но и о повышении частоты местного излечения (Halverson K., 1992). Примерно та же ситуация

обстоит и с вопросом о применении гормональной терапии.

### Список литературы:

1. Jacquilat C., Baillet F., Auclerc G., et al. Neoadjuvant chemotherapy of breast cancer // *Drugs Exp. Chn. Res.*-1986.-Vol. 12, № 1-3.-P. 147-52.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, 2003.*
3. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Паныши Г.А. Роль современной лучевой терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Материалы 1 съезда онкологов стран СНГ.- М., 1996. - Ч. 2. - С. 616.*
4. Шомова М.В. Местно-распространенный рак молочной железы: автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 1999. – 40 с.
5. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. Москва, 1995, 309 с.
6. Ahera V., Barraclough B., Bosch C., Langlands A., Boyages J. Locally advanced breast cancer; defining an optimum treatment regimen. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -1994.- Vol. 28, № 4.- P. 867-75.
7. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell A, Ebbs SR, Hickish TF, O'Brien ME, Mansi JL, Wilson CB, Robinson AC, Murray PA, Price CG, Perren TJ, Laing RW, Bliss JM. A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. // *Ann Oncol.* – 2004. V. 15, N 5. – P. 751-8.
8. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B., Spicer D., Formenti S.C. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer // *Am. J. Surg.*-1997.- Vol. 174, № 6.- P. 705-707.
9. Kolotas C., Zamboglou N., Audretsch W., Muskalla K., Rezaei M., Schnabel T. Primary interstitial thermoradiotherapy and simultaneous chemotherapy with mitoxantrone followed by salvage surgery in locally advanced breast cancer // *Proc. of the Fourth International Congress on Anti-cancer Chemotherapy.* - Paris, France, 1993.-P. 130
10. Formenti S.C., Symmans W.F., Volm M., Skinner K., Cohen D., Spicer D., Danenberg P.V. Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer // *Semin. Radiat. Oncol.*- 1999.-Vol. 9 (2 Suppl 1).- P. 34-42.
11. Dooley M, Goa KL. Capecitabine. // *Drugs.* – 1999. – V. 58, N 1. – P. 69-76.
12. Miwa M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5- fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. // *Eur J Cancer.* – 1998. – N 34. – P. 1274-81
13. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell

A, Ebbs SR, Hickish TF, O'Brien ME, Mansi JL, Wilson CB, Robinson AC, Murray PA, Price CG, Perren TJ, Laing RW, Bliss JM. A novel continuous infusion 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. // *Ann Oncol.* – 2004. V. 15, N 5. – P. 751-8.

14. Schuller J et al. Preferential activation of Capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000.

15. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. // *J Clin Oncol.* – 1998. – N 16. – P. 1795-1802.

16. Cassidy J, Dirix L, Bissett D. A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. // *Clin Cancer Res.* – 1998. – N 4. – P. 2755-2761

17. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of <sup>14</sup>C-labelled drug. // *Invest New Drugs.* – 1999. – N 17. – P. 49-56

18. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. // *Clin Cancer Res.* – 1999. – N 5. – P. 1696-1702.

19. Pazdur R. Phase II study of UFT plus leucovorin in colorectal cancer. // *Oncol.* – 1997. – V. 54 (suppl.1). – P. 19-23.

20. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. // *J Clin Oncol.* – 1999. – N 17. – P. 485-493

21. O'Shaughnessy J, Moiseyenko V, Bell D et al. A randomized phase II study of Xeloda™ (capecitabine) vs CMF as first line chemotherapy of breast cancer in women aged 55 years. // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 1998. – N 17. – P. 103a.

22. O'Reilly SM, Moiseyenko V, Talbot DC et al. A randomized phase II study of Xeloda™ (capecitabine) vs paclitaxel in breast cancer patients failing previous anthracycline therapy. // *Proc Am Soc Clin Oncol.* – 1998. – N 17. – P. 163a.

23. Welt A et al. Capecitabine in combination with vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer - Results of an extended phase II study Arm // *Oncol.* – 2002. – V. 56, Abst 202.

24. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O et al. Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. // *Ann Oncol.* – 2002. – N 13. – P. 546-552.

25. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O et al. Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. // *Ann Oncol.* – 2002. – N 13. – P. 546-552.

26. Rossi E, Perrone F, Labonia V, Landi G, Nuzzo F, Amabile G, Gridelli C, Di Maio M, D'Aiuto G, de Matteis A. Is gemcitabine plus vinorelbine active in second-line chemotherapy of metastatic breast cancer? A single-center phase 2 study. // *Oncology.* – 2003. – V. 64, N 4. – P. 479-80.

27. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F et al. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (xeloda) in human cancer xenografts. // *Clin Cancer Res.* – 1999. – N 5. – P. 2948-2953.

28. Reese T, Tanner J, Frings S et al. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer: a phase-I-study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – N 48 (suppl 3). – P. 120a.

29. Демидов В.П., Борисов В.И., Иванов О.А. Сравнительный анализ методов комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы IIIb стадии // *Вопр. онкол.* – 1990. – Т. 36, № 12. – С. 1473-1479.

#### Summary

### THE TREATMENT OF ADVANCED BREAST CANCER WITH XELODA

A. Kislichko, M. Ramazanova

Breast cancer is the most prevalent malignant neoplasm affecting women in the world. It is on second place among the causes of female lethality. More often metastases are located in bones. Chemotherapy, radiation therapy and hormone therapy are used for the treatment of recurrent breast cancer. Xeloda is the oral fluoropyrimidin, which is used for treatment of advanced breast cancer. Clinical studies showed high effectiveness of xeloda which was used for treatment of breast cancer metastases resistant to anthracycline acid. Xeloda can reduce or eliminate clinical manifestations of the disease.

П. В. Мазин

### ТЕОРИЯ АНДРОТИПОВ: НАЧАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Медицинский Центр «Гармония»,  
Екатеринбург

#### Введение

Развитие «мужской» ветви урологии обусловлено многими причинами. Стоит допустить, что чисто медицинские факторы играли здесь не самую главную роль, а потребность общества в отдельной научной дисциплине, посвященной мужскому универсуму, еще далека от удовлетворения [2, 15]. Многие, связанные с состоянием здоровья «сильной половины человечества» медицинские проблемы, существуя сравнительно давно, и на сегодняшний день далеки от решения [4, 5, 9, 19

20]. Они вряд ли полностью искоренимы, и множественные воздействия «патологической компрометированности» мужчины на его место в обществе, популяции, конкретных отношениях не могут игнорироваться [13]. Реалии современной цивилизации требуют от андролога чрезвычайной широты взглядов на свой предмет, что возможно только при известной их системности. Каким должен быть мужчина? Как его формировать? Как его лечить? Каковы критерии нормы и патологии в его здоровье? Как это здоровье в мужчине поддерживать и сохранять? От того, насколько связными будут ответы на эти вопросы, зависит в будущем состояние преступности и терроризма, идущих, в основном, от агрессии «компрометированного мужчины», а также сила и стабильность государств и международных формаций, управляемых и защищаемых «мужчинами здоровыми».

Андрология имеет три пласта предметности. Первый – фундаментальный. Стыковка классической «мужской» урологии с другими науками точного, биологического, психо- и социологического плана позволит обозначить принципы определения здоровья и патологии в «сфере мужского», на обозримом отрезке времени решить проблемы ценностного плана, возникающие при лечении мужчин и применении различных форм общественного воздействия на них. Здесь же посылки разрешения потребностей в глубинном изучении генетических, микробиологических, экологических и системных черт этиологии и патогенеза мужских болезней [8, 12, 16]. Многие отечественные и зарубежные ученые сходятся в осознании необходимости внимания как к самым ранним проявлениям андрологической патологии, так и к предрасполагающим факторам [19]. Существует тенденция к «нозологизации» этих производящих этиологическое начало и способствующих патологической промоции условий и воздействий. Однако в этой области очень много «белых пятен». Все, что касается этиологии и патогенеза болезней «сильной половины человечества», носит отпечаток умозрительности, голый теоретичности и скудной подтвержденности фактами [2, 5, 16, 19]. Эмпирические данные по андрологической патофизиологии плохо систематизированы и зачастую односторонни.

Например, явному и чаще всего необратимому хроническому простатиту предшествуют конгестия и уретропростатический рефлюкс [10]. Оба явления удовлетворительно не воспроизводились в эксперименте, не моделировались на живых объектах и *ex vivo* специально не наблюдались. Подтверждения рассматриваемых явлений носят лишь косвенный характер, что нельзя считать бесспорным доказательством. Без адекватного анализа популяционной динамики патологических проявлений варикоцеле методами популяционной и эволюционной генетики трудно иметь четкие ориентиры в представлениях о наследственной составляющей этого заболевания

(в многочисленных описаниях патогенеза варикоцеле ей традиционно уделяется лишь несколько строчек). Фразы типа «наследственная слабость соединительной ткани и недостаток коллагеновых волокон в стенке вен» или «врожденные причины нарушения трофики и иннервации стенки яичковой вены» являются индикаторами «белых пятен» в наших представлениях о происхождении этой патологии [5]. Роль влияния факторов окружающей среды на формирование мужской репродуктивной сферы с ее иннервацией и кровоснабжением также не детерминирована хотя бы элементарно. Таким образом, вопрос о соотношении генетического и приобретенного в развитии варикоцеле и хронического простатита является на сегодняшний день вопросом скорее философским, чем научным. Проблемой является унификация урологической и андрологической изменчивости, ограничивающейся пока клиническими, лабораторными данными и элементарной антропометрией. Проработка очерченных неясностей ознаменует значительный прогресс в понимании природы предпосылок развития андрологических заболеваний.

Второй пласт предметности «науки о мужчине» – узко-практические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики мужских болезней, а также организации борьбы с ними. Это собственно андрология в узком смысле, или «клиническая андрология», в орбиту которой так или иначе вовлечены практикующие урологи, венерологи, сексопатологи, гинекологи и другие специалисты. Оптимизация методов ведения копулятивных, репродуктивных и смежных расстройств, клинические испытания новых и различные по дизайну и масштабам исследования надежности рутинных подходов к борьбе с мужскими болезнями занимают внимание очень многих медицинских организаций во всех концах света [2, 14]. Если углубляться до первого, фундаментально-андрологического уровня могут только отдельные крупные, хорошо финансируемые коллективы, или же редкие одаренные энтузиасты своего дела [12, 16], то различная по масштабам деятельность всего остального медицинского сообщества в плоскости клинической андрологии обеспечивает постоянный приток фактов критики и вновь осознаваемых потребностей к субъектам базовых работ по типу «обратной связи».

Третий пласт лишь условно может быть обозначен как медицинский. Это сфера прикладных и гигиенических проблем. Прежде всего – лечение и реабилитация мужчин после тяжелых соматических заболеваний и травм. Эффективность указанных мероприятий потенцируется проработкой андрологического сектора побочных эффектов. Если обратить внимание на сугубо криминологические феномены – алкоголизм и насильственная преступность, – то очень часто приходится констатировать связь указанных социальных бедствий с запущенными андрологическими порока-

ми девиативных субъектов [7, 13]. Надлежащее содержание вооруженных сил является ведущей функцией государства. Если учесть, что Российская армия – традиционно мужской стратос, состоящий преимущественно из юных «срочников», приходится констатировать наличие проблем надлежащего формирования, обучения и воспитания подрастающих мужчин, профилактики у них андрологической патологии, связанной со службой, наконец, максимально эффективного и безопасного использования в общественно-полезных целях потенциала воинских формирований (довольно дешевая рабочая сила). Существует область, в которой прикладная андрология способна значительно повлиять на вопросы государственной политики и безопасности – подборка и подготовка кадров для некоторых особо ответственных должностей. Мужчина, занимающий такой государственный пост, должен обладать определенным «запасом прочности», чтобы выдерживать груз исторической ответственности, уметь готовить и принимать решения, сопротивляться коррупционным и иным антигосударственным воздействиям, в том числе «давлению» иностранных и международных террористических структур.

**Понятие андротипа.** Выше приведена более-менее полная попытка охвата всех существующих проблем, связанных с состоянием индивидуального, социального и популяционного мужского здоровья. Современный массив как самых свежих, так и многократно переработанных научных данных о мужчине от различных научно-практических источников представляет собой сумму, но не систему. Поскольку проблемы, парадоксы и критические замечания по поводу мужского универсума формулируются в понятийных базах различных дисциплин биологического, медицинского и гуманитарного плана, важно не впадать в эклектику и уметь сводить разные теоретические/эмпирические посылки к общему знаменателю. Андрология как наука обязана создать собственную системно сформулированную группу категорий, пригодных для всех видов научного и практического использования. Только так эта область знаний сможет откликаться на все возникающие в процессе исторического развития человечества вопросы и при этом выдерживать строгую системную логичность доктринальных построений.

Базовое андрологическое понятие должно:

1). Включать в себя основные ориентиры всех фиксируемых в своем разнообразии феноменов маскулинной материи и термодинамическую поправку их внутреннего значения.

2). Обозначать родовую единицу наиболее общих андрологических таксонов несмотря на видимое происхождение от разных групп наук и трудности логического сопоставления.

Андротип – система показателей медицинского, биологического, генетического, психологического, сексологического и социального плана, позволяющих причислить мужчину-индивидуу-

ма к той или иной группе внутри мужской популяции, а также мониторировать различные уровни мужского здоровья, мужской деятельности и мужского воспитания.

Попробуем отобразить направления систематизации андрологического комплекса дисциплин посредством андротипирования.

Попытки выделения групп мужского здоровья предпринимались ранее, однако носили узко-дисциплинарный одновекторный характер. Например, С. С. Либих (1982) для успешного лечения сексуальных дисгармоний выделял 4 типа семейного поведения мужчин: «мужчина-отец» (стремящийся к заботе и опеке); мужчина агрессивного типа (лидер в семье, занимающий активную позицию и доминирующий над женщиной в принятии решений); мужчина подчиненного типа (пассивный и смирный, выполняющий решения жены и с удовольствием подчиняющийся ей) и «мужчина-сын» (инфантильный и неудачливый, без жалости и заботы обреченный на гибель) [10]. А. В. Петровский подходил к той же проблеме более основательно, выделяя три значимых уровня стабильности супружеских отношений: а) характер, темперамент, коммуникативность; б) функционально-ролевые ожидания; в) высший уровень предметно-целевого и ценностно-ориентационного единства, коллективной идентификации и понимания ответственности [1]. Наиболее последовательная точка зрения у Г. С. Васильченко, который разработал шкалу векторного определения половой конституции мужчины, состоящую из балльных оценок по 8 пунктам: возраст пробуждения либидо, возраст первой эякуляции, трохантерный индекс, степень оволосения лобка, максимальный эксцесс, время вхождения в УФР после женитьбы (годы), абсолютный возраст вхождения в полосу УФР [8]. По такой формуле удавалось в какой-то степени характеризовать и силу генетического влияния на половую конституцию, и воздействие окружающей среды на развитие мужчины. Однако шкала Г. С. Васильченко подразумевала только 3 градации: слабую, среднюю и сильную. Несмотря на всю прогрессивность этой векторно-конституционной схемы оценок для своего времени, реалии сегодняшнего дня требуют более подробного, всестороннего, точного и системного подхода.

Андрологическая систематизация проводилась указанными авторами на стыке ограниченного количества дисциплин – не более 2-х или 3-х, например, классической урологии с психологией, сексологией и психиатрией. За прошедшее десятилетие накоплены огромные базы данных в науках как фундаментально-биологического, так и историко-гуманитарного плана. Они ждут типологической разбивки во всей своей полноте и всесторонности.

**Постулат генетической обусловленности андротипа.** Полученные в результате расшифровки генома человека данные о 40 000 генах, коди-



рующих около 300 000 белков, не содержат четкой демонстрации всех возможных механизмов экспрессии каждого гена в отдельности и формулы норм реакции его теоретически возможных и практически существующих аллелей. В частности, исчерпывающую генетическую картину мужской половой системы, влияющих на нее структурно-физиологических элементов и критических внешних воздействий получить пока еще только предстоит. Различные мужчины имеют различные аллели четко-определенных генов, которые, в зависимости от степени критических воздействий, обуславливают различные типы варикоцеле или синдрома тазовых болей.

Систематизируя данные о генетических детерминантах мужской половой системы, различных вариантах врожденных и приобретенных предрасположенностей к андрологическим заболеваниям и вариантам компрометации (социальной, криминальной и др.) можно получать довольно конкретные массивы информации о том, что ждет мужчину в будущем и насколько эффективными окажутся те или иные воздействия на него. Андротипирование должно содержать принципиальные генетические ориентиры, раскрывающие наследственную суть фиксируемых в андротипе характеристик (не только ген или их система, аллель или их набор, но и реализуемый механизм экспрессии, а также мощность генетической обусловленности признака, раскрытие влияющих на экспрессию факторов).

**Постулат иерархии характеристик.** Во всем многообразии явлений маскулинной стихии нужно отделять зерна от плевел, фиксируя первичное, важное и определяющее, и отбрасывая случайное, малозначимое, дублирующее и производное. На современном уровне развития андрологии достижение конкретных задач начинается с глубокой онтологизации наблюдений и методов. Ключевые таксоны – андротипы в прямом смысле – являются концентрированным выражением признаков мужчины зрелого, сформированного. Полное окончание созревания мужчины происходит после 25 лет, когда его «Эго» переходит из «интимной фазы» развития в «продуктивную» (по Эриксону) [1]. Стратосы групп параметров, складывающих андротип – генетический, клинический (хронический простатит, аденома, пристрастия/зависимости, соматическая патология, пороки развития, психиатрические болезни, фертильность), сексуальный (ориентация, семейная жизнь, сексуальная практика, особенности партнеров), поведенческо-психологический, интеллектуальный, деликтологический и анамнестический – необходимо расположить в виде четкой последовательности с выделением первоначальных и производных.

**Постулат параллельной экспрессии разных сторон андротипа и функциональной связи различных отклонений и состояний мужского здоровья.** Он тесно сопряжен с принципом иерархичности андротипирования. Мужчина, имеющий

определенный генотип, взрослеет и переживает разноплановые стрессовые ситуации физического и психологического характера. Эти воздействия стихийны и трудно контролируемы даже в социальном плане, поэтому возникают различные феномены компрометации – социальные (неспособность создать полноценную семью, алкоголизм, гомосексуальное и преступное поведение), медицинские (психиатрическая и урологическая патология, бесплодие и др.) и др. Они никогда не проявляются поодиночке. Например, идеопатическое мужское бесплодие может оказаться тяжелой психологической травмой и привести к затяжной депрессии. Далее могут последовать распад семьи, алкоголизация, формирование преступного поведения по типу «стигмы» и др. Если не удастся в полной мере предотвращать удары окружающей среды по целостности мужского здоровья, нужно знать типы реакции мужчин и с учетом этих типовых особенностей строить более эффективную профилактику и реабилитацию.

**Постулат антропологической и исторической идентичности типов** – закономерности связей ключевых групп признаков, составляющих андротип, универсальны для мужчин всех рас, национальностей, культур и социальных групп. Факт того, что все мужчины нашей планеты (от императоров династий Древнего Китая до современных аборигенов Австралии) сходным образом формируются, взрослеют, стареют и страдают, неоспорим [11]. Остается только признать, что в те эпохи развития человечества, когда мужской фактор власти и военной геополитики (Средние века) являлся определяющим, все культуры, этносы и суперэтносы (союзники, победители, побежденные, их потомки) развивались по одинаковым законам и в одинаковой последовательности, даже в одинаковых временных рамках подъема, расцвета и разложения [3].

**Постулат неизбежной компрометации** – каждому андротипу свойственна своя мера воздействия неблагоприятных факторов, приводящих к компрометированности. В одних случаях мужчины успешно противостоят испытаниям и остаются здоровыми, семейными, социально-активными и продуктивными. Другие «ломаются» и существуют проблемно – либо болея и досаждая окружающим своим «простатическим характером» [17, 18, 20], либо впадая в алкогольную/наркотическую зависимость, либо практикуя маргинальные, антиобщественные и преступные стереотипы поведения. Различные андротипы обречены на сугубо «свою» патологию, и у каждого есть своя критическая «точка излома». Одни юноши созданы для суровых армейских будней и неуверенно чувствуют себя на студенческой скамье. Для других важна высокоинтеллектуальная самореализация, а казарменный быт «ломает» личность вплоть до формирования гомосексуального поведения. Неудача в любви может лишь на неделю омрачить настроение, а может оказаться



сильным ударом по самолюбию и почвой для многолетнего невроза. В страданиях мужчин с хроническим простатитом, в переживаниях по поводу интимных неудач у представителей всех народов много типических черт, систематизация которых значительно улучшит качество андрологической профилактики, борьбы за общественное здоровье и социальную стабильность.

Сложность представляет собой трактовка «нормы» в андрологии. Эта проблема существует практически во всех клинико-диагностических аспектах: нет четкого определения нормального объема предстательной железы (в разных источниках приводятся разные цифры от 20 до 30 см<sup>3</sup>). Трудно интерпретировать значимость повышения ПСА в крови, имеет значение не только соотношение концентрации в крови с действительным объемом простаты, но и соотношение различных фракций ПСА в плазме. Использование теста ночных тумесценций вообще представляет собой отдельную проблему, поскольку до конца не ясны физиологические механизмы этого феномена [2]. Единственный выход – говорить о «*типах нормы*». Даже психологическая реакция больного на массаж предстательной железы может быть типологизирована. Это диагностическое мероприятие воспринимается мужчинами как чрезвычайно агрессивное, и согласие на данную процедуру само по себе служит свидетельством весьма сильной потребности мужчины в андрологической помощи и признаком неуверенности в своем копулятивном здоровье. Субъекты с сильной половой конституцией часто отказываются от ректальных обследований, не поддаваясь ни на какие уговоры. В том случае, если все же уролог производит массажную процедуру, большинство пациентов испытывают сильный дискомфорт. Они кричат и задерживают дыхание, краснеют и напрягаются, силясь перенести неприятные ощущения. В ряде случаев имеют место императивные позывы к мочеиспусканию вплоть до неудержания. Патологическим признаком является отсутствие либо слабая выраженность неприятных ощущений – характерно для застойных дряблых простат, а также для случаев инволютивных процессов в железе на фоне гормонального дисбаланса. Сложнее обстоит дело с трактовкой увеличения болезненности предстательной железы при ее глубокой пальпации. Активное воспаление обычно делает нетерпимым надавливание промежуточной силы на орган, ввиду чего глубокая пальпация просто невозможна. При выраженном остром простатите даже поверхностная пальпация может быть мучительной. Однако довольно часто мужчины просят прекратить массаж на середине процедуры или ближе к ее концу – простое нежелание терпеть. Изредка наблюдаются истероидные реакции – от смеха до полной непереносимости ректального обследования. Пациенты жалуются, что им очень больно даже от простого введения пальца в задний проход, хотя признаки активного воспалитель-

ного процесса в простате отсутствуют. Пожалуй, самым достоверным признаком грубой копулятивной патологии при пальпации предстательной железы является «эякуляция на пальце». Она наблюдается у мужчин средних лет (возраст 40 – 55 лет) с большими сроками половой абстиненции и тяжелыми эректильными дисфункциями.

Притом, что обладателям разных андротипов присущи разные вероятности развития тех или иных андрологических проблем в течение жизни, добровольное медицинское страхование мужчин с учетом их типологических особенностей может стать огромным профилактическим подспорьем в борьбе за здоровье населения. Все многообразие проблем прикладной андрологии наиболее эффективно может решаться на основе типологического осмысления их сути. Андротип – то недостающее звено между нозологическим направлением изучения мужского здоровья и ценностями признания человеческой индивидуальности, без которых не может быть качественного лечения врачом, всесторонне полного и объективного правосудия, а также легитимности управления гражданами.

#### Список литературы:

1. Артифексов С. Б., Рыжаков Д. И. Диагностика и лечение заболеваний половой сферы у мужчин. Издательство НГМА, Нижний Новгород, 2003.
2. Импотенция: интегрированный подход к клинической практике. Под ред. А. Грегуара и Дж. Прайора. – М.: Медицина, 2000.
3. Гумилев Л. Древняя Русь и Великая степь. Изд. Москва, 2002.
4. Зиганшин О. Р., Долгушин И. И., Механизмы антимикробной резистентности репродуктивных органов мужчин. Издательство «Челябинская Государственная Медицинская Академия». Челябинск, 2001.
5. Кондаков В. Т., Пыков М. И. Варикоцеле. Москва, Издательский дом ВИДАР – М., 2000.
6. Кочетов А. Г., Голубчиков В. А., Иванов А. О., Ситников Н. В. и др. Психофизиологические качества больных хроническим простатитом. Урология 2003, №5, с. 26 – 31.
7. Криминология. Под ред. Кудрявцева В. Н., Эминова В. Е. «Юрист», Москва, 1997.
8. Сексопатология (справочник). Под ред. Г. С. Васильченко. Москва, «Медицина», 1990.
9. Тарасов Н. И., Серегин С. П., Рыбаков Ю. И. Хронический простатит (патогенез, новые пути повышения эффективности лечения). Издательство РФЯЦ – ВНИИТФ. Снежинск, 1999.
10. Тиктинский О. Л., Михайличенко В. В. Андрология. СПб.: Медиа Пресс 1999.
11. Baron R., Richardson D. Human aggression. Plenum Press, New-York, 1994.
12. Argiolas A, Melis MR. Central control of penile erection: Role of the paraventricular

nucleus of the hypothalamus. *Prog Neurobiol.* 2005 May;76(1):1-21.

13. Dmitrieva OA. Morphological changes in genital system of men: medico-legal aspects. *Leg Med (Tokyo).* 2003 Mar; 5 Suppl 1:S.228-32.

14. Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? *Drugs.* 2005;65(12):1621-50.

15. Hu LQ. Future development of andrology in China. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005 Jan;11(1):3-6.

16. Kaya C, Uslu Z, Karaman I. Is endothelial function impaired in erectile dysfunction patients? *Int J Impot Res.* 2005 Jul 28.

17. Ku JH, Jeon YS, Kim ME, Lee NK, Park YH. Psychological Problems in Young Men with Chronic Prostatitis-like Symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(4):296-301.

18. Ku J, Kim M, Jeon Y, Lee N, Park Y. Impact of urinary symptoms on bothersomeness and quality of life in young men. *Urology* 2002 Sep;60(3):442.

19. Luzzi GA. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain in men: etiology, diagnosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001 May;16 (3):253-6.

20. Yang CC, Lee JC, Kromm BG and other. Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat? *J Urol.* 2003 Sep;170(3):823-6; discussion 826-7.

С. М. Рамазанова, А. В. Галанина,  
профессор Я. Ю. Иллек

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИОКСИДОНИЯ И МАГНИТОИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ**

*Кировская государственная медицинская академия*

### **Введение**

Комплексное лечение детей с атопическим дерматитом основано на создании гипоаллергенных условий быта, назначении гипоаллергенной диеты и исключении из рациона индивидуально непереносимых продуктов, тщательном лечебно-косметическом уходе за кожей и наружной противовоспалительной терапии, применении антимедиаторных препаратов и коррекции нарушенного метаболизма [1, 10, 11]. Вместе с тем, результаты исследований, проведенных на кафедре детских болезней КГМА [5, 6 7], свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение больных младенческой формой тяжёлого распространён-

ного атопического дерматита иммуномодулятора нового поколения – полиоксидония, обладающего противовоспалительным, иммунокорректирующим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями, приводило к нормализации многих показателей иммунитета и наступлению длительной клинической ремиссии заболевания.

В последние годы в комплексном лечении целого ряда заболеваний у взрослых лиц и детей различных возрастных групп применяется магнитоинфракрасная лазерная терапия аппаратом «РИКТА», в котором используется одновременно постоянное магнитное поле, импульсное лазерное излучение инфракрасного диапазона волн, непрерывное инфракрасное излучение и излучение видимого красного света. Магнитоинфракрасное лазерное излучение оказывает общестимулирующее, противовоспалительное, противоотёчное, анальгезирующее, иммуномодулирующее и антиоксидантное действия, улучшает крово- и лимфообращение, стимулирует репаративные процессы. На кафедре детских болезней КГМА получены данные [3,4,8], указывающие на высокие клинический и иммуномодулирующий эффекты магнитоинфракрасного лазерного излучения при тяжёлом течении распространённого атопического дерматита у детей раннего возраста. Вместе с тем, в литературе имеются сообщения о том [2], что лазерное излучение потенцирует иммуномодулирующее действие полиоксидония.

В этой связи мы провели исследование, целью которого являлось изучение клинического, иммуномодулирующего и противорецидивного эффектов при комбинированном использовании полиоксидония и магнитоинфракрасного лазерного излучения у детей раннего возраста с тяжёлым течением распространённого атопического дерматита.

### **Материал и методы исследования**

Под наблюдением находилось 90 детей (55 мальчиков и 35 девочек) в возрасте от 8 месяцев до 2 лет с тяжёлым течением распространённого атопического дерматита.

У больных атопическим дерматитом (АД) изучали данные анамнеза, общеклинические и клинико-лабораторные показатели. Вместе с тем у пациентов в первые 1-2 дня наблюдения (период обострения) и через 1-2 дня после наступления полной клинической ремиссии заболевания определяли содержание Т- и В-лимфоцитов (реакции спонтанного и комплементарного розеткообразования), CD4- и CD8-лимфоцитов (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ИКО-86 и ИКО-31) в крови, исследовали уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками), общего Ig E (метод иммуноферментного анализа) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля),

фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и НСТ-тест (с использованием частиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН- $\alpha$ ), интерлейкина-1бета (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови (методы иммуноферментного анализа). Результаты исследований сравнивали с данными, полученными у 80 практически здоровых детей того же возраста, проживающих в г. Кирове. Цифровой материал обрабатывали на персональном компьютере с вычислением среднеарифметической величины (M), среднеарифметического отклонения ( $\delta$ ) и среднеквадратической ошибки (m). Достоверность различий между сравниваемыми величинами (p) у больных и здоровых детей определяли по таблице Стьюдента-Фишера.

### Результаты и их обсуждение

У всех наблюдаемых больных АД отмечалась наследственная отягощённость в отношении аллергических заболеваний. В анамнезе у пациентов регистрировались признаки экссудативно-катаральной аномалии конституции, перенесенные инфекционные заболевания (ОРВИ, бронхит, пневмония и др.) и диспептические явления, не связанные с инфекцией, отмечались проявления пищевой и лекарственной аллергии, признаки поливалентной сенсибилизации организма. Аллергическое воспаление кожи у подавляющего большинства больных АД (91,1%) отмечалось уже в первом полугодии, у остальных пациентов (8,9%) – во втором полугодии жизни. Обострения заболевания возникали у них каждые 1-1,5 месяца и чаще, и были связаны с нарушением диеты, контактом с причинно-значимыми аллергенами или интеркуррентной инфекцией.

В периоде обострения заболевания у детей с АД констатировалась эмоциональная неустойчивость, моторное возбуждение, беспокойный сон, плохой аппетит. У больных отмечался сильный кожный зуд, обнаруживалась экзема островкового характера с преимущественной локализацией на коже лба, щёк, волосистой части головы, шеи и папулёзная сыпь с преимущественной локализацией на внутренней поверхности бёдер, коленных и локтевых сгибах, предплечьях и лучезапястных суставах, лихенизация кожных покровов, следы расчёсов на коже, красный (73,3%) и белый (26,7%) дермографизм на непоражённых участках кожи. У всех больных АД пальпировались увеличенные периферические лимфатические узлы (затылочные, подчелюстные, подмышечные, паховые). У 28,9% больных выслушивались приглушенные сердечные тоны и функциональный систолический шум на верхушке сердца, отмечались признаки обменно-дистрофических изменений в миокарде на ЭКГ. У 40,0% больных обнаруживалось небольшое увеличение печени и у отдельных больных (4,4%) – небольшое увеличение селезёнки. При ультразвуковом исследовании у 71,1% больных АД отмечались признаки реактивных

изменений ткани печени, у 62,2% больных – гипотонической дискинезии желчевыводящих путей, у 40,0% больных – реактивных изменений ткани поджелудочной железы.

Со стороны показателей периферической красной крови у детей с АД в периоде обострения заболевания (таблица 1) регистрировалось достоверное уменьшение количества эритроцитов ( $p < 0,02$ ) и понижение уровня гемоглобина ( $p < 0,01$ ), понижение цветового показателя. Изменения показателей периферической белой крови у больных АД в периоде обострения заболевания проявлялись в увеличении общего количества лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества палочкоядерных ( $p < 0,02$ ) и сегментоядерных ( $p < 0,01$ ) нейтрофилов, лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), моноцитов ( $p < 0,001$ ) и резко выраженном увеличении абсолютного количества эозинофилов ( $p < 0,001$ ).

При исследовании показателей иммунологической реактивности у детей с АД в периоде обострения заболевания (таблица 2) отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и CD8-клеток ( $p < 0,02$ ), увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в крови, снижение уровней Ig G ( $p < 0,001$ ), Ig A ( $p < 0,001$ ), Ig M ( $p < 0,001$ ) и резко выраженное повышение уровня общего Ig E ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови. Вместе с тем, у больных АД в периоде обострения заболевания констатировалось снижение показателей ФАН ( $p < 0,001$ ), ФИ ( $p < 0,001$ ) и НСТ-теста ( $p < 0,001$ ), значительное повышение уровня ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) и резко выраженное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) при отсутствии существенных изменений уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

В соответствии с целью, поставленной в работе, наблюдаемые нами больные младенческой формой тяжёлого распространённого атопического дерматита были подразделены на две группы в зависимости от проводимого лечения.

Первой группе больных АД (45 пациентов) назначали диету с исключением из рациона продуктов с потенциально высокими аллергизирующими свойствами и индивидуально непереносимых продуктов, наружную терапию (примочки из настоя коры дуба или лаврового листа, эмульсия и крем Адвантан), антигистаминные средства (фенистил или фенкарол) и кетогифен, препараты, улучшающие деятельность желудочно-кишечного тракта (хилак-форте, линекс, креон), витамины (пиридоксин, кальция пангамат, кальция пантотенат, ретинола ацетат, токоферола ацетат).

Второй группе больных АД (45 пациентов), наряду с указанными выше лечебными мероприятиями, назначали лечение полиоксидонием (в дозе 0,1 мкг/кг в 1-1,5 воды для инъекций, внутримышечно, 1 раз в день, через два дня на третий, всего 5 инъекций) и магнитоинфракрасную лазерную терапию аппаратом «РИКТА-02/1» (M1), руководствуясь методическими рекомендациями [9]; сеансы магнитоинфракрасной лазерной тера-



пии (МИЛТ) проводили ежедневно, 1 раз в день, всего – 10 сеансов. Повторный курс инъекций полиоксидония и сеансов МИЛТ проводили пациентам второй группы через три месяца после завершения первого курса; никаких осложнений и побочных реакций у них не возникало.

На фоне проводимого лечения у обеих групп больных АД отмечалось улучшение общего состояния, нормализация аппетита и сна, уменьшения и исчезновение кожного зуда и воспалительных изменений кожи, уменьшение и нормализация размеров периферических лимфоузлов, исчезновение приглушенности сердечных тонов и функционального шума на верхушке сердца, нормализация размеров печени и селезёнки. При этом у второй группы больных атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с полиоксидонием и магнитоинфракрасной лазерной терапией, наступление полной клинической ремиссии заболевания регистрировалось в среднем на 5 суток раньше ( $23,4 \pm 0,8$  суток), чем у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию ( $28,0 \pm 0,7$  суток).

Проведенные исследования позволили установить, что у первой и второй групп больных атопическим дерматитом при наступлении клинической ремиссии заболевания регистрировались неоднозначные изменения показателей периферической крови и иммунологической реактивности.

Так, у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица 1), при наступлении клинической ремиссии заболевания сохранялось достоверное уменьшение количества эритроцитов ( $p < 0,01$ ), понижение уровня гемоглобина ( $p < 0,001$ ) и цветового показателя ( $p < 0,001$ ), увеличение общего количества лейкоцитов ( $p < 0,001$ ), абсолютного количества палочкоядерных ( $p < 0,05$ ) и сегментоядерных ( $p < 0,02$ ) нейтрофилов, лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), моноцитов ( $p < 0,001$ ) и эозинофилов ( $p < 0,001$ ) в крови. У второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ (таблица 1), в периоде клинической ремиссии заболевания отмечалось увеличение абсолютного количества эозинофилов ( $p < 0,001$ ) при отсутствии существенных сдвигов других показателей периферической крови. При этом абсолютное количество эозинофилов в крови у второй группы пациентов было меньше ( $p < 0,01$ ), нежели у первой группы пациентов.

У первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, при наступлении клинической ремиссии отмечались сдвиги показателей иммунологической реактивности, близкие по своему характеру тем, которые выявлялись в периоде обострения заболевания (таблица 2). У них констатировалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и CD8-лимфоцитов ( $p < 0,02$ ), увеличение абсолютного количества В-лимфо-

цитов ( $p < 0,001$ ) в крови, снижение уровней Ig G ( $p < 0,001$ ), Ig A ( $p < 0,001$ ), Ig M ( $p < 0,001$ ) на фоне резко выраженного повышения уровня Ig E ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, снижении ФАН ( $p < 0,001$ ), ФИ ( $p < 0,001$ ) и значений НСТ-теста ( $p < 0,001$ ), повышение уровня ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) и резко выраженное повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови.

Иные сдвиги показателей иммунологической реактивности выявлялись в периоде клинической ремиссии заболевания у второй группы больных АД, получавших комплексное лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ (таблица 2). У пациентов этой группы отмечалось уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) в крови, понижение уровня Ig G ( $p < 0,001$ ) и резко выраженное повышение уровня Ig E ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, понижение ФАН ( $p < 0,05$ ) и ФИ ( $p < 0,001$ ), повышение уровней ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, тогда как другие параметры иммунитета у них существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей. Вместе с тем, у второй группы больных АД в периоде клинической ремиссии заболевания констатировалось более высокое относительное количество Т-лимфоцитов ( $p < 0,02$ ) в крови, более высокие уровни Ig G ( $p < 0,001$ ) и показатель ФАН ( $p < 0,05$ ), менее высокий уровень ИЛ-1 $\beta$  ( $p < 0,001$ ) в сыворотке крови, чем у первой группы больных АД.

При катамнестическом наблюдении, которое осуществлялось в течение 8 месяцев, было установлено, что у первой группы больных АД, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя  $30,5 \pm 0,7$  суток от начала полной клинической ремиссии вновь появлялись признаки аллергического воспаления кожи в виде экземы и папулезной сыпи, хотя изменения кожных покровов были ограниченными и менее выраженными, чем в начале наблюдения. У второй группы больных АД, которым наряду с комплексным лечением было проведено два курса инъекций полиоксидония и сеансов МИЛТ с интервалом между курсами в три месяца, обострения заболевания, которые укладывались в картину ограниченного атопического дерматита с лёгким течением процесса, возникали спустя 6-8 месяцев после наступления полной клинической ремиссии.

#### **Выводы:**

1. У группы больных младенческой формой тяжёлого распространённого атопического дерматита, получавших комплексную общепринятую терапию, констатировалось наступление непродолжительной клинической ремиссии (в течение месяца), во время которой сохранялись выраженные изменения показателей периферической крови, параметров клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза и уровней цитокинов в сыворотке крови.

2. У группы больных тяжёлым распро-

странённым атопическим дерматитом, получавших комплексное лечение в сочетании с полиоксидонием и магнитоинфракрасной лазерной терапией, отмечалась более быстрая положительная динамика клинических показателей, тенденция к нормализации гемо-граммы, нормализация или выраженная тенденция к нормализации показателей иммунологической реактивности, наступление длительной (в течение 6-8 месяцев) клинической ремиссии заболевания.

3. Высокая клиническая, иммуномодулирующая и противорецидивная эффективность при комбинированном применении полиоксидония и магнитоинфракрасной лазерной терапии, отсутствие осложнений и побочных реакций позволяют рекомендовать широкое использование этого метода в комплексе лечебных мероприятий у детей раннего возраста с тяжёлым течением распространённого атопического дерматита.

#### Список литературы:

1. Балаболкин И.И. Атопический дерматит. В кн.: Аллергические болезни у детей (под ред. Студеникина М.Я., Балаболкина И.И.) М., 1998.- С.258-273.
2. Басиева О.З., Басиев З.Г., Ясинецкая С.М. с соавт. Лазерная и иммуностропная терапия при бронхиальной астме // Мат. II Всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. М., 2004.- С.82.
3. Галанина А.В., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А. с соавт. Клинический и иммуномодулирующий эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии при младенческой форме тяжёлого атопического дерматита // Аллергология и иммунопатология. -2005.- Т.6, №2.- С.304.
4. Галанина А.В., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Федосимова Н.А., Ковязина Н.А., Рамазанова С.М. Влияние магнитоинфракрасной лазерной

терапии на клинические показатели и состояние иммунитета у детей с тяжёлым атопическим дерматитом // Академический журнал Западной Сибири.-2005.-№1.- С.59-62.

5. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Швецова Н.В., Шутова О.В., Федосимова Н.А., Ковязина Н.А., Тарасова Е.Ю., Леушина Н.П. Терапевтический эффект имунофана и полиоксидония при тяжёлом течении атопического дерматита у детей раннего возраста // Экология человека.-2005.-№2.-с.29-32.

6. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Тарасова Е.Ю. Атопический дерматит у детей раннего возраста.- Киров, 2003.-104с.

7. Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А., Швецова Н.В. с соавт. Влияние иммуномодуляторов нового поколения (имунофан, полиоксидоний) на клинические проявления и состояние иммунитета при тяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста // Нижегородский медицинский журнал.-2004.-№3.- С.172-176.

8. Ковязина Н.А., Иллек Я.Ю., Зайцева Г.А. с соавт. Клинический и иммуномодулирующий эффекты магнитоинфракрасной лазерной терапии при тяжёлом атопическом дерматите у детей раннего возраста// Аллергология и иммунология в педиатрии.-2005.-№2.- С.37-41.

9. Методические рекомендации по применению магнитоинфракрасного лазерного аппарата «РИКТА» (под ред. Хейфеца Ю.Б.).-Москва, ЗАО «МИЛТА-ПКП ГИТ», 2002.- 275с.

10. Научно-практическая программа «Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика». – М., 2000.-76 с.

11. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра».Москва, 2004.- 96с.

Таблица 1

**Показатели периферической крови у группы больных АД, получавших общепринятую терапию, и у группы больных АД, получавших лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ (M±m)**

| Показатели                                 | Здоровые дети, n = 80 | Больные АД, период обострения, n = 90 | Больные АД, период ремиссии, n = 90:  |  |
|--|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
|  |                       |                                       | получавшие общепринятое лечение, n=45 | получавшие лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ, n = 45 |
| Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л            | 4,43±0,02             | 4,27±0,06*                            | 4,23±0,07*                            | 4,37±0,10  |
| Гемоглобин, г/л                            | 133,50±1,00           | 120,99±1,72*                          | 122,95±1,73*                          | 133,02±2,25  |
| Цветовой показатель                        | 0,92±0,01             | 0,86±0,01*                            | 0,87±0,01*                            | 0,90±0,03  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л              | 6,67±0,19             | 10,02±0,53*                           | 9,69±0,26*                            | 7,63±0,55  |
| Лейкоцитарная формула, 10 <sup>9</sup> /л: |                       |                                       |                                       |  |
| п/я нейтрофилы                             | 0,09±0,01             | 0,17±0,03*                            | 0,17±0,04*                            | 0,11±0,02  |
| с/я нейтрофилы                             | 2,52±0,07             | 3,40±0,39*                            | 3,20±0,29*                            | 2,80±0,21  |
| лимфоциты                                  | 3,61±0,10             | 5,13±0,32*                            | 5,15±0,30*                            | 4,04±0,29  |
| моноциты                                   | 0,34±0,01             | 0,58±0,05*                            | 0,57±0,06*                            | 0,36±0,04  |
| эозинофилы                                 | 0,11±0,01             | 0,75±0,16*                            | 0,58±0,09*                            | 0,28±0,04*   |
| СОЭ, мм/ч                                  | 5,50±0,50             | 5,82±0,45                             | 5,94±0,73                             | 5,29±0,48  |

Примечание: «\*» - p < 0,05-0,001



Показатели иммунитета у группы больных АД, получавших общепринятую терапию, и у группы больных АД, получавших лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ (M±m)

| Показатели                       | Здоровые дети, n = 80 | Больные АД, период обострения, n=80 | Больные АД, период ремиссии, n = 90:    |  |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|---|--|
|                                  |                       |                                     | получавшие общепринятое лечение, n = 45 | получавшие лечение в сочетании с полиоксидонием и МИЛТ, n = 45 |
| T-лимфоциты,%                    | 52,30±1,17            | 42,30±1,42*                         | 44,77±0,95*                             | 48,33±1,26*  |
| T-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л   | 1,89±0,05             | 2,08±0,17                           | 2,10±0,14                               | 2,11±0,15  |
| B-лимфоциты,%                    | 28,30±0,65            | 28,75±0,83                          | 28,50±0,70                              | 28,78±0,86   |
| B-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л   | 1,02±0,03             | 1,42±0,10*                          | 1,34±0,09*                              | 1,15±0,07  |
| CD4-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 49,30±1,19            | 48,61±2,00                          | 50,02±1,79                              | 49,63±1,66   |
| CD4-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 0,93±0,02             | 0,98±0,07                           | 1,08±0,09                               | 1,02±0,10  |
| CD8-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 25,60±0,93            | 21,83±1,15*                         | 22,29±0,96*                             | 25,09±1,02   |
| CD8-лимфоциты,10 <sup>9</sup> /л | 0,48±0,01             | 0,44±0,03                           | 0,47±0,04                               | 0,51±0,03  |
| Ig G, г/л                        | 8,40±0,10             | 4,67±0,31*                          | 5,52±0,21*                              | 6,83±0,24*   |
| Ig A, г/л                        | 0,57±0,03             | 0,34±0,02*                          | 0,43±0,03                               | 0,59±0,04  |
| Ig M, г/л                        | 1,00±0,07             | 0,64±0,04*                          | 0,64±0,03*                              | 1,02±0,08  |
| Ig E, МЕ/мл                      | 94,00±25,90           | 463,75±60,14*                       | 427,60±47,20*                           | 404,46±18,52*  |
| ЦИК, ед.опт.пл.                  | 0,070±0,003           | 0,066±0,007                         | 0,064±0,004                             | 0,060±0,008  |
| ФАН, %                           | 73,40±1,66            | 57,92±2,72*                         | 58,70±2,69*                             | 68,45±1,86*  |
| ФИ                               | 11,90±0,29            | 8,20±0,46*                          | 8,70±0,79*                              | 10,22±0,23*  |
| НСТ-тест, %                      | 17,60±1,03            | 13,37±0,88*                         | 13,52±0,78*                             | 16,81±1,02   |
| ИФН-α, пкг/мл                    | 18,72±0,81            | 77,25±9,47*                         | 61,90±9,21*                             | 81,28±5,33*  |
| ИЛ-1β, пкг/мл                    | 16,26±1,13            | 537,35±72,72*                       | 463,31±34,22*                           | 62,27±13,00*   |
| ФНО-α, пкг/мл                    | 8,06±1,02             | 6,73±0,21                           | 6,89±0,21                               | 6,19±0,42  |

Примечание: «\*» - p &lt; 0,05-0,001

## Summary

S.M. Ramasanova, A.V. Galanina, Y.Y. Illek

**EFFECTIVENESS OF COMBINED USE OF POLYOXIDONIUM AND MAGNETOINFRARED LASER RADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS**

Magnetoinfrared laser therapy and polyoxidoniy were included in complex treatment of children with severe forms of atopical dermatitis. The complex treatment resulted in normalization of clinical parameters, parameters of immunity and the clinical remission of disease.

Key words: atopical dermatitis, polyoxidoniy, magnetoinfrared laser therapy, immunity, clinical remission.

И.Е. Сапожникова, профессор Е.И. Тарловская, А.К. Тарловский, А.А. Соболев

**РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Кировская государственная медицинская академия

Кировская областная клиническая больница  
Кировский областной эндокринологический диспансер

## Введение

Сахарный диабет (СД) типа 2 часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [9,14]. В связи с рядом патогенетических особенностей и отягощением прогноза при сочетании гипертонической болезни (ГБ) с метаболическими нарушениями, некоторыми авторами [2] выделяется "метаболический" вариант ГБ [2]. Сообщается [12], что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), независимо от уровня АД, является фактором риска внезапной кардиальной смерти (ВКС), застойной сердечной недостаточности (ЗСН), желудочковых аритмий (ЖА), ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от ССЗ. Целью исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца у пациентов с ГБ, сочетающейся с метаболическим синдромом (МС) и СД типа 2.

## Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика обследованных 62 пациентов с ГБ представлена в таблице 1.

## Клиническая характеристика пациентов

| Показатель                      | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | P      |
|---------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Возраст, годы                   | 48,8±4,95        | 42,59±7,44       | Нз     |
| Пол                             |                  |                  |        |
| мужчины                         | 9 (30%)          | 11 (34%)         | Нз     |
| женщины                         | 21 (70%)         | 21 (66%)         |        |
| Давность ГБ                     |                  |                  |        |
| 1-4 лет                         | 7 (23%)          | 10 (31%)         | Нз     |
| 5-9 лет                         | 7 (23%)          | 13 (41%)         |        |
| 10-14 лет                       | 8 (27%)          | 5 (16%)          |        |
| 15-19 лет                       | 4 (13%)          | 3 (9%)           |        |
| 20 и более лет                  | 4 (13%)          | 1 (3%)           |        |
| Степень повышения АД            |                  |                  |        |
| 1-я                             | 17 (57%)         | 17 (53%)         | Нз     |
| 2-я                             | 10 (33%)         | 13 (41%)         |        |
| 3-я                             | 3 (10%)          | 2 (6%)           |        |
| Давность СД                     |                  |                  |        |
| 15,9±12,76 мес.                 | 15 (50%)         |                  |        |
| Впервые выявленный              | 6 (20%)          |                  |        |
| до 1 года                       | 6 (20%)          |                  |        |
| 1-3 года                        | 3 (10%)          |                  |        |
| 4-6 лет                         |                  |                  |        |
| Исходная терапия СД:            |                  |                  |        |
| диета                           | 18 (60%)         |                  |        |
| диета + ПСМ                     | 12 (40%)         |                  |        |
| Период предшествующей НТГ:      |                  |                  |        |
| зарегистрирован                 | 11 (37%)         |                  |        |
| не зарегистрирован              | 19 (63%)         |                  |        |
| Рост, см                        | 163,53±10,25     | 165,52±7,64      | Нз     |
| Вес, кг                         | 92,61±19,43      | 63,8±7,84        | P<0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 34,42±5,13       | 23,18±1,56       | P<0,05 |
| ОТ, см                          | 112,05±12,31     | 79,33±8,79       | P<0,01 |
| ОБ, см                          | 112,05±13,11     | 98,28±4,77       | P<0,01 |
| ИТБ                             | 1,00±0,05        | 0,81±0,08        | P<0,01 |
| Степень ожирения:               |                  |                  |        |
| 1-я                             | 6 (20%)          |                  |        |
| 2-я                             | 14 (46%)         |                  |        |
| 3-я                             | 5 (17%)          |                  |        |
| 4-я                             | 5 (17%)          |                  |        |
| Исходная гипотензивная терапия: |                  |                  |        |
| систематическая                 | 18 (60%)         | 18 (56%)         |        |
| «по требованию»                 | 12 (40%)         | 14 (44%)         |        |

Из исследования исключались лица старше 55 лет, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, с хронической почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью (СН) выше II ФК (NYHA), выраженными нарушениями функции печени.

У пациентов проводилось общеклиническое обследование и углубленно изучались углеводный и липидный обмены. Гликемия исследовалась на биохимическом анализаторе «Ехан» глю-

козооксидазным методом. У пациентов с СД типа 2 гликемия тестировалась «натоцак», базально (перед основными приемами пищи) и постпрандиально (через 2 часа после основных приемов пищи). Степень компенсации углеводного обмена за предшествующие 3 месяца оценивалась по концентрации гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на биохимическом анализаторе «Cobas Mira+» иммунотурбодиметрическим колориметрическим методом из гемолизата. Пациентам без СД типа 2 для исключения нарушений углеводного обмена

проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы. Концентрация иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялась радиоиммунологическим методом с использованием коммерческих наборов «Рио-Инс-ПГ». Для косвенной оценки периферической ИР рассчитывалось отношение глюкоза/инсулин (Г/И) [9]. У пациентов, исходно получавших таблетированные сахароснижающие препараты (ТСП) – из группы секретогенов, отмена последних проводилась не менее, чем за 2 суток до исследования. Лица, исходно получавшие метформин, в исследование не включались. Содержание в сыворотке общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определялось на биохимическом анализаторе «Cobas Mira+» ферментативным колориметрическим методом. Уровни липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и величина индекса атерогенности (ИА) рассчитывались по формулам: ЛПОНП=ТГ/2,18; ЛПНП=ОХс-(ЛПОНП+ЛПВП); ИА=ОХс-ЛПВП/ЛПВП.

Для аргументированного исключения ИБС всем пациентам проводилась велоэргометрия (ВЭМ) на аппарате «Стресс-система» до достижения субмаксимальной ЧСС. Пациенты с положительным ишемическим тестом в исследование не включались.  $\beta$ -адреноблокаторы и антагонисты кальция отменялись не менее, чем за 3 суток до исследований. Эхокардиоскопия (Эхо-КС) проводилась на аппарате «ACUSON/28XP/10с» в М-модальном режиме по методике Teicholz, а также в 2-мерном и импульсном доплеровском режиме для выявления модели ремоделирования ЛЖ, наличия и степени выраженности ГЛЖ, вы-

раженности нарушения систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ в стандартных позициях. Для исключения симптоматической артериальной гипертензии по показаниям проводилось доплеровское исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, щитовидной железы, исследовалось функциональное состояние щитовидной железы.

Статистическая обработка данных. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – одно стандартное отклонение. Для проверки гипотезы о различии средних для двух групп использовался двусторонний вариант критерия Стьюдента. Для определения существования различий между двумя группами по качественным признакам был использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса и двусторонний вариант точного критерия Фишера. Для корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). При  $p < 0,05$  различия считались статистически значимыми. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы BIOSTAT 4.03.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты не различались по полу, возрасту, степени повышения АД. У всех пациентов с СД типа 2 имелось абдоминальное ожирение (АО), величины индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и индекса талия/бедро (ИТБ) у них оказались достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы. Показатели метаболического статуса пациентов с ГБ представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Метаболический статус пациентов с ГБ

| Параметр                        | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | p      |
|---------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Гликемия «натощак», ммоль/л     | 7,18±1,7         | 4,16±0,54        | P<0,05 |
| Hba <sub>1c</sub> , % (N=3-6%)  | 8,33±1,0         | 5,04±0,42        | P<0,01 |
| ОХс, ммоль/л, (N<5,2 ммоль/л)   | 7,15±1,09        | 5,43±0,87        | P<0,01 |
| ТГ, ммоль/л, (N<1,7 ммоль/л)    | 2,79±0,92        | 1,18±0,41        | P<0,05 |
| ЛПВП, ммоль/л, (N≥1,4 ммоль/л)  | 1,4±0,47         | 1,74±0,66        | нз     |
| ЛПОНП, ммоль/л, (N<0,8 ммоль/л) | 1,21±0,45        | 0,56±0,19        | P<0,01 |
| ЛПНП, ммоль/л, (N<3,5 ммоль/л)  | 4,3±1,73         | 3,12±1,0         | P<0,05 |
| ИА, усл ед, (N=2-3)             | 4,31±1,73        | 2,48±1,0         | P<0,01 |
| ИРИ, мкЕд/л (N=60-160 мкЕд/л)   | 155,28±77,64     | 61,02±19,44      | P<0,02 |

ГЛЖ (по индексу массы миокарда ЛЖ (ИМ- $M_{лж}$ ) выявлена у 13 (21%) пациентов обеих групп, в том числе у 11 (37 %) пациентов с ГБ+СД типа 2 и у 2 (6%) пациентов с ГБ без избыточного веса и без метаболических нарушений. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса ГЛЖ до-

стоверно чаще выявлялась у пациентов с ГБ+СД типа 2 по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без метаболических нарушений ( $p < 0,01$ ). При сравнении пациентов по показателям, количественно характеризующим ГЛЖ, получены следующие результаты (таблица 3).

Таблица 3

## Выраженность ГЛЖ у пациентов с ГБ

| Показатель                           | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | P      |
|--------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| ММ <sub>ЛЖ</sub> , г                 | 206,86±82,05     | 139,23±30,54     | P<0,01 |
| ИММ <sub>ЛЖ</sub> , г/м <sup>2</sup> | 102,83±27,49     | 81,26±16,26      | Нз     |
| ТЗС <sub>ЛЖ</sub> , мм               | 11,16±1,76       | 8,8±0,98         | P<0,05 |
| ТМЖП, мм                             | 11,34±1,82       | 8,78±1,01        | P<0,05 |

Примечание: ММ<sub>ЛЖ</sub> - масса миокарда ЛЖ; ТЗС<sub>ЛЖ</sub> - толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

Ремоделирование сердца найдено у 24 (39%) пациентов обеих групп. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса у пациентов с ГБ+СД типа 2 с достоверно более высокой частотой выявились как ремоделирование сер-

дца, так и его прогностически неблагоприятные варианты (концентрическая гипертрофия (КГ) и концентрическое ремоделирование (КР)). Полученные результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

## Варианты ремоделирования сердца у пациентов с ГБ

| Геометрическая модель                       | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | P       |
|---|------------------|------------------|---------|
| Норма, n (%)                                | 10 (33,33)       | 28 (87,5)        | P<0,001 |
| Эксцентрическая гипертрофия (ЭГ), n (%)     | 2 (6,67)         | 1 (3,12)         | Нз      |
| Концентрическое ремоделирование (КР), n (%) | 9 (30)           | 2 (6,25)         | P<0,05  |
| Концентрическая гипертрофия (КГ), n (%)     | 9 (30)           | 1 (3,12)         | P<0,01  |
| Всего нарушений геом. модели n (%)          | 20 (66,67)       | 4 (12,5)         | P<0,001 |

Таблица 5

## Показатели геометрической модели сердца

| Показатель                  | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | P      |
|-----------------------------|------------------|------------------|--------|
| ОТС, усл ед                 | 0,47±0,09        | 0,38±0,06        | P<0,01 |
| КДО/ММ <sub>ЛЖ</sub> , мл/г | 0,58±0,13        | 0,73±0,12        | P<0,01 |

Примечание: ОТС - индекс относительной толщины стенок ЛЖ; КДО/ММ<sub>ЛЖ</sub> - отношение конечного диастолического объема к массе миокарда ЛЖ

Статистическая значимость различий индекса ОТС между группами пациентов с ГБ количественно отражает выявленное нами достоверно более частое формирование концентрических вариантов ремоделирования при ГБ в сочетании с метаболическими нарушениями и СД типа 2.

У пациентов с ГБ+СД типа 2 по сравнению с лицами с ГБ без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена найдена значимо большая величина конечного диастолического размера левого предсердия (КДР<sub>лп</sub>): 43,55±4,3 мл vs 36,06±3,0 мл (p<0,01). По показателям систолической функции миокарда ЛЖ (конечный систолический объем ЛЖ (КСО<sub>ЛЖ</sub>) фракция выброса ЛЖ (ФВ<sub>ЛЖ</sub>), ударный объем ЛЖ (УО<sub>ЛЖ</sub>) группы достоверно не различались. Это связано с тем, что пациенты с выраженной систолической дисфункцией ЛЖ в данное исследование не включались.

У пациентов с ГБ+СД типа 2 нарушение диастолической функции (ДФ) миокарда ЛЖ выявлено в 100% с преобладанием 1-го типа нарушений ДФ - типа замедленного расслабления (ТЗР),

зарегистрированного у 28 (93%) пациентов. У 2 (7%) пациентов 1-й группы зарегистрирован 2-й тип нарушения ДФ - псевдонормальный трансмитральный кровоток (ПНТК). У пациентов с ГБ без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена нарушения ДФ выявлены у 17 (53%) пациентов; у 15 пациентов (47% по всей группе, 88% имевших нарушения ДФ) найден 1-й тип нарушений ДФ (ТЗР), у 2 пациентов (6% по всей группе, 12% имевших нарушения ДФ) - 2-й тип нарушения ДФ (ПНТК). 3-й тип нарушений ДФ миокарда ЛЖ (рестриктивный) у обследованных пациентов не выявлен, поскольку выраженная СН являлась критерием исключения из данного исследования. При использовании критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса у пациентов с ГБ+СД типа 2 достоверно чаще регистрировались как нарушение ДФ миокарда ЛЖ без подразделения на ее типы (p<0,01), так и тип замедленного расслабления по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений (таблица 6).



## Диастолическая функция миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ

| ДФ                     | 1-я группа, n=30 | 2-я группа, n=32 | p*      |
|------------------------|------------------|------------------|---------|
| Норма, n (%)           | 0                | 13 (41)          | P<0,001 |
| ТЗР, n (%)             | 28 (93)          | 15 (47)          | P<0,005 |
| ПНТ, n (%)             | 2 (7)            | 2 (6)            | Нз      |
| РТ, n (%)              | 0                | 0                |         |
| Всего нар-ий ДФ, n (%) | 30 (100)         | 17 (53)          | P<0,001 |

Примечание: \* - при сравнении всех пациентов, вошедших в соответствующие группы

Между пациентами обеих групп не найдены значимые различия по величинам времени замедления пика Е и времени изоволюметрического расслабления ЛЖ. У пациентов с СД типа 2 найдено достоверно более низкое отношение пиков Е/А, т.е. замедление раннего диастолического наполнения ( $0,89 \pm 0,13$  vs  $1,28 \pm 0,4$ ;  $p < 0,01$ ).

При корреляционном анализе с использованием коэффициента корреляции Пирсона, у пациентов с ГБ+СД типа 2 найден ряд достоверных взаимосвязей. Корреляция между  $\text{HbA}_{1c}$  и  $\text{КДО}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,026$ ) может отражать повышение жесткости миокарда ЛЖ при ухудшении компенсации углеводного обмена. Ассоциация между величиной  $\text{КДР}_{\text{ЛП}}$  и уровнем ИРИ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,02$ ) может указывать на связь гиперинсулинемии (ГИ) с повышением  $\text{КДР}_{\text{ЛП}}$ , т.е. с нарушением ДФ миокарда ЛЖ и ремоделированием сердца.

У пациентов с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений не найдено корреляций между показателями Эхо-КС, в частности, характеризующими ремоделирование сердца, и метаболическими параметрами. Установлены достоверные связи между привычным уровнем систолического АД (САД) и  $\text{ММ}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,05$ ),  $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}}$  ( $r = 0,62$ ;  $p = 0,02$ ).

В данном исследовании распространенность ГЛЖ среди пациентов с ГБ составила 21%, что соответствует данным литературы [2]. Сообщается [2], что распространенность ГЛЖ, верифицируемой по Эхо-КС, варьирует от 15 до 20%. При сравнимом уровне АД у исследованных пациентов нами найдено достоверно более частое развитие ГЛЖ и ремоделирования сердца у лиц с ГБ в сочетании с СД типа 2 (по сравнению с пациентами без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений). В доступной литературе недостаточно сведений о распространенности ГЛЖ у пациентов с ГБ в зависимости от варианта метаболических нарушений. Имеются указания на более частое развитие ГЛЖ при МС, что связывается с прямым влиянием на сердце повышенного АД и с опосредованными нейрогуморальными влияниями [1]. Сообщается [13], что СД 2-го типа является независимым предиктором увеличения массы миокарда ЛЖ и его дисфункции, в особенности диастолической.

При сравнимой степени повышения АД у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2 в нашем

исследовании значимо чаще выявлялись нарушения геометрической модели сердца. Данный факт может отражать участие в процессе гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ при ГБ не только гемодинамических, но и метаболических, и гормональных факторов. Ю.В.Зимин и соавт. [4] выявили значимо более высокие значения  $\text{ММ}_{\text{ЛЖ}}$  и  $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}}$  при ГБ в сочетании с инсулинорезистентностью, по сравнению с ГБ без признаков последней при сравнимых уровнях АД и особенностях гемодинамики.

Нами выявлена достоверно более высокая распространенность прогностически неблагоприятных [7] концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2. Сведений о подобных взаимосвязях в доступной литературе недостаточно. Данный факт может быть связан с ростостимулирующей активностью инсулина и сопутствующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Сообщается [10] об определяющей роли тканевых нейрогормонов, в первую очередь РААС, а также ряда натрийуретических пептидов в развитии нарушений ДФ миокарда ЛЖ при ГБ. Нейрогормоны способствуют нарушению ДФ при остром и при хроническом воздействии за счет увеличения интерстициального фиброза [10], нарушающего релаксацию и раннее наполнение ЛЖ, уменьшающего его растяжимость в диастолу. Изменения наполнения ЛЖ найдены при ожирении [8] и сахарном диабете [11].

В нашем исследовании нарушения ДФ миокарда ЛЖ с достоверно большей частотой выявлялись у пациентов с ГБ в сочетании с СД типа 2, достигнув у данного контингента пациентов 100%, что соответствует литературным данным [6]. Найдено, что при СД и ожирении жесткость миокарда ЛЖ достигала значительной степени, превышая таковую при ГБ без СД, в том числе при наличии ожирения [6]. Полученный результат может быть объяснен тем, что синдром хронической гипергликемии per se вызывает повышение частоты нарушений ДФ, усугубляя изменения, связанные с повышенным АД. Среди факторов, способствующих нарушению ДФ (повышению ригидности миокарда) при декомпенсированном СД, называются усиление миокардиального фиброза, накопление гликопротеинов в интерстиции, замедление поглощения кальция эндоплазматическим

ретикулолом, дисфункция эндотелия коронаров с уменьшением синтеза оксида азота [3,5,11]. Основой функциональных и морфологических изменений в миокарде при СД являются вызванные хронической гипергликемией и избыточной продукцией свободных радикалов микро- и макроангиопатии, автономная нейропатия, дисфункция эндотелия [5].

#### Выводы:

1) У пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2, при сравнимом уровне АД найдено достоверно более частое развитие гипертрофии миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами с ГБ без избыточного веса и без выраженных метаболических нарушений.

2) У пациентов с гипертонической болезнью, сочетающейся с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 по сравнению с лицами с гипертонической болезнью без избыточного веса и без нарушений углеводного обмена установлено достоверно более частое формирование проноetically неблагоприятных концентрических вариантов ремоделирования сердца (концентрической ГЛЖ и концентрического ремоделирования).

3) У всех пациентов с гипертонической болезнью, метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2 при отсутствии систолической дисфункции определялись нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ.

#### Список литературы:

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В. с соавт. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. – 300с.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2001: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М. – 2001. – 270 с.
3. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям транзитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации // Кардиология. - 1998. - №5.- С.69-76.
4. Зимин Ю.В., Родоманченко Т.В., Бойко Т.А. Клиническая и гемодинамическая характеристика гипертонической болезни, ассоциированной с инсулинорезистентностью: связь массы миокарда левого желудочка с гиперсекрецией инсулина // Кардиология. - 1998. - №4.- С.9-13.
5. Соколов Е.И. Диабетическое сердце: метаболические причины развития кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. - 1996.- №6. - С. 20-26.
6. Соколов Е.И., Заев А.П., Оляха Р.П. с соавт. Поражение миокарда при сахарном диабете по данным эхокардиографии // Проблемы эндокринологии. - 1996.- №2. - С. 15-17.

7. Флоря В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. - 1997. - №5.- С. 63-67.

8. Bercalp B., Cesur V., Corapciogolu C. et al. Obesity and left ventricular diastolic dysfunction // Intern. J. Cardiol. – 1995. – Vol.52. – P. 23-36.

9. Ferranini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 1147-1149.

10. European Study Group of Diastolic Heart Failure // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 7. – P. 990-1003.

11. Inoue T. Impaired left diastolic filling occurs in diabetic patients without arteriosclerotic coronary artery disease // Am. J. Med. Sci. – 1997. – Vol. 313. – P. 125-130.

12. Kaplan N.M., Douglas P.S., Rose B.D. UpToDate. 2000. - P. 998-1002.

13. Lee M., Gardin J., Lynch J. et al. Clinical implications and treatment of left ventricular hypertrophy in hypertension // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 133 – P. 36-43.

14. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): An expanded definition // Ann. Rev. Med. – 1993.– Vol. 4. – P. 121-130.

#### Summary

### MYOCARDIAL REMODELLING IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

*I. Sapozhnikova, E. Tarlovskaya, A. Tarlovsky, A. Sobolev*

30 hypertensive patients with associated metabolic abnormalities included metabolic syndrome X and type 2 diabetes mellitus and 32 hypertensive patients without obesity and associated metabolic abnormalities with comparative blood pressure levels were studied. Left ventricular hypertrophy and myocardial remodelling were examined in 62 patients with arterial hypertension. Patients with arterial hypertension and associated type 2 diabetes mellitus have more significant prevalence of left ventricular hypertrophy, myocardial remodelling and concentric types of remodelling and relationships of those tests with parameters of metabolic status. Patients with associated abnormalities have total prevalence of heart diastolic dysfunction.

Доцент О.И. Хвостова

### К ВОПРОСУ КОРРЕКЦИИ ЭКСТЕРНАЛЬНОГО ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей*

Во многих развитых странах отмечается значительное увеличение числа больных с нарушением пищевого поведения (ПП), следствием чего является возникновение многочисленных алиментарно-зависимых заболеваний, таких как ожирение, болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и др. Причём, отмечаются большие сложности в изменении сформированного пищевого поведения даже лицами с тяжёлыми заболеваниями, несмотря на интенсивное обучение их коррекции питания и даже непосредственную угрозу жизни при невыполнении требований.

У большинства пациентов с ожирением наблюдаются нарушения психологических форм пищевого поведения, способствующие усилению влечения к пище (3). Известно 3 типа нарушения пищевого поведения (ПП): эмоциогенное пищевое поведение, ограничительное пищевое поведение и экстернальное пищевое поведение (1, 4).

*Эмоциогенное ПП* может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное пищевое поведение) либо перееданием с нарушением суточного ритма приёма пищи (синдром ночной еды). При нем человек принимает пищу не потому что голоден, а потому что неспокоен, тревожен, раздражен, у него плохое настроение, он удручен, подавлен, обижен и т.д. Другими словами, стимулом к приему пищи является не голод, а эмоциональный дискомфорт. Человек заедает свои горести и несчастья.

*Ограничительное пищевое поведение* характеризуется избыточными пищевыми самоограничениями и бессистемными слишком строгими диетами, к которым время от времени прибегают все больные ожирением. Периоды ограничительного ПП сменяются периодами переедания с новым интенсивным набором веса, которые ведут к декомпенсации в психической и вегетативной сферах (1).

*Экстернальный тип пищевого поведения* проявляется повышенной реакцией не на внутренние, гомеостатические стимулы к приему пищи (уровень глюкозы и свободных жирных кислот в крови, наполненность желудка, его моторика и т.д.), а на внешние стимулы, такие, как накрытый стол, реклама пищевых продуктов, принимающий пищу человек и т.д. Тучные люди с экстернальным типом пищевого поведения едят вне зависимости от того, когда они в последний раз принимали пищу. Именно эта особенность лежит в основе переедания «за компанию», перекусов на улице, избыточного приёма пищи в гостях, покупки излишнего количества продуктов. Основой повышенного реагирования на внешние стимулы приема пищи является не столько повышенный аппетит, сколько сниженная насыщаемость. Насыщение (сытость) – это отсут-

ствие желания есть, вызванное приёмом пищи. По сути, оно противоположно ощущению аппетита и голода. Насыщение – это нечто большее, чем исчезновение голода. Оно сопровождается чувством удовольствия и ощущением полноты желудка. Выделяют два вида насыщения – раннее или полное (до всасывания и усвоения пищи), и позднее или полное (после усвоения съеденной пищи). Прекращение приёма пищи при раннем насыщении является идеальным физиологическим моментом питания.

Одновременно с диетотерапией, медикаментозным лечением должна проводиться коррекция пищевого поведения при ожирении методами психотерапии. Психотерапия является тем способом, с помощью которого можно реально переориентировать человека на иной образ жизни, изменить его личностные установки.

Цель настоящей работы – достижение стойкого снижения веса при экстернальном типе пищевого поведения на длительный период путём формирования нового рационального стереотипа пищевого поведения и усиления воздействия за счёт внушения с использованием категорий преимущественно основной репрезентативной системы восприятия информации пациентом.

Метод исследования. Выявление особенностей ПП происходит с помощью анализа анамнеза, путём специального опросника (Вознесенская Т.Г., 2004), анализа дневника питания. При выявлении экстернального типа нарушения ПП проводят рациональную психотерапию для осознания проблемы пациентом, формируют активную положительную эмоционально-волевую мотивацию на достижение конечной цели – снижение веса по определенной программе за данный промежуток времени на рекомендуемое количество килограммов. Определяют репрезентативную основную систему восприятия информации пациентом (это система, посредством которой человеком воспринимается и обрабатывается информация, поступающая из внешнего мира): визуальную, аудиальную, или кинестетическую. Между этими тремя видами репрезентативных систем восприятия информации расположены «трансляторы». Когда сообщаемая информация не соответствует стилю восприятия пациента, то он вынужден транслировать её в другую модальность. Поскольку это занимает время, пациент пропускает нужную информацию.

Составляют в бодрствующем состоянии формулу изменения пищевого поведенческого стереотипа (ППС), направленную на нормализацию пищевого поведения с учётом выявленной репрезентативной основной системы.

#### Формула пищевого поведенческого стереотипа

| Желаемое состояние   | Исходное состояние                          |
|--|---|
| К* хорошее настроение, хочу общаться с людьми без стеснения своего веса (душевный настрой) | К* нет настроения, стесняюсь ходить в гости |
| В* маленький (о размере одежды)  | В* большой                                  |
| А* лёгкая походка, ловкая (о звуке шагов)  | А* тяжёлая, неуклюжая походка               |

А\* - аудиальная система В\* - визуальная система К\* - кинестетическая система

Пациент подробно по всем трём видам репрезентативных систем восприятия информации (аудиальной, визуальной, кинестетической) описывает исходное состояние (ИС). По аудиальной репрезентативной системе - что сейчас слышите от окружающих относительно своего веса? По визуальной репрезентативной системе - как Вы выглядите? Часто смотрите в зеркало? Какой размер одежды носите? По кинестетической репрезентативной системе - как себя чувствуете? Какое у Вас настроение?

После этого пациента погружают в трансное состояние и проводят сеанс косвенных внушений, повторяя составленную формулу с использованием изменения пищевого поведенческого стереотипа.

Продолжительность психотерапевтического сеанса 20 минут включает сеанс косвенных внушений и повторение составленной формулы изменения пищевого поведенческого стереотипа. При ведущей репрезентативной системе - визуальной - формула измененного пищевого поведенческого стереотипа включает категории, касающиеся восприятия посредством зрительных образов (50%) - 10 минут, касающиеся восприятия посредством слуховых впечатлений (25%) - 5 минут, касающиеся восприятия посредством ощущений (25%) - 5 минут от времени проведения сеанса. При ведущей репрезентативной системе - аудиальной - формула измененного пищевого поведенческого стереотипа включает категории, касающиеся восприятия посредством слуховых впечатлений (50%) - 10 минут, зрительных образов (25%) - 5 мин., касающиеся восприятия посредством ощущений (25%) - 5 минут, от времени проведения сеанса. При ведущей репрезентативной системе - кинестетической - формула измененного пищевого поведенческого стереотипа включает категории, касающиеся восприятия посредством ощущений (50%) - 10 минут, слуховых впечатлений (25%) - 5 минут, зрительных образов (25%) - 5 мин., от времени проведения сеанса.

Для снижения массы тела на 1 месяц назначается пациенту диета общей калорийностью 1000 ккал. Низкокалорийная диета достаточно легко переносится, благодаря психотерапевтически достигнутой дезактуализации проблемы, нормализации и осознанию адекватного пищевого поведения, укреплению процесса насыщения, стабилизации психоэмоционального состояния.

На второй сеанс психотерапевт просит прийти пациента через 3 дня с чувством голода. Этот сеанс внушения проводят в трансном состоянии и посвящают стимуляции раннего насыщения для предупреждения переедания.

Предварительно понятным для пациента языком разъясняют, что такое голод. Голод - это общее чувство, которое заключается в ощущении пустоты и спазмов желудка, а также в инстинктивном понимании необходимости приёма пищи. Чувство голода возникает тогда, когда запасы организма снизились ниже уровня, необходимого

для энергетического равновесия. Голод - физиологический регулятор количества потребляемой пищи.

Одним из существенных, но не обязательных факторов, усиливающих чувство голода, являются сокращения пустого желудка. Эти сокращения воспринимаются нервными окончаниями (механорецепторами) стенки желудка и передаются в головной мозг, где и формируется чувство голода.

Легко представить, что переедающий человек имеет "растянутый" желудок. И первое насыщение он получает только тогда, когда желудок наполнен. Вследствие этого потребляется гораздо большее количество пищи, чем необходимо организму. Уменьшение объема желудка за счет усиления его мышечного тонуса позволяет получать истинное насыщение с помощью малого количества пищи.

В формировании чувства голода большую роль играет количество глюкозы, растворенной в крови. Снижение её концентрации ниже определённого уровня тесно связано с ощущением «голодного желудка» - мощными сокращениями его мышечной оболочки.

По данным многих исследований выраженность чувства голода зависит от температуры окружающего пространства. Человек потребляет пищу в количестве, обратно пропорциональном температуре окружающей среды. Это обусловлено работой системы терморегуляции и может объяснить некоторое усиление чувства голода на открытом воздухе и в холодное время года. Стужа за окном и нахождение в хорошо протапливаемом помещении аппетит не усиливают, имеется в виду температура непосредственной среды обитания человека.

Зная данный механизм регуляции питания, можно рекомендовать пациенту с экстернальным типом пищевого поведения усилить стимуляцию раннего насыщения для предупреждения переедания:

1. принимать пищу в приятной обстановке, не спеша, тщательно её пережёвывая, после каждого куска обязательно класть на стол вилку или ложку;
2. без отвлечения во время приёма пищи на разговоры, просмотр телепередач и другие моменты, которые тормозят процесс нормального насыщения;
3. стол должен быть хорошо сервирован, пища приятна на вид, ароматна;
4. рекомендуется обедать под любимую и спокойную музыку;
5. не бояться оставить на тарелке недоеденное, тарелка пусть будет меньших размеров, чем обычно;
6. незадолго до окончания еды делать перерыв на 4-5 минут - после него, возможно, доедать до конца не захочется.

Всё это обеспечивает возникновение своевременного, раннего насыщения и нормализует



аппетит в соответствии с истинными энергетическими потребностями организма. А для того, чтобы устоять против запаха и внешнего вида пищи, следует рекомендовать пациентам покупать продукты строго по заранее составленному списку, не отправляться за продуктами в состоянии голода, а маршрут на работу или учёбу выбрать так, чтобы не проходить мимо предприятий «быстрого питания», закусочных, пирожковых.

Продолжительность психотерапевтического сеанса 20 минут. После сеанса психотерапевт возвращает пациента в бодрствующее состояние.

На третий сеанс пациента попросили прийти через 5 дней. Третий психотерапевтический сеанс проводят как первый.

Пациенты находятся на динамическом наблюдении на протяжении 6 месяцев.

*Результаты.* За 1 месяц лечения пациентов с экстернальным типом нарушения пищевого поведения предложенным способом пациенты теряли в массе от 1,5 до 3,5 кг. В среднем по группе масса тела снизилась на 4,2 % (ИМТ  $33,10 \pm 5,65$  кг/м<sup>2</sup>). За 6 месяцев вес снизился от 5,8 до 15,3 кг. Через 6 месяцев в весе никто из пациентов не прибавил.

#### **Выводы:**

Таким образом, проведённое исследование показало эффективность метода. За 6 месяцев динамического наблюдения (врач психотерапевт и врач диетолог-эндокринолог) у большинства пациентов удаётся не только добиться снижения массы тела, но и, главное, сформировать и закрепить более рациональный тип пищевого поведения.

Способ используется при проведении «Школы коррекции избыточного веса» в Муниципальном центре медицинской профилактики, в эндокринологическом диспансере при МУГБ №1 г. Новокузнецка.

#### **Список литературы:**

1. Вознесенская Т.Г. Нарушение пищевого поведения и коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции / Т.Г. Вознесенская, В.А. Сафонова, Н.М. Платонова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. - № 12. – С. 49-52

2. Креславский Е.С. Психотерапия в системе реабилитации больных алиментарно-консти-

туционной формой ожирения. / Е.С. Креславский // Терапевтический архив. - 1984, т.56. - № 10. - С. 104-107.

3. Крылов В.И. Нарушения пищевого поведения психосоматической природы в общей медицинской практике. / В.И. Крылов, Е.Н. Лаптева // Клиническая медицина. – 1997. - № 3. С. 44 - 46.

4. Мезерене Р.В. Психическая зависимость от еды как объект психотерапии. / Р.В. Мезерене // С-П. – 1993. - № 2 (5). – С. 64-65.

5. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 456 с.

6. Van Strien T. et al The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) assesment of restrained, emotional and external eating behavior. – Int. J. Eating Disord.- 1986.- Vol. N.-2. – P. 188-204.

#### **Summary**

### **CORRECTION OF THE EXTERNAL EATING BEHAVIOR**

*O.I. Khvostova*

*Postgraduate Medical Institute, Novokuznetsk*

The article is devoted to the problem of correction of external eating behavior in the obesity with the psychotherapeutic treatment methods. The basic representative system of a patient perception of information is assessed during the first treatment session. The stereotype of behavior eating modification aimed at the correction of eating behavior is formed when patients are kept awake with the basic representative system. The second treatment session, when patients are at hypnotic suggestion, strives at the stimulation of early appetite control to prevent excessive food intake. The third psychotherapeutic session is carried out in the way like the first one.

Thus we managed not only reduce body weight but to develop and maintain a more rational mode of eating behavior in many studied patients.

**Keywords:** external eating behavior, psychotherapy, obesity.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА****А. А. Вотинцев  
СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
РЕЦИДИВА СЕРОЗНОГО  
РАКА ЯИЧНИКОВ***Кировская государственная медицинская  
академия*

Рак яичников является одной из самых частых форм злокачественных новообразований женской половой сферы. Ежегодно в мире регистрируется 165 тысяч злокачественных новообразований яичников и 101 тысяча смертей от них, в России – 11,7 тыс. и 7,3 тыс. соответственно [2]. В структуре онкопатологии злокачественные эпителиальные опухоли яичников занимают 6-е место [8]. Эпидемиологические исследования показывают, что за последнее десятилетие в России, как и во всём мире, отмечается отчётливая тенденция роста заболеваемости опухолями яичников, причём ежегодно число больных новообразованиями гонад возрастает на 1,5%.

Основной причиной смерти больных злокачественными опухолями яичников является возникновение рецидивов после первичной операции, причём у 27% пациенток повторный рост наступает в течение первых полутора лет от начала клинической ремиссии [6]. Имеющиеся клинические сведения [7] касаются выделения группы низкого и высокого риска развития рецидивов заболевания, в которых учитываются лишь стадии болезни. Это ещё раз подтверждает, что на сегодняшний день в прогнозировании оценивается, в основном, клинический аспект заболевания, в то время как морфологические критерии не учитываются. О целесообразности учёта гистологической структуры и степени злокачественности рака яичников для предсказания возобновления его роста указания отсутствуют.

Проведённые многими авторами научные изыскания на материале иных органов показывают достоверную взаимосвязь экспрессии различных опухолевых маркёров (p53, простагландинов серии E, катепсина B, белков апоптоза Bcl-2, Mcl-1) с частотой появления рецидива новообразования [9]. Мы предприняли попытку исследовать возможность их использования самостоятельно или в комплексе с другими морфологическими характеристиками неоплазм для прогноза рецидивирования рака яичников, поскольку их эффективность по отношению к этому органу неизвестна [11].

*Цель исследования.* Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических, гистоспектрофотометрических и иммуногистохимических характеристик овариального рака у пациенток с последующей

разработкой алгоритма установления возможности возобновления опухолевого роста после радикального лечения.

**Материалы и методы**

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 120 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic, II и III клинических стадий (FIGO, 1976), у 60 женщин в последующем был диагностирован рецидив заболевания. Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Пациентки с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Рецидивом рака яичника считали возобновление опухолевого роста в пределах локализации первичной опухоли после проведённого радикального лечения.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям A.C.Brodere (1926) [10].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерноклеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Плоидометрию опухолевых клеток рака женских гонад осуществляли при окраске микропрепаратов по методу Фельгена посредством компьютерного анализатора изображений Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998), совмещённого с микроскопом Leica REICHERT POLIVAR 2 на монохроматическом светофильтре длиной волны 570 нм. Для получения «тканевого стан-

дарты плоидности» в тех же гистологических срезах определяли среднюю интегральную яркость ядер малых лимфоцитов, которая соответствует параплоидному набору хромосом (2с). Вычисляя плоидность ядер исследуемых эпителиальных клеток рака яичников в единицах «с», средние показатели интегральной яркости ядер делили на половину указанного тканевого стандарта [1].

В иммуногистохимической оценке пролиферативной активности рецидивирующего и безрецидивного рака яичников нами использовались антитела к PCNA, bcl-2, mt p53. При исследовании использовались мышинные моноклональные антитела к PCNA (антиген ядер пролиферирующих клеток) клон PC 10, Ig G2 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1 : 200 при времени инкубации 60 мин. Затем суммировали количество клеток (%), в ядрах которых выявлялась экспрессия антигена PCNA на 300 раковых клеток. Bcl-2 обнаруживался нами с помощью моноклональных антител к bcl-2, клон Bcl-2/100/D5, Ig G1 (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток. Mt p53 дифференцировался мышинными моноклональными антителами p53, клон DO-7, IgG2b (M 7001 DakoCytomation) в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась ядерная окраска 10% и более ядер опухолевых клеток.

Для анализа рецепторного статуса опухолевых клеток в прогнозировании рецидивов овариальных карцином предпринималось иммуногистохимическое фенотипирование злокачественных неоплазм яичников с мышинными моноклональными антителами к эстрогеновым рецепторам человека, клон 6F1, IgG1 (NCL-L-ER-6F11 Novocastra) в разведении 1:80 и антител к прогестероновым рецепторам человека, клон 16, IgG1 (NCL-L-PGR-312 Novocastra) в разведении 1:200.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

В своей работе мы использовали многопараметрическую бинарную логистическую регрессионную модель. Доверительный интервал полученной модели определяли по значению Nagelkerke R<sup>2</sup>.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

Наиболее достоверными прогностически значимыми критериями у женщин молодого воз-

раста были признаны площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии онкогена-супрессора mt p53, уровень экспрессии PCNA, уровень экспрессии рецепторов к эстрогенам.

На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать вероятность возникновения рецидива серозной овариальной карциномы после радикального лечения.

Известен клинический способ прогнозирования ранних рецидивов или/и метастазов рака шейки матки [4], основанный на определении соотношения абсолютного числа лимфоцитов к абсолютному числу моноцитов периферической крови при сочетанной лучевой терапии с последующим делением полученного соотношения на 4,05. При значениях полученного результата выше единицы констатируют отсутствие вероятности рецидива заболевания в течение первого года наблюдения, а при значениях ниже единицы констатируют наличие продолженного роста опухоли и возникновение рецидива рака в первый год после лечения. Однако этот способ может быть применен только при раке шейки матки и не применим к карциномам другой локализации, кроме того, результат не отражает степени вероятности положительного или отрицательного результата по истечении года безрецидивного периода.

Также известен способ прогнозирования рецидива рака молочной железы [3], основанный на биохимическом исследовании менопаузальных больных после комплексного лечения. Развитие рецидива констатируют при снижении соотношения концентрации эстриола к концентрации эстрона и эстрадиола в моче в зависимости от длительности безрецидивного периода. Следует отметить, что способ применим только при раке молочной железы у женщин в постменопаузе и использует параметры, определяемые при биохимическом исследовании.

Наиболее близкий способ описан в [5]. Он заключается в том, что прогноз развития рецидива рака эндометрия выставляется по значению коэффициента соотношения катепсина Д и кислотостабильных ингибиторов, определяемых при помощи биохимического исследования в ткани злокачественной опухоли и эндометрия. При уровне коэффициента, превышающем показатели, характерные для ткани интактного эндометрия, более чем в 2,4-2,8 раза, прогнозируют развитие рецидива рака эндометрия в срок до 6 месяцев.

Недостатками способа являются невозможность использования при раке яичников, прогностическое суждение не носит вероятностного характера, а используемые параметры требуют проведения специфических биохимических методов.

Сущность изобретения заключается в том, что прогноз наступления рецидива устанавлива-

ется на основании значения вероятности, вычисленной по формуле, определённой с помощью логистической регрессии. В формулу входит комбинация нескольких переменных, являющихся морфологическими параметрами опухоли.

Техническим результатом изобретения является возможность прогноза повторного ракового роста по морфологическим характеристикам первичной опухоли до клинического появления рецидива, а также возможность использования его при планировании тактики ведения больных, а также в выборе метода лечения.

Способ реализуется следующим образом: определяются такие параметры опухоли, как площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии p53, уровень экспрессии рецепторов эстрогена, уровень экспрессии PCNA.

Площадь раковой клетки измеряется окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в мкм<sup>2</sup>.

Средняя плоидность ядер опухолевых клеток измеряется фотометром в единицах количества наборов хромосом, с.

Величина экспрессии p53 выражается в баллах: отсутствие экспрессии p53 в опухолевых клетках – 0 баллов; экспрессия p53 выявлена в 1-10% клеток – 1 балл; p53 визуализируется в 11-50% клеток опухоли – 2 балла; p53 определяется в 51-100% раковых клеток – 3 балла.

Уровень экспрессии рецепторов эстрогена выражался в баллах: отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена в опухолевых клетках – 0 баллов; экспрессия рецепторов эстрогена выявлена в 1-10% клеток – 1 балл; рецепторы эстрогена визуализируются в 11-50% клеток опухоли – 2 балла; рецепторы эстрогена определяются в 51-100% раковых клеток – 3 балла.

Величина экспрессии PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) определяется в процентах по количеству PCNA – позитивных клеток в опухоли.

Далее вычисляется вероятность рецидива по формуле:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-z}} ;$$

$$Z = 266,67 - 2,30 \cdot X_1 - 26,93 \cdot X_2 + 68,06 \cdot X_3 - 24,33 \cdot X_4 - 0,78 \cdot X_5$$

где X1 – площадь раковой клетки (мкм<sup>2</sup>);

X2 – средняя плоидность ядер опухолевых клеток (с);

X3 – интенсивность мечения p53 (в баллах);

X4 – интенсивность мечения рецепторов эстрогена (в баллах);

X5 – величина экспрессии PCNA (%).

При этом конечная переменная Y может принимать значения в диапазоне от 0 до 1. Значения 0 ≤ Y ≤ 0,5 следует расценивать как показатель низ-

кого риска возобновления опухолевого роста, в то время как 0,5 < Y ≤ 1 свидетельствует в пользу высокого риска развития рецидива.

Достоинствами способа являются небольшое количество используемых морфологических критериев, простота и небольшая стоимость реактивов для получения необходимых параметров, возможность использования в рутинной патоморфологической практике и медицинской науке.

Примеры использования:

1. Больная М., 53 лет, № истории болезни 4533, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 25 сентября 1998 г. по направлению участкового гинеколога. При поступлении предъявляла жалобы на тяжесть в низу живота, увеличение живота. Наследственность не отягощена, беременностей не было. Объективно: состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации по Образцову определяется свободная жидкость в брюшной полости. При влагалитном исследовании выявлено опухолевидное плотное образование в малом тазу слева размером около 10 см. Патологических выделений из влагалища нет. При цитологическом исследовании асцитической жидкости в пунктате Дугласова пространства выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение левого яичника солидного характера размером 7 см, капсула поражена. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 6 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак левого яичника, клиническая стадия Ic (FIGO), T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника низкой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 82,35 мкм<sup>2</sup>. Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 4,19 с. Экспрессия антигена p53 была умеренной (2 балла), уровень экспрессии PCNA – 70%, а реакция на рецепторы эстрогена слабая (1 балл)

Таким образом, вычисляем дихотомическую переменную Y:

$$Z = 266,67 - 2,30 \cdot 82,35 - 26,93 \cdot 4,19 + 68,06 \cdot 2 - 24,33 \cdot 1 - 0,78 \cdot 70 = 21,62$$

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-1 \cdot (21,62)}} = 1$$

Делаем заключение, что у данной больной очень высокий риск возобновления ракового роста.



По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что у пациентки М. диагностирован рецидив злокачественного новообразования 9.04.2001 года.

2. Больная А., 58 лет, № истории болезни 1598, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 3 февраля 1998 г. с жалобами на тянущие боли в низу живота, слабость. В анамнезе 4 беременности, наследственность не отягощена. Объективно: состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации по Образову определяется свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании в области правого придатка диагностируется бугристый опухолевый узел размером до 5 см. Патологических выделений из влагалища нет. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение правого яичника солидного характера размером 5 см, капсула поражена. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 2 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак правого яичника, клиническая стадия Ic (FIGO), T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника низкой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 52,65 мкм<sup>2</sup>. Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 5,64 с. Экспрессия антигена p53 - умеренная (2 балла), уровень экспрессии PCNA - 100%, а реакция на рецепторы эстрогена высокая (3 балла).

Таким образом, вычисляем дихотомическую переменную Y:

$$Z = 266,67 - 2,30*52,65 - 26,93*5,64 + 68,06*2 - 24,33*3 - 0,78*100 = -21,18$$

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-1*(-21,18)}} = 0$$

Делаем заключение, что у данной больной риск возобновления ракового роста минимальный.

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что у больной А. на протяжении времени диспансерного наблюдения рецидив не диагностирован.

#### Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Методика плоидометрии

в диагностике стадий новообразований. Методические рекомендации / Г.Г. Автандилов. - М.: РМАПО. - 2005. - 12 с.

2. Аксель Е.М. Статистика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в 2000 году / Е.М. Аксель, М.И. Давыдов // Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. - М., 2002. - С.85-106.

3. Заявка на изобретение №2003124101, опубликованная 27.01.2005, бюллетень №3.

4. Патент Российской Федерации №2247377, опубликованный 27.02.2005, бюллетень №6.

5. Патент Российской Федерации №2250077, опубликованный 20.04.2005, бюллетень №11.

6. Степанова Е.В. Молекулярно-биологические маркеры рака яичников / Е.В. Степанова, И.Н. Полушкина, Ж.Н. Дбар и др. // Российский биотерапевтический журнал. - 2002. - Т.1, №4. - С. 14-20.

7. Урманчеева А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников / А.Ф. Урманчеева, И.Е. Мешкова // Практическая онкология. - 2000. - №4. - С.7-13.

8. Фролова С.А. О результатах оперативного лечения больных распространённым раком яичников (по материалам Тульского областного онкологического диспансера) / С.А. Фролова, Н.Н. Репина, В.В. Недосекина и др. // Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». - Великий Новгород - Санкт-Петербург. - 2001. - С. 111.

9. Baekelandt M. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer / M. Baekelandt, R.Holm, J.M. Nesland et al. // J. Clin. Oncol. - 2000. - Vol. 18 (22). - P.3775-3781.

10. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. - 1926. - Vol.2 (1). - P. 376-380.

11. Liu S. Analysis of risk factors for epithelial ovarian cancer recurrence / S. Liu, J.H. Liu, H. Huang et al. // Ai Zheng. - 2003. - Vol.22 (11). - P. 1197- 1200.

Summary

A.A. Votintsev

### METHOD OF RELAPSE PREDICTION IN WIDESPREAD OVARIAN CARCINOMA

*Kirov state medical academy, department  
of pathological anatomy*

The method could be used for the diagnostics of a cancer relapse after conducted radical treatment in patients with widespread ovarian carcinoma up to clinical manifestations. It can be used in daily practice of pathological anatomy departments in hospitals,

oncological clinics, specialized centers and research institutes. The point of the method is the development of formula including the combination of several variables: morphological parameters of a swelling, mean square of the tumor cell, average nuclear DNA-contention in tumor cells, expression level of p53, expression level of PCNA and the expression level of receptors to estrogens. The main result of that work is the receiving invention that makes possible to forecast recurrent tumoral growth on the base of morphological data of a primary swelling before clinical manifestations of tumor relapse. It also can be used for planning treatment tactics in patients with ovarian carcinoma.

Профессор В. Б. Зайцев, А. К. Мартусевич,  
Н. В. Окальева

**КОМПЛЕКСНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ВЯТСКОГО  
БЛИЗНЕЦОВОГО ФЕНОМЕНА  
СООБЩЕНИЕ 2. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ  
ФАКТОРЫ В ДЕТЕРМИНАЦИИ  
МНОГОПЛОДНОЙ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

*Кировская государственная медицинская  
академия*

**Введение**

Как в отечественной, так и в зарубежной педиатрии и неонатологии проблема экологии человека и взаимоотношений его с окружающей средой сейчас привлекает к себе внимание специалистов [2-4, 6, 8-9, 12-14, 16]. Одним из глобальных вопросов человечества на данном этапе его развития, тесно связанных со здоровьем нации, является экологический фактор. Резко обострившаяся в этом направлении ситуация заставляет искать научно обоснованные подходы к смягчению отрицательного воздействия, вызванного сложившейся обстановкой.

По некоторым данным, доля многоплодной беременности среди всех родов может являться интегральным показателем, помогающим оценить динамику и состояние здоровья нации, а также влияние, оказываемое комплексом воздействующих на человека факторов [10-12, 15, 18]. Так, Б. И. Коган [10, 11], а также зарубежные ученые-статистики [18], рассматривая динамику доли рождаемости моно- и dizиготных близнецов и их соотношение, указывают на индикаторную роль уровня появления на свет двуяйцевых близнецов в плане воздействия мультифакторной окружающей среды на этот процесс. К одной из составляющих, играющих достаточно значительную роль, можно причислить экологию. В связи с этим, индикацию представляется возможным проводить, согласуя результаты со статистическими данными,

полученными в отношении многоплодной беременности.

Антропогенная нагрузка, объем которой увеличивается нарастающими темпами, выражается в загрязнении биосферы отходами производства, продуктами отработанного топлива, в большинстве своем автомобилями и т. д. [1-3, 9, 12, 16, 17]. Также экологическая опасность может подстергать население, проживающее в непосредственной близости от крупных промышленных предприятий [2-4, 6, 9, 13, 14] (относительно рассматриваемого случая биохимического завода), кроме того – работников их, что рассматривалось в другой серии исследований, посвященной роли профессионально отягощенного анамнеза родителей на формирование многоплодной беременности.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Учету влияния экологии в последнее время уделяется достаточно много внимания, однако, исследование данного вопроса с применением близнецового метода ранее практически не производилось [10, 11]. В целом, фундаментальному изучению непосредственно качества и условий жизни, особенностей физиологических, биохимических и психологических процессов у моно- и dizиготных близнецов не уделяется, на наш взгляд, достаточно серьезного внимания, хотя эта проблема является важной в глобальном отношении (в настоящее время 1,4% родоразрешений приводят к появлению на свет нескольких новорожденных [10]). Современная наука, в том числе и медицина, привлекает близнецов в качестве объекта исследования в большинстве случаев для генетических или ассоциированных с генетикой задач. В связи с этим, остро встает вопрос о проведении комплексных исследований с применением современных методик, для уточнения как общих, так и региональных стандартов антропометрии, физиометрии и других показателей жизнедеятельности организма близнецов. Некоторые попытки в этом отношении уже делаются. В частности, в монографии В. П. Иванова описан целый ряд данных, посвященных изучению постнатального онтогенеза близнецов г. Ижевска [7], что может помочь в улучшении качества медицинского обслуживания и профилактики наследственно- и инвайроментально-обусловленных заболеваний.

Отсюда, *целью данной работы* являлось изучение значимости экологического фактора в процессе детерминации типа многоплодной беременности и уточнение основных источников экологического загрязнения, могущих обусловить повышенную частоту рождаемости близнецов, как моно-, так и dizиготных.

**Материал и методы исследования**

В качестве материала исследования нами были взяты 17 пар монозиготных и 24 пары dizиготных близнецов, учащихся или учившихся в школе №47 г. Кирова. Для возможно более полной характеристики гинекологического анамнеза

родителей, особенностей течения родов, и физического и психического развития новорожденных близнецов были разработаны специализированные анкеты, составляющие один из видов проведенного исследования. Вторым основным методом являлась устная беседа как с родителями, так и непосредственно с самими близнецами. Затем на основе полученных данных производился анализ отягощающих факторов, влияющих на состояние здоровья родителей и антенонатального уровня здоровья близнецов. При этом учитывались экологическая обстановка в месте жительства на момент зачатия и на настоящий момент, экологически опасные трудовые условия, антропогенная нагрузка на население в целом в связи с течением родов, антропометрией новорожденных.

Производилась статистическая обработка полученных результатов в плане корреляционного и регрессионного анализа. Производилась проверка результатов на достоверность с использованием t-критерия Стьюдента. Математический анализ и статистические расчеты выполнялись программой Microsoft Excel 2000.

### Полученные результаты и их обсуждение

В целях более четкого их отражения в процессе анализа нами были введены следующие коэффициенты:

1) К (+,%) - коэффициент положительного (наличия) отягощения, отражающий долю матерей близнецов с осложненными экологическими факторами анамнезом, а также частоту встречаемости в рассматриваемой популяции осложненной экологической обстановки в районе проживания семьи;

2) К (-,%) - коэффициент отрицательного (отсутствия) антропогенной эколого-зависимой нагрузки на анамнез матери близнецов или район проживания семьи на момент их зачатия;

3) Р (+/-) - коэффициент абсолютного соотношения положительного и отрицательного экологически-осложненного анамнеза матери и семьи близнецов, ассоциированный с местом работы и проживания.

В качестве основных эколого-зависимых признаков учитывались отягощенный экологическим риском гинекологический анамнез матери (таблица 1, рисунки 1-6).

Таблица 1

Наличие отягощенного экологией анамнеза у матери близнецов

| Коэффициент | МЗ   | ДЗ  | МБ   |
|-------------|------|-----|------|
| К (+,%)     | 44,4 | 0   | 30,8 |
| К (-,%)     | 56,6 | 100 | 69,2 |
| Р (+/-)     | 0,80 | 0   | 0,44 |

Примечание: МЗ - монозиготные близнецы, ДЗ - дизиготные близнецы, МБ - многоплодная беременность (данные в целом по моно- и дизиготам).

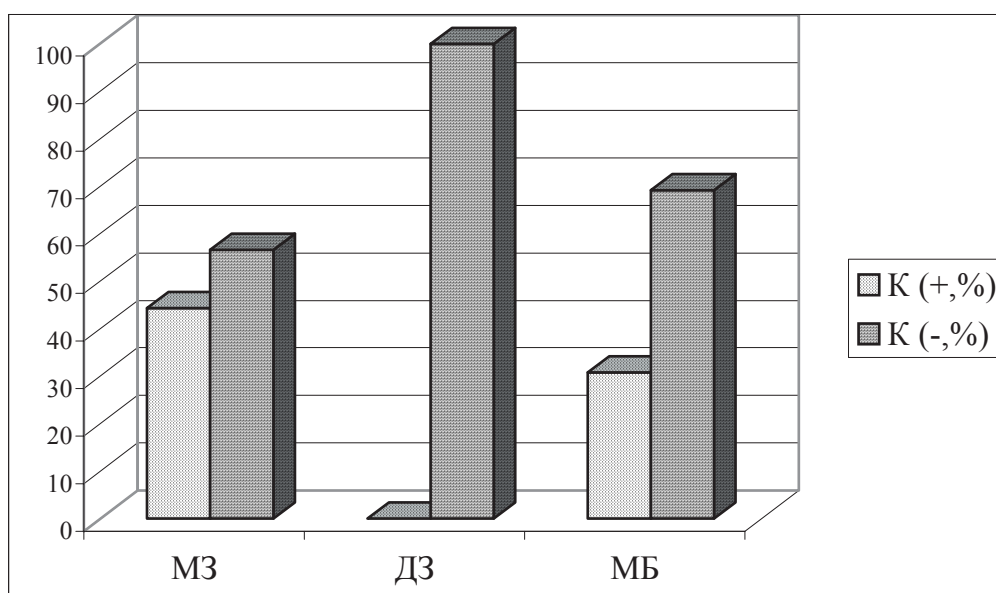


Рис. 1. Соотношение коэффициентов К (+, %) и К (-, %) в изучаемых группах (по отягощенному анамнезу матери)

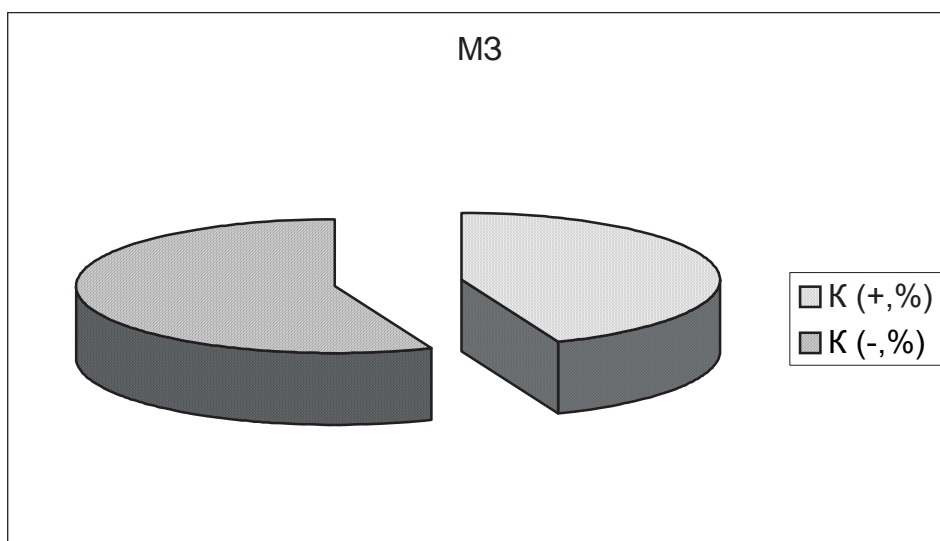


Рис. 2. Соотношениеотягощенного и неосложненного анамнеза матери в группе родителей однояйцевых близнецов

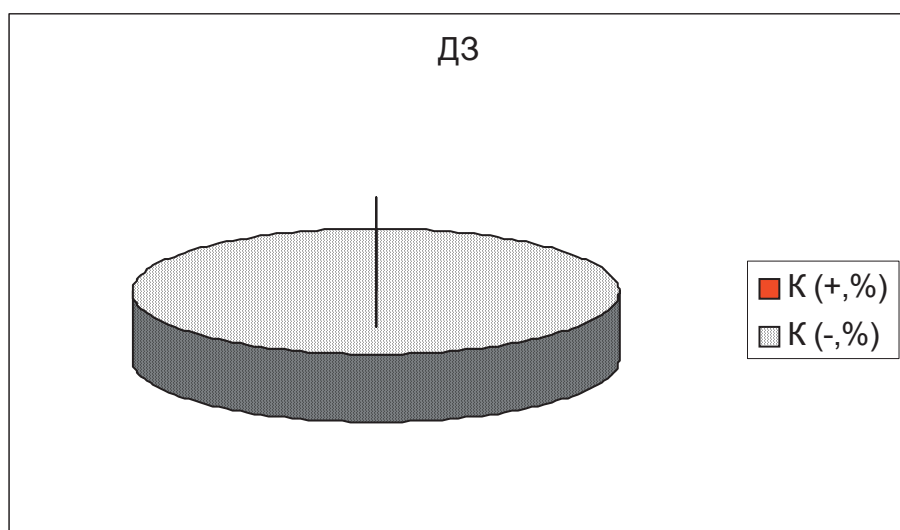


Рис. 3. Соотношениеотягощенного и неосложненного анамнеза матери в группе родителей двуяйцевых близнецов

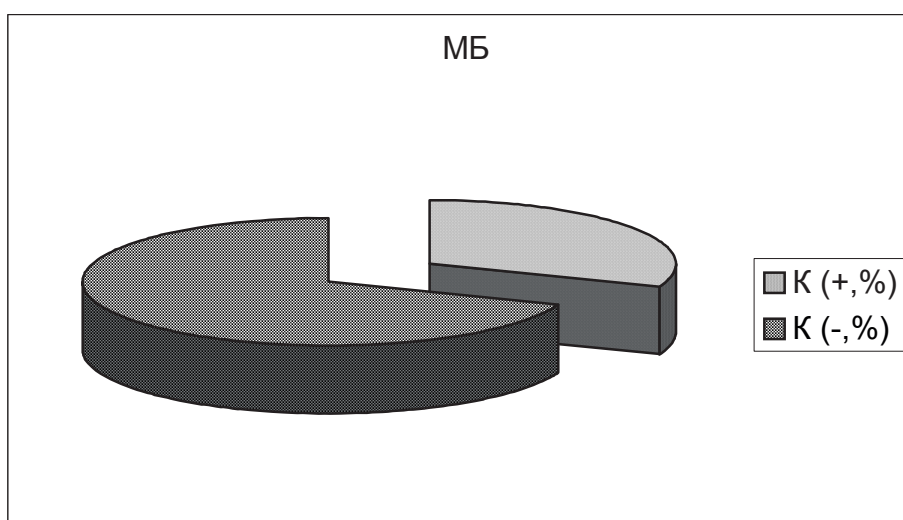


Рис. 4. Соотношениеотягощенного и неосложненного анамнеза матери в обеих группах родителей близнецов



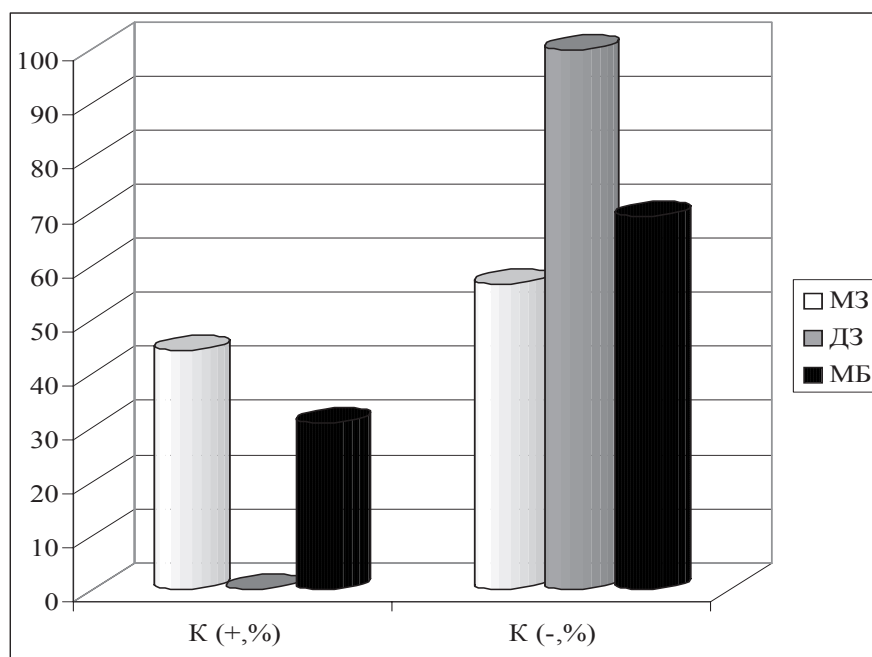


Рис. 5. Соотношение коэффициентов  $K (+, \%)$  и  $K (-, \%)$  в изучаемых группах (в отношении анамнеза матери)

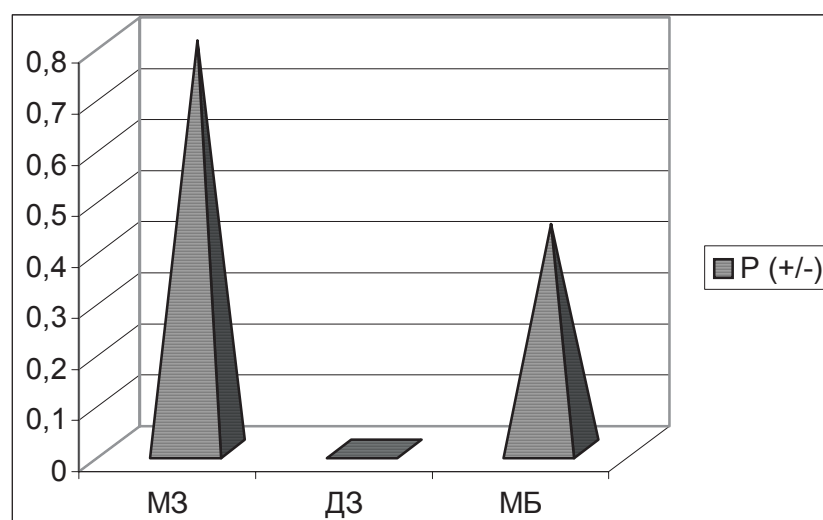


Рис. 6. Значения коэффициента  $P (+/-)$  в исследованных группах родителей близнецов (по экологически-осложненному анамнезу матери)

Из представленных таблицы и рисунков можно видеть, что распределение матерей в рассматриваемых группах по степени воздействия экологически опасных факторов неодинаково. Причем, на наш взгляд, необходимо обратить внимание на то, что все матери двуяйцевых близнецов не имели значительной экологической нагрузки в анамнезе. Это указывает на относительную независимость формирования дизиготы в процессе оплодотворения от эколого-зависимых влияний, что, возможно, демонстрирует небольшую степень корреляции такого вида воздействий на созревание и овуляцию.

В свою очередь, в отношении монозиготных близнецов наблюдается кардинально отличающаяся картина. Наличие отягощенного различными экологически неблагоприятными факторами анамнеза

отмечается у практически половины исследованных матерей. Вследствие этого есть основания полагать, что экстернальные влияния своей точкой приложения имеют процессы дробления и гастрюляции, направленно воздействуя на них. Это воздействие может опосредоваться через изменения белковых конформаций или степени структурированности внутриклеточной воды в делящихся клетках.

Здесь нам кажется важным отметить и высокие значения  $P (+/-)$ , стремящиеся к 1, которые подчеркивают роль неблагоприятной экологической ситуации, оказывающей влияние на жизненный анамнез женщины-матери в повышении вероятности у нее возникновения многоплодной беременности по типу монозиготных близнецов.

В целом по многоплодной беременности рас-

смагриваемое соотношение сглаживается, причем в данной популяции роль экологического фактора значительно снижается по сравнению с монозиготами. На это дополнительно указывают и значения  $P (+/-)$ , стремящиеся к 0,5. Это может происходить за счет суммирования позитивных

воздействий (однойяцевые близнецы) и эффективного блокирования их (двухяцевые близнецы).

Перейдем к анализу экологической ситуации в месте проживания семьи близнецов до и в момент их зачатия (таблица 2, рисунки 7-10).

Таблица 2

**Наличие экологической опасности в зонах проживания родителей близнецов на момент зачатия**

| Коэффициент | МЗ    | ДЗ    | МБ    |
|-------------|-------|-------|-------|
| К (+, %)    | 42,9  | 33,3  | 38,5  |
| К (-, %)    | 57,1  | 66,7  | 61,5  |
| P (+/-)     | 0,750 | 0,330 | 0,625 |

Примечание: МЗ - монозиготные близнецы, ДЗ - дизиготные близнецы, МБ - многоплодная беременность (данные в целом по моно- и дизиготам).

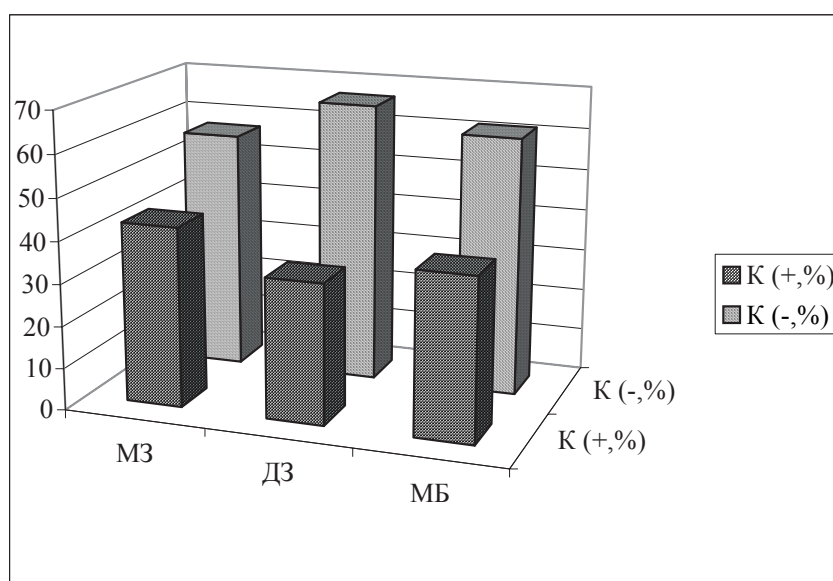


Рис. 7. Соотношение коэффициентов  $K (+, \%)$  и  $K (-, \%)$  в изучаемых группах (по экологической обстановке в месте проживания семьи)

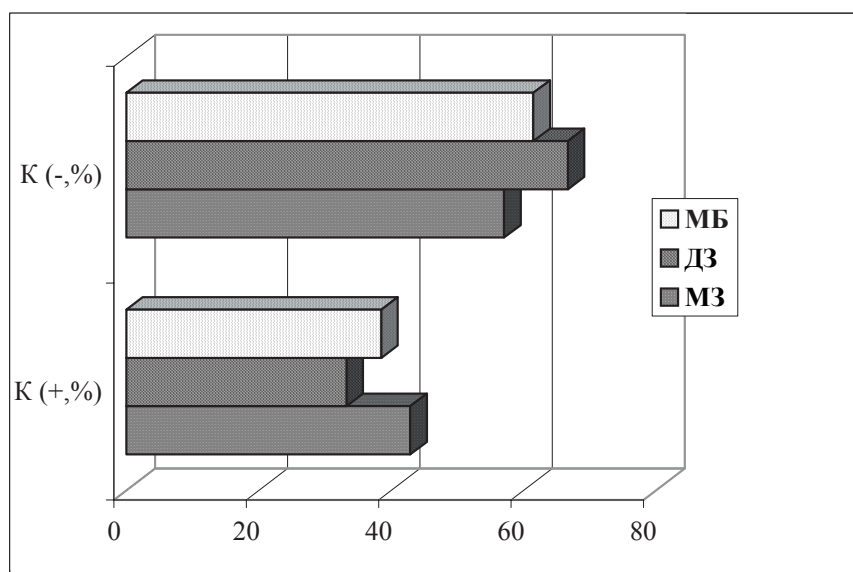


Рис. 8. Соотношение коэффициентов  $K (+, \%)$  и  $K (-, \%)$  в изучаемых группах (в отношении экологического состояния биосферы в районе проживания семьи)

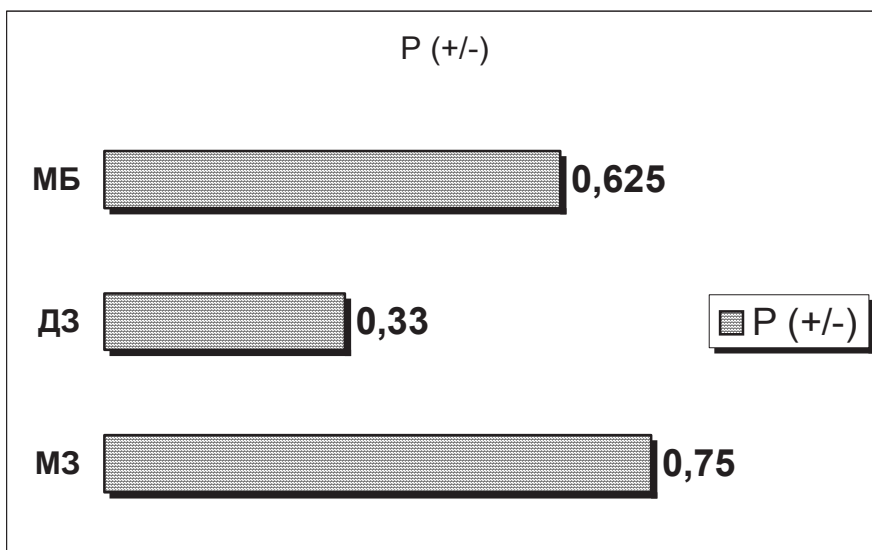


Рис. 9. Значения коэффициента P (+/-) в исследованных группах родителей близнецов (по экологически-осложненному анамнезу семьи на момент зачатия и рождения близнецов)

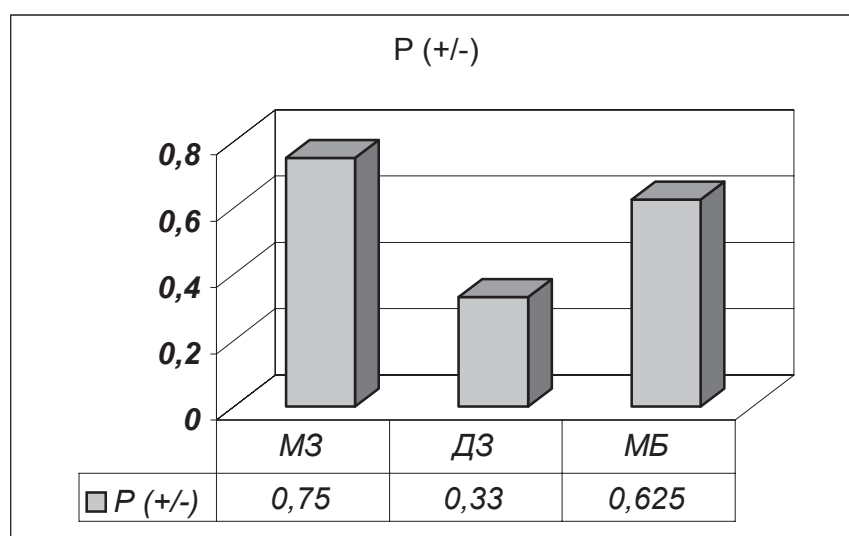


Рис. 10. Значения коэффициента P (+/-) в исследованных группах родителей близнецов (по экологически осложненному анамнезу семьи на момент зачатия и рождения близнецов) с абсолютными значениями коэффициента

На основании показанных выше таблицы и диаграмм в отношении данного аспекта экологических влияний на организм родителей складывается разительно отличающаяся картина. Так, семейный экологически осложненный анамнез в этом случае является одним из факторов при детерминации как монозиготного, так и дизиготного типа многоплодной беременности. На выявленную закономерность указывают не только значения коэффициентов К (+, %) и К (-, %), но также это подтверждается P (+/-). Так как анализ роли экологического влияния на гинекологический анамнез в формировании двуяйцевых близнецов дал полностью отрицательный результат, по-видимому, небезосновательно полагать, что экологический фактор оказывает некоторое воздействие

на процессы сперматогенеза на терминальных стадиях, а также, возможно, на гормонально индуцированные изменения менструального цикла, вызванные определенными перестройками в нейроиммуноэндокринной системе. Кроме того, возможной причиной такого положения может являться проходящее в этих случаях супероплодотворение. Это дополнительно подтверждается небольшим снижением количества положительных экологических анамнезов родителей монозиготных близнецов, что, естественно, влечет за собой незначительное снижение коэффициента P (+/-).

В целом же по многоплодной беременности относительно исследований экологически отягощенного анамнеза женщины наблюдается умень-

шение разрыва между имеющими и не имеющими таковой. Это сопровождается и большим удалением среднего значения  $P (+/-)$  от 0,5 по сравнению с его ролью в осложненном анамнезе матерей близнецов. В то же время отмечается некоторое приближение их к уровню родителей однойцевых близнецов.

Это может говорить о преемственной роли отягощенного семейного анамнеза перед анамнезом родителей в отдельности и подчеркивает значимость влияния неблагоприятной экологической ситуации на будущих родителей, в значительной степени повышая вероятность возникновения многоплодной беременности, что, в свою очередь, сопряжено со значительным риском как для формирующихся плодов, так и для организма матери.

### Выводы:

1) Экологическая нагрузка, как в месте проживания, так и при трудовой деятельности родителей близнецов, в значительной степени дифференцирована и различается в зависимости от типа плодности беременности;

2) В данных условиях проживания семей близнецов наиболее опасными в экологическом отношении являются деятельность промышленных предприятий (отходы, сталкиваемость при труде), а также антропогенная нагрузка, создаваемая транспортом;

3) Экологическая нагрузка в большей степени оказывает влияние на организм матери, в значительной мере детерминируя его в направлении формирования многоплодной беременности, преимущественно по монозиготному типу;

4) Значимость экологического фактора в общей картине влияний, приводящих к формированию многоплодной беременности достаточно велика, причем играют большую роль не индивидуальные для каждого родителя условия, а воздействия, оказываемые на обоих родителей;

5) Доля рождений моно- и дизиготных близнецов в общей рождаемости при точном установлении региональных стандартов может служить интегральным показателем, достоверно свидетельствующим об уровне загрязнения окружающей среды данного региона.

### Заключение

В заключение считаем необходимым отметить важность разработки морфофункциональных норм и стандартов в отношении моно- и дизиготных близнецов как на региональном, так и на общемировом уровне. Это позволит не только обеспечить более качественное медицинское обслуживание и наблюдение за близнецами в процессе их постнатального онтогенеза, но и четко диагностировать изменения, происходящие на данном уровне в плане экологической ситуации, экономического статуса населения, быть индикатором биологических и биомедицинских процессов в отдельных популяциях людей различных

размеров, вплоть до глобальных. В данном вопросе остается достаточно немало пробелов, касающихся многих сторон жизнедеятельности близнецов. Это и морфометрические, и физиологические, и биохимические, и патологические, и психосоциальные, а также другие аспекты.

Кроме того, достаточно широкие горизонты продолжают открываться в научном направлении исследований с участием близнецов. В последнее время выявлены многочисленные методические подходы, предусматривающие включение моно- и дизигот. В частности, исследование врожденных пороков развития, экспрессии детерминированных признаков, работы на генетическом уровне, оценка полового диморфизма, акселерации и ретроградии представляют значительный интерес для современной науки. Актуальным является и внедрение в фундаментальные исследования метода альтернативных признаков, который может помочь в решении триединой задачи установления конкордантности признака, его пенетрантности, а также условий его проявления, что сейчас и используется рядом научно-исследовательских лабораторий и институтов как нашей страны, так и за рубежом.

### Список литературы:

1. Абросимова Л. П., Кабирова Е. В., Симанова Т. А. с соавт. Физическое развитие детей Кировской области // Гигиена и санитария. - 1998. - №2. - С. 30-32.
2. Близнюк В. Д., Токаренко И. И., Губерник А. Г. с соавт. Динамика факторов окружающей среды, заболеваемости и демографических показателей в Запорожье // Гигиена и санитария. - 1997. - №3. - С. 45-48.
3. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. - М.: Медицина. - 1989. - 421с.
4. Винокур И. Л., Гильденскиольд Р. С., Гуськов Г. В. с соавт. Антропогенная нагрузка на урбанизацию территории и здоровье населения // Гигиена и санитария. - 1997. - №6. - С. 49-52.
5. Генетические опасности (Материалы НК-ДАР. Приложение). - М.: Наука, 1988. - 68с.
6. Додина Л. Г. Некоторые аспекты влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на здоровье населения // Гигиена и санитария. - 1998. - №3. - С. 48-52.
7. Иванов В. П. Физическое развитие и заболевания близнецов в постнатальном онтогенезе. - Ижевск. - 1999. - 115с.
8. Ильченко И. Н., Прокопенко Ю. И., Ильин В. П. с соавт. Результаты изучения эколого-зависимых отклонений в состоянии здоровья детей дошкольного возраста // Педиатрия. - 1999. - №3. - С. 88-93.
9. Кирилкина Т. А., Чарыева Ж. Г., Кутепов Е. Н. Факторы риска, влияющие на состояние здоровья детей // Гигиена и санитария. - 1999. - №6. - С. 43-47.



10. Коган Б. И. Близнецы, близнецовый метод исследований – проблемы, подходы, перспективы // Морфология. - 1993. - Т. 105, №7-8. - С. 151-156.

11. Коган Б. И. Степень индивидуализации соматических признаков у близнецов разных возрастных групп / Материалы всес. конф. "Критерии анатомо-антропометрического контроля в спорте". М., 1982. - С. 76-77.

12. Коськина Е. В. Гигиеническое обоснование комплексной системы профилактики заболеваемости беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста в условиях техногенного загрязнения окружающей среды: Автореф. дисс. ... д. м. н. - Омск, 1996. - 38с.

13. Лещенко Я. А., Голубев В. Ю., Разумцева Г. А. Комплексная оценка состояния здоровья детей дошкольного возраста, проживающих в промышленных городах байкальского региона // Педиатрия. - 1999. - №3. - С. 83-88.

14. Насыбуллина Г. М., Рябов Н. В., Ползик Е. В. с соавт. Роль техногенного загрязнения как фактор риска заболеваемости детей дошкольного возраста // Гигиена и санитария. - 1999. - №4. - С. 35-38.

15. Самсыгина Г. А., Дементьева Г. М., Талалаев А. Г. Здоровье плода и новорожденного: современное состояние и прогноз // Педиатрия. - 1999. - №5. - С. 4-6.

16. Сидоренко Г. И., Румянцев Г. И., Новиков С. М. Актуальные проблемы изучения воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена и санитария. - 1998. - №4. - С. 3-8.

17. Сухарев А. Г. Научные концепции укрепления здоровья детей и подростков // Гигиена и санитария. - 2000. - №3. - С. 43-44.

18. Propping P., Kruger J. Uber die Haufigkiet von Zwillingsgeburten. Detsch. Med. Wochenschr., 1976. - vol. 101. - p. 506-512.

ecological conditions in a residence at the moment of conception and on the present moment, ecologically dangerous labor conditions, antropotechnogenic loading on the population as a whole were taken into account.

It was established that ecological factors as well as the place of residence and the labor activity of twins parents were substantially differentiated and differed from the type of pregnancy. At the same time the ecological factors were in the greater degree of influence on mother organism appreciably determining it in the direction of formation of multiple pregnancy mainly on monozygotic type. So, the importance of the ecological factors in the common picture of the influences resulting in formation of multiple pregnancy is great enough and the important role play not individual conditions for each parent but the influence rendered on both parents.

Профессор Н. Ф. Камакин, А. К. Мартусевич  
**БИОТЕХНОЛОГИЯ КРИСТАЛЛОГЕНЕЗА ЖИДКОСТЕЙ ОРГАНИЗМА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КРИСТАЛЛОСКОПИЯ)**

*Кировская государственная медицинская академия*

В настоящее время внимание медиков привлекают кристаллографические методы исследования, базирующиеся на феномене кристаллизации биологических жидкостей для извлечения информации, имеющей диагностическое значение [9, 26, 36, 37, 39, 41, 42].

Большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, работают в направлении выделения качественных маркеров функционального или патологического состояния организма человека. Количественный анализ результатов кристаллогенеза как способ объективизации кристаллоскопического мониторинга физико-химических свойств и состава биологических жидкостей реализуется лишь в варианте компьютерной цифровой обработки данных микроскопии [5, 8]. Единственными качественно-количественными методами оценки образцов являются в настоящее время поясная кристаллоскопия [19] и методика А. Л. Волчецкого с соавт [8].

Методы качественного определения химических соединений по данным признакам были предложены Т. Е. Ловицем, учеником М. В. Ломоносова, еще в 1804 г. В своих работах он описал два оригинальных теста для качественного анализа структуры исследуемых веществ. Это – «метод выветренных налетов солей» (кристаллических структур) и учет микрокристаллических реакций. Первый тест и был положен в основу разработанного значительно позже способа качественного

Summary

V.B. Zaitsev, A.K.Martusevich, N.V.Okatieva  
**THE COMPLEX CHARACTERISTIC OF VYATKA TWIN PHENOMENON. THE REPORT - 3. ECOLOGICAL FACTORS IN DETERMINATION OF MULTIPLE PREGNANCY.**

*Kirov state medical academy*

As a material of research we took 17 pairs of monozygotic and 24 pairs of dizigotic twins who attended or completed school № 47 of Kirov. The specialized questionnaires and conversation for parents and directly with twins were developed for possible more full characteristic of the gynecologic anamnesis of parents, delivery particulars, physical and mental development of newborn twins. The

определения лекарственных препаратов. Методика микрокристаллических реакций сейчас нашла применение в судебной медицине [23].

Однако применение данных методик в качестве диагностического теста до недавнего времени рассматривалось лишь немногими исследователями. Наиболее значительный вклад в изучение данной проблемы внесли сотрудники Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) им. М. Ф. Владимирского [25, 36]. Ими была разработана методика кристаллоскопического анализа биологических субстратов, которая по сути представляла собой тезиграфический тест. Принципиальное отличие его от предложенного Т. Е. Ловицем подхода состоит в том, что в последнем случае для инициации процесса кристаллизации используются различные по химической природе вещества, в большинстве своем это нейтральные соли, тогда как оригинальный метод не требует добавления каких-либо реагентов.

Сейчас уже установлены некоторые закономерности метаморфозы биологического генеза на различные воздействия (электромагнитное поле [5], высокочастотные излучения [22, 32], дегидратация в условиях вакуума [28], различных темпе-

ратурных режимов [2, 21]; объем капли [21], тип подложки [4, 40, 41], способ удаления жидкой части среды [16, 17, 21], изоляция высушиваемого образца от влияния внешней среды [3], аутоволновые процессы [35, 37, 45] и прочие факторы). В большинстве случаев специалисты ограничиваются исследованиями, проводимыми *in vitro* (на стекле), но их с некоторым приближением можно экстраполировать на реакции жидких сред организма человека [18, 27-29].

Теоретическое обоснование представлений о кристаллизации биологических жидкостей у человека ставит вопрос актуальности ее при диагностике различных патологических состояний [8, 19, 26-29, 31, 34, 41, 42]. В настоящее время существуют несколько подходов к использованию данных по кристаллогенезу в диагностических и дифференциально-диагностических целях. В связи с этим в медицинской практике сейчас используются кристаллоскопические методы исследования, имеющие своей целью расшифровку метаболической информации, сокрытой в качественно-количественном составе и физико-химических свойствах биологических сред, по которым составляется интегральный «кристаллографический портрет» организма человека (рис. 1) [17].

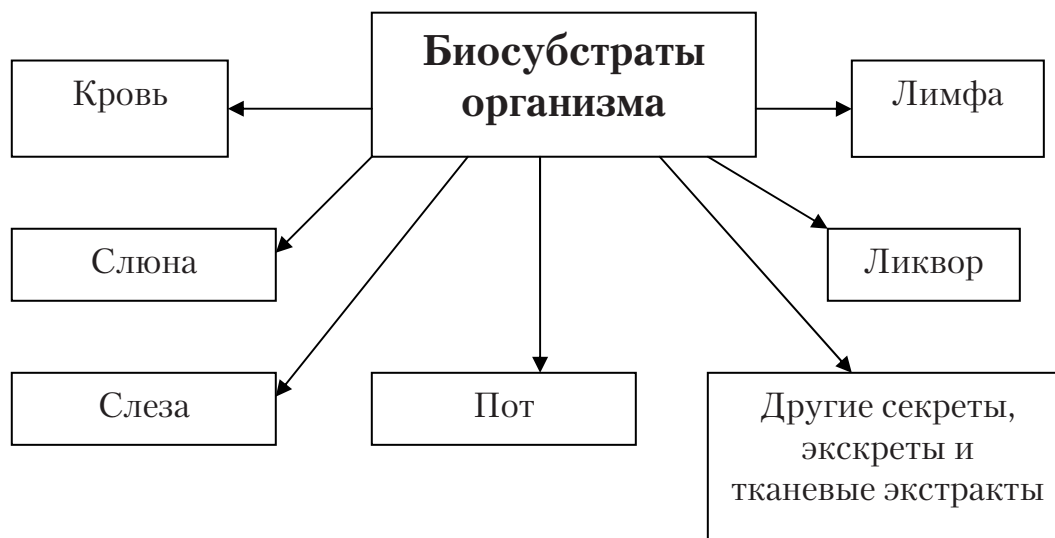


Рис. 1. Кристаллоскопический портрет организма человека – совокупность кристаллограмм отдельных его биологических сред

**Кристаллографические методы** исследования – совокупность методических подходов к извлечению информации о метаболизме (и гомеостазе) организма и/или его частей, основанных на феномене свободного или инициированного базисными веществами различного химического состава кристаллообразования при дегидратации жидкого или гомогенизированного биологического материала с последующей интерпретацией результатов кристаллогенеза.

История применения кристаллографических методов исследования в медицине и биологии

насчитывает около 35 лет, однако большинство работ в этом плане имеют практическую направленность, тогда как экспериментальный аспект проблемы кристаллогенеза остается мало освещенным [5, 11, 14, 22, 29, 32, 38, 40, 42]. Лишь единичные публикации посвящены данному вопросу [3-5, 29, 32, 38, 43]. В целом структуру научных исследований, касающихся кристаллографии, по нашему мнению, можно подразделить на уровни следующим образом:

I уровень – оценка свободного кристаллогенеза биосред;

II уровень – исследование инициированно-го биологической жидкостью кристаллообразования базисного вещества;

III уровень – изучение влияния различных экзогенных и эндогенных факторов на результат дегидратации биосубстратов.

В экспериментальной кристаллографии значимым является выделение на каждом уровне нескольких вариантов с учетом наличия или отсутствия воздействий, трансформирующих процесс и результат кристаллогенеза. Так, I уровень включает дегидратацию биосреды в стандартных условиях, при измененном атмосферном давлении, разной температуре. Последний вариант может реализоваться искусственным созданием изолированной или закрытой термодинамической системы «биологическая жидкость – базисное вещество». Это способствует ее полной или частичной изоляции от внешних влияний по параметрам энерго- и массообмена – ее замкнутости на действующие эндогенные характеристики данной тезисистемы. Кроме того, I уровень охватывает нетрадиционные подходы к теории образования кристаллов, например, кристаллогенез при замораживании.

Наиболее физиологичным, на наш взгляд, является применение в качестве базисного кристаллообразующего вещества хлорида натрия изотонической концентрации (II уровень). В этом случае сопоставимым с составом биосреды оказывается и его ионный спектр. Однако представляет интерес рассмотрение инициации биосубстратами гипо- и гипертонических растворов хлорида натрия.

Замена какого-либо компонента или всего вещества сложного состава может способствовать большему извлечению информационной емкости, сокрытой в качественном и количественном составе биожидкости, что и реализуется

в примененном нами методе дифференциальной тезиграфии, предусматривающей одновременное использование различных базисных веществ при комплексной оценке инициации кристаллообразования биологической среды и выполняемой на одном предметном стекле [15].

Лишь единичные исследования посвящены проблеме экспериментальной (в нашем определении) кристаллографии (III уровень). В частности, М. Э. Бузуверя с соавторами [5] проведено изучение действия импульсных полей на кристаллогенез сыворотки крови. Несмотря на очевидную актуальность, раскрытие механизма дегидратационных свойств биосред, например, определение состава отдельных кристаллических структур, практически не производилось [13], хотя это позволило бы описать химическую сторону кристаллогенеза. Представляется возможным моделирование жидкокристаллических состояний *in vivo* путем применения кристаллографии *in vitro*, что трактуется нами как экспериментальная кристаллография [8, 12, 18, 26].

В экспериментальной оценке результатов свободного и инициированного кристаллообразования наиболее существенную роль играют условия проведения дегидратационного процесса. Они существенны в детерминации тезиграфической фации. В отношении данного способа регистрации и интерпретации физико-химических свойств биосред нами выделены следующие факторы:

*А. Внутренние факторы (микроразрушение):*

1. Осмотическая характеристика среды – идентификация возможна только при использовании единого тест-вещества (базисного вещества) (рис. 2). При этом оценивается «поведение» биологических жидкостей в условиях измененной осмотичности среды.

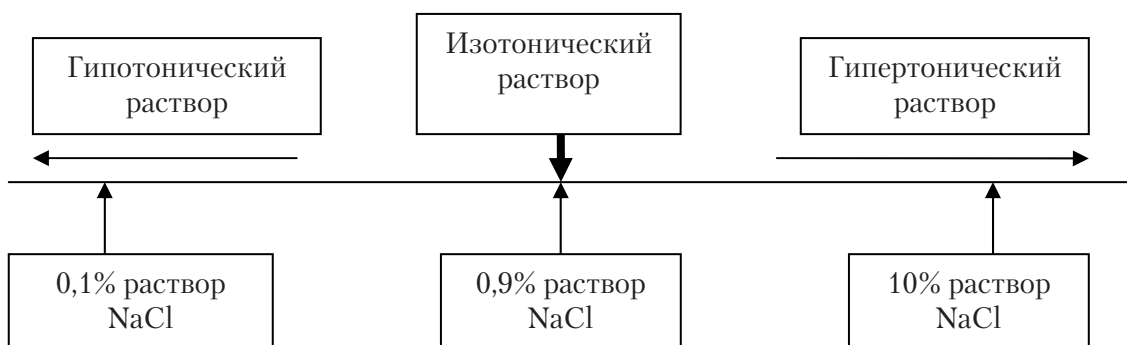


Рис. 2. Концентрация и осмотическая характеристика растворов базисных веществ на примере хлорида натрия

2. Ионный состав среды:  
 – замена катиона (например, использование 4% раствора хлорида калия, обладающего изоосмотичностью, вместо 0,9% раствора хлорида натрия – традиционного базисного вещества);  
 – замена аниона (в частности, применение раствора гидрокарбоната натрия –  $\text{NaHCO}_3$  вместо 0,9% раствора хлорида натрия).

3. Наличие диссоциации компонентов:

А) введение способных к ионообразованию соединений (большинство из них минеральной природы, наиболее подходящими являются соли);

Б) включение в дегидратирующуюся систему недиссоциирующих веществ, которые, в свою очередь, должны быть подразделены на биологически активные, химически активные и инертные.

Б. Внешние факторы (макроокружение):

1. термические факторы;
2. барометрическое давление;
3. другие изменения среды (скорость потоков воздуха, влажность, присутствие в окружающей среде химически значимых для оцениваемой системы соединений и т. д.).

В индикации инициаторной способности

биосреды имеет значение подбор и применение иницируемого ряда базисных веществ для дифференциальной тизиграфии. В частности, индикаторный ряд по 5 индикаторным соединениям должен соответствовать следующим требованиям:

1. Создание физиологических условий – путем включения в биосистему **0,9% раствора хлорида натрия**, которым обеспечивается внесение в дегидратирующуюся биосреду солей, имеющих в ее составе при сохранении изотоничности.

2. Изменение осмотичности среды с применением в качестве базисного вещества **10% раствора хлорида натрия**, что способствует сохранению ионного состава среды, но потере изотоничности вновь образуемой тизисистемы (смеси).

3. Использование биологически активного вещества в качестве кристаллообразователя (0,1% раствор адреналина) для исследования способа взаимодействия с компонентами системы.

4. Образование тизисистемы с химически инертным соединением – применение в качестве базисного вещества **2% раствора новокаина**.

5. Изучение инициации биосредой органического кристаллообразователя – включение в дегидратирующийся образец **40% раствора этилового спирта**.

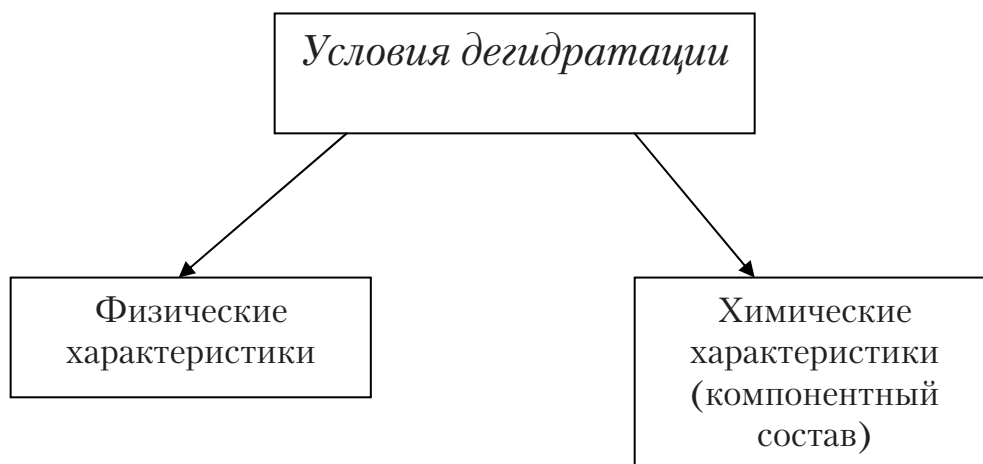


Рис. 3. Характеристики, определяющие условия протекания дегидратационного процесса

Таким образом (рис. 3), представляется возможным выделить 2 группы характеристик, детерминирующих динамику и результат свободного и инициированного кристаллообразования биологических жидкостей. С учетом этого, существуют несколько вариантов отклонения от физиологического состояния:

1. Изменение только физических параметров, что, как уже указывалось, возможно произвести созданием биосистемы с включением гипо- или гипертонического раствора хлорида натрия [17].

2. Изменение только химического компонента, когда в качестве базисного вещества применяют, например, 5% раствор  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты.

3. Изменение химических и физических характеристик системы реализуется путем использования в качестве кристаллообразователя вещества, не содержащегося в исходной биологической жидкости (например, 2% раствор новокаина).

Несмотря на имеющийся достаточно большой фактический материал и многочисленные методики кристаллографического метода исследования биологических субстратов, считаем необходимым разработать простые, не требующие специального оборудования и дорогостоящих реактивов подходы к оценке информационной емкости биологических жидкостей. Это позволит облегчить проведение и интерпретацию



результатов кристаллогенеза. Также интерес представляло исследование возможностей альтернативных способов изучения кристаллообразующих и иницирующих свойств биожидкостей с помощью предлагаемых тестов.

Для этого нами предложена методика хромокристаллографии, основанная на введении в анализируемый субстрат красителя, обладающего следующими свойствами:

- Окрашивание (или связывание) одного

или нескольких компонентов биосреды одним красителем

- Возможность дифференцированной окраски **различных** составляющих биосубстрата при применении набора красителей с учетом доступности их приобретения и экономичности используемых реагентов

Хромокристаллография может быть выполнена в трех основных вариантах, что представлено на рис. 4.



Рис. 4. Варианты проведения хромокристаллографии

В результате исследования эмпирического материала, полученного у практически здоровых лиц и пациентов с различными заболеваниями, установлено, что при хромокристаллографии исследователь может:

- 1) путем окрашивания визуализировать элементы аморфного компонента;
- 2) окрашивать некоторые виды одиночных (преимущественно) и дендритных (в меньшей степени) кристаллических структур.

Нами установлено, что анализ результатов кристаллогенеза биосред, в частности, смешанной слюны, можно производить качественно-количественным методом по критериям, разработанным ранее по классической кристаллографии (единая идентификационная таблица и система дополнительных параметров оценки), однако, необходимо введение особых дополнительных показателей, таких как, например, особенности текстуры фации, целостности ее структуры и т. д.

Метод хромокристаллографии позволит расширить возможности кристаллографических исследований в плане как изменения хода дегидратационного процесса, так и увеличения объема извлекаемой информации о физико-химических свойствах биологической среды.

В целях получения интегральных представлений о физико-химических характеристиках исследуемой биосреды нами было введено понятие *инициаторного потенциала биосубстрата*, определяемое как его скрытая способность влиять на кристаллогенез различных базисных веществ (иницируемого ряда). Инициаторный потенциал практически реализуется в форме *инициаторного профиля*, четко связанного с определенным функциональным состоянием (физиологическим или патологическим) организма человека или животного. Он представляет совокупность значений («паттерн») и тенденций по различным шкалам, в том числе по градации «инициация – ингибирование».

Таблица 1

**Модель координированного анализа инициаторного профиля биологических жидкостей на примере смешанной слюны и мочи пациентов с альвеококкозом с преимущественным поражением печени**

| Коэффициент | Биосреда | Базисное вещество |     |   |             |                    |
|-------------|----------|-------------------|-----|---|-------------|--------------------|
|             |          | NaCl              |     | 0,1% адреналин                              | 2% новокаин | 40% этиловый спирт |
|             |          | 0,9%              | 10% |   |             |                    |
| Q           | Слюна    | «+»               | «+» | «-»<br>(выраженная трансформация элементов) | «-»         | «-»                |
|             | Моча     | «+»               | «+» | «+»   | «-»         | «-»                |
| P           | Слюна    | *                 | <2  | 2≤  | >2          | >2                 |
|             | Моча     | <2                | 2≤  | <2  | 2≤          | ≈2                 |

*Примечание: инициация кристаллогенеза – «+», ингибирование кристаллообразования – «-»; неоднозначный результат изучения коэффициента поясности – «\*»*

Применение инициаторного профиля проиллюстрировано нами на примере изучения кристаллогенеза смешанной слюны и мочи с помощью методики дифференциальной тезиграфии по 5 базисным веществам у пациентов с альвеококкозом (таблица 1). В качестве оценочных параметров анализа были выбраны основной тезиграфический коэффициент Q и коэффициент поясности P. Изучены соответствия между ними как отдельно по биосредам, так и комплексно.

Обнаруженное соотношение коэффициентов Q и P указывает на то, что трансформация свойств биологических жидкостей, а, следовательно, и их инициаторного потенциала, вследствие наличия альвеококкоза демонстрирует сходные тенденции (установленные по параметру Q) при существенно различающемся компонентом составе (косвенно оцениваемом по показателю P). Данный факт свидетельствует об общности структурных перестроек фаций различных биосред несмотря на неоднородность их состава.

Это подтверждается практически полным соответствием между инициаторной / ингибиторной активностью смешанной слюны и мочи пациентов в отношении всего ряда базисных веществ, обладающих, как показано выше, различными значимыми для кристаллообразования физико-химическими характеристиками, что проявляется по коэффициенту Q.

В то же время коэффициент P указывает на вариабельность (разброс) молекулярных масс веществ-компонентов анализируемой биосистемы. Он существенно варьирует по абсолютному большинству кристаллообразующих соединений. Это, в частности, связано с разнородным составом по соотношению между органическими и минеральными элементами биосубстрата. Критический уровень P, равный 2, отражает баланс между ними; при меньшем значении P преобладает минеральный компонент, при большем – органический.

Представляет интерес подчеркнуть, что создание биосистемы с раствором хлорида натрия,

входящего в состав обеих биологических жидкостей (слюны и мочи), проявляется инициацией кристаллообразования базисного вещества. При этом по рассматриваемым тезиграфическим коэффициентам реакция биосубстрата на введение последнего не зависит от осмотического давления, что подтверждается в случаях использования 0,9% (изотонического) и 10% (гипертонического) раствора хлорида натрия.

Смешанная слюна и моча обладают положительным модулирующим (инициирующим) эффектом на хлорид натрия изо- и гипертонической концентрации (базисное вещество минерального состава) и 0,1% раствор адреналина (биологически активный агент), тогда как химически инертный (2% раствор новокаина) и органический кристаллообразователь (40% раствор этилового спирта) ими ингибируются.

Все вышеперечисленное подчеркивает определенную значимость дифференциальной тезиграфии в комплексной оценке физико-химических свойств анализируемой биологической жидкости. Возникает необходимость дальнейших изысканий, касающихся расшифровки биологической информативности кристаллогенеза биосубстратов организма человека и животных.

Экспериментальная модификационная кристаллография – формирующееся направление в кристаллографии биожидкостей, способное существенно увеличить объем информации о физико-химических свойствах биологических сред организма человека и животных.

**Список литературы:**

1. Агафонов В.А., Багров С.Н. Исследование состояния стекловидного тела методом высушивания // Сб. научных статей «Трансцилиарная хирургия хрусталика и стекловидного тела». – Москва. – 1982. – С. 158-164.
2. Алексеева В.И. Микрорископия как способ доказательства выхождения ионов меди из глаза при ионизации с обратным знаком

// Халькоз глаза: Монография. – М., 1965. – С. 103-105.

3. Антропова И.П., Габинский Я.Л. Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - №8. - С. 36-38.

4. Барер Г.М., Денисов А.Б., Михалева И.Н. с соавт. Кристаллизация ротовой жидкости. Состав и чистота поверхности подложки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, №12. – С. 693-696.

5. Бузоверя М.Э., Шишпор И.В., Ершкова И.А. с соавт. Экспериментальное исследование влияния импульсного магнитного поля на структуру биологической жидкости // Мат. III Всеросс. научно-практической конференции «Функциональная морфология биологических жидкостей». – Москва. – 2004. – С. 14-16.

6. Буйко А.С., Цыкало А.Л., Терентьева Л.С. с соавт. Термография на основе жидких кристаллов в онкоофтальмологии // Офтальмологический журнал. – 1977. – Т. 32, №2. – С. 110-114.

7. Быстревская А.А., Деев Л.А. Зависимость структуропостроения слезной жидкости от вида раздражителя и качества подложки // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная морфология биологических жидкостей». – Москва. – 2004. – С. 17-19.

8. Волчецкий А.Л., Спасенков Б.А., Агафонов В.М. с соавт. Модификация метода и компьютерное направление тезиграфического анализа // Экология человека. – 1999. – №3. – С. 38-42.

9. Воробьева В.А., Воробьев А.В., Замаренов Н.А. Закономерность формирования кристаллографической картины при взаимодействии биологической жидкости человека и гомеопатического препарата с кристаллообразующим раствором / Открытие. – Диплом №231. (Приоритет от 8.06.2002).

10. Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. М.: Мир, 1978. – 512с.

11. Де Же В. Физические свойства жидкокристаллических веществ. М.: Мир, 1982. – 175с.

12. Дэйвисон М. Многомерное шкалирование: методы наглядного представления данных. М.: Медицина, 1998. – 352с.

13. Еричев И.В., Коротько Г.Г., Решетова И.В. Индивидуальные, окологдевные, постпрандиальные характеристики секреторной реакции околушных желез // В кн.: Труды республиканского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии. Республиканский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии. – Краснодар, 1999. – С. 35-41.

14. Залесский М.Г., Эммануэль В.Л., Краснова М.В. Физико-химические закономерности структуризации капли биологической жидкости на примере диагностикума «Литос-система» // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - №8. – С. 20-24.

15. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К. Дифференциальная тезиграфия: потенциальная значимость при оценке физиологических и патологических состояний организма человека // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4. – Приложение 1. – С. 183.

16. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Колевых Е.П. О первичной и вторичной биокристаллизации // Сб. научных работ «Естествознание и гуманизм». – Томск. – 2005. – Т. 2, №1. – С. 18-19.

17. Камакин Н.Ф., Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Перспективы развития кристаллографических методов исследования // Вятский медицинский вестник. - 2003. - №3. - С. 6-11.

18. Кидалов В.Н., Хадарцев А.А., Якушина Г.Н. с соавт. Фрактальность и вурфы крови в оценках реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник новых медицинских технологий. – 2004. – Т. XI, №3. – С. 20-23.

19. Колединцев М.Н., Нечаев Д.Ф., Майчук Н.В. Физические основы кристаллографического анализа в офтальмологии // Сб. тез. докладов межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Санкт-Петербургские научные чтения-2002». – СПб. – 2002. – С. 42-43.

20. Мартусевич А.К. От морфологии кристаллов к патологии организма // Вятский медицинский вестник. – 2005. – №1. – С. 52.

21. Мартусевич А.К., Кошкин А.Н. Особенности воздействия условий проведения кристаллизации биологических жидкостей организма человека на результат тезиокристаллоскопического теста // Сб. науч. статей молодых ученых и специалистов РФ, посвященный конференции им. акад. Б. С. Гракова «Актуальные вопросы медицины и новые технологии-2003». - Красноярск. - 2003. - С. 154-157.

22. Минц Р.И., Скопинов С.А., Яковлева С.В. с соавт. Формирование жидкокристаллических структур в тканевой жидкости в процессе заживления раны в условиях периодического облучения гелий-неоновым лазером // Биофизика. – 1989. – Т.34, №6. – С. 1060 - 1062.

23. Никольская М.Н., Гандель В.Г., Попков В.А. Обнаружение сульфаниламидных препаратов методом кристаллизации в тонком слое // Аптечное дело. – 1965. - №4. – С. 13-14.

24. Нормальная физиология: Курс физиологии функциональных систем / Под ред. К.В. Судакова. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 718с.

25. Плаксина Г.В., Комолова Г.С., Машков А.Е. с соавт. Стабилизирующий эффект ангиогенина из молока на кристаллическую структуру биологических жидкостей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136, №10. – С. 406-409.

26. Рапис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, сборка и симметрия наноструктурных

супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА - ПКП ГИТ», 2003. – 368с.

27. Руссиянов В.В. Состояние гидратации биомакромолекул крови и ее фракций больных язвенной болезнью в различные стадии ее течения // Вестник новых медицинских технологий. – 2004. – Т. XI, №1-2. – С. 25-27.

28. Савина Л.В. Структурообразование сыворотки крови в условиях вакуума // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. - №11. – С. 48.

29. Савина Л.В., Павлищук С.А., Самсыгин В.Ю. с соавт. Поляризационная микроскопия в диагностике обменных нарушений // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №3. - С.11-13.

30. Салтыков А.Б. Морфологические аспекты процесса образования функциональных систем // Успехи современной биологии. – 2005. – Т. 125, №2. – С. 167-178.

31. Сидоров П. И., Кирпич М. А., Волчецкий А. И. Кристаллографическое исследование сыворотки крови больных хроническим алкоголизмом // Наркология. – 2002. – №1. – С. 9-13.

32. Скопинов С.А., Яковлева С.В., Денисова Е.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на формирование жидкокристаллических структур в растворе гликопротеидов // Молекулярная биология. – 1989. – Вып. 2. – С. 416-421.

33. Сонин А.С. Введение в физику жидких кристаллов. М., 1989. – 369с.

34. Тарусинов Г.А. Кристаллографическое исследование мочи в диагностике и дифференциальной диагностике диффузных заболеваний соединительной ткани у детей // Педиатрия. – 1994. - №1. – С. 55-57.

35. Тезиокристаллоскопическое исследование биологических субстратов: метод, рекомендации / Камакин Н. Ф., Мартусевич А. К. – Киров, 2005. – 34 с.

36. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Аутогенные ритмы и самоорганизация биожидкостей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. - №10. – С. 364-371.

37. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Шабалин В.В. Фундаментальные основы самоорганизации биологических жидкостей // Мат. III Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная морфология биологических жидкостей». – Москва. – 2004. – С. 5-7.

38. Щербатюк Т.Г., Потехина Ю.П., Иванова Н.Л. с соавт. Исследование действия биологически активных добавок на печень крыс-опухоленосителей методами светооптической микроскопии гистологических препаратов и клиновидной дегидратации фаций гомогенатов // Мат. III Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная морфология биологических жидкостей». – Москва. – 2004. – С. 92-93.

39. Юшкин Н.П., Гаврилюк М.В., Голубев Е.А. Сингенез, взаимодействие и коэволюция живого и минерального миров: абиогенные и углеводо-

родные кристаллы как модели протобиологических систем. Концепция кристаллизации жизни // Информационный бюллетень РФФИ. – 1996. – Т. 4. – С. 393.

40. Azoury R., Garside J., Robertson W.G. Calcium oxalate precipitation in a flow system: An attempt to stimulate in the early stages of stone formation in the renal tubules // J. Urol. – 1986. – Vol. 136, N 1. – P. 150-153.

41. Chernov A.A. Crystall growth and crystallography // Acta Crystallography. – 1998. – Vol. 54, N 1. – P. 859-872.

42. Blundel T.L., Jonson L.N. Protein crystallography. New York, 1976. – 341p.

43. Lanzalaco A.C., Singh R.P., Senesco S.A. The influence of urinary macromolecules on calcium oxalate monohydrated crystal growth // J. Urol. – 1988. – Vol. 139. – N 1. – P. 190-195.

44. Scurr D.S., Robertson W.G. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine studies on the role of Tamm-Horstfall mucoprotein and ionic strength // J. Urol. – 1986. – Vol. 136. – N 2. – P. 505-507.

45. Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Yakovlev S.A. Character of blood crystallization as an integral index of organism homeostasis // Phys. Chem. Biol. Med. - 1995. - Vol. 2, № 1. - P. 6-9.

#### Summary

N.F. Kamakin, A.K. Martusevich

### **BIOTECHNOLOGY OF THE CRYSTALLOGENESIS OF HUMAN ORGANISM FLUIDS (EXPERIMENTAL CRYSTALLOGRAPHY)**

*Kirov State Medical Academy*

This work presents the generalized data of experimental researches in the field of the biocrystallization. This phenomenon is a subject of new area of crystallographic research methods of biological substratum - experimental crystallography in which there are 3 basic levels of researches.

Within the framework there is given the direction the classification of the factors playing the main role in determination of crystallogenesis process of biological environments. The essence and application of concepts of «initiation potential» and «initiation structure» are considered. The new method - chromocrystallography - and its variants are described in detail.

It is shown as a whole that experimental modification of crystallography forming the direction in the crystallography of bioliquids is capable essentially to increase the volume of information about physical and chemical properties of biological environments of humans and animals.



Доцент Е. В. Новичков  
**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ  
БОЛЬНЫХ СЕРОЗНОЙ  
КАРЦИНОМой ЯИЧНИКА  
В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ  
ПЕРИОДЕ И ПОСТМЕНОПАУЗЕ**  
*Кировская государственная медицинская  
академия*

Анализируя основные достижения в области клинической онкогинекологии за различные периоды, начиная с 1990-х гг., многие авторы отмечают, что успехи в диагностике и терапии рака не внесли существенных изменений в улучшение отдалённых результатов лечения новообразований различных локализаций, в том числе и относительно овариального рака.

Несмотря на внедрение современных диагностических технологий в конце XX века (эхографии, компьютерной, магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии, определение опухолевого маркера СА-125), более ¼ больных поступает для первичного лечения с далеко зашедшими стадиями опухолевого процесса [3].

Запущенность и отсутствие методов объективной оценки прогноза заболевания зачастую ведут к ошибке в выборе методов и объёма проводимой терапии, что значительно увеличивает риск рецидивирования и метастазирования злокачественных новообразований придатков матки, сокращая тем самым продолжительность жизни онкологических больных.

Что касается сведений о выживаемости больных раком яичников старших возрастов и молодых, то они весьма противоречивы. Так, И.Д. Нечаева (1987) в своей монографии «Опухоли яичников» сообщает, что наилучшие отдаленные результаты лечения рака яичников наблюдаются у женщин в постменопаузе, в то время как молодые пациентки живут меньше [4]. Другие авторы отстаивают противоположное мнение. I.V. Panichenko и соавт. (1997) считают, что возраст больной до 50 лет является благоприятным прогностическим фактором – 2-летняя безрецидивная выживаемость у них составляет 75,9%, что значительно выше, чем в группе больных старше 50 лет (41,0%) [10]. Эти сведения согласуются с данными Т.В. Харитоновой (1998), М. Markman и соавт. (1993), Вгау F. и соавт. (2005), показывающими лучшую выживаемость у женщин молодого возраста по сравнению с больными в постменопаузе [6, 9, 7].

По заключению Р.В. Орловой (2000), формирование стандартов лечения карцином яичника представляется крайне затруднительным для клиницистов, поскольку в большинстве случаев формулировка минимальных стандартов лечения проводится с учётом, в основном, клинических

факторов прогноза без учёта биологических особенностей рака этой локализации [5]. Такая ситуация неизбежно снижает эффект от проводимой комбинированной терапии и способствует худшей выживаемости.

*Цель исследования.* Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических, гистоспектрофотометрических и иммуногистохимических характеристик овариального рака у женщин в климактерическом периоде и постменопаузе с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности жизни после радикального лечения.

#### **Материалы и методы**

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты оперативно-биопсийного материала 71 больной серозными злокачественными новообразованиями яичника Iс, II и III клинических стадий (FIGO, 1976) старше 55 лет, у которых была утрачена генеративная функция. Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Пожилые женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям А.С. Broders (1926) [8].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерно-клеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Плоидометрию опухолевых клеток рака женских гонад осуществляли при окраске микропрепаратов по методу Фельгена посредством компьютерного анализатора изображений Quantimet

500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998), совмещённого с микроскопом Leica REICHERT POLIVAR 2 на монохроматичном светофильтре длиной волны 570 нм. Для получения «тканевого стандарта плоидности» в тех же гистологических срезах определяли среднюю интегральную яркость ядер малых лимфоцитов, которая соответствует параплоидному набору хромосом (2с). Вычисляя плоидность ядер исследуемых эпителиальных клеток рака яичников в единицах «с», средние показатели интегральной яркости ядер делили на половину указанного тканевого стандарта [1].

Стромально-паренхиматозные отношения опухолевого узла (объемная плотность паренхимы, стромы, некротизированных тканей) изучались в операционно-биопсийном материале 71 больной. С этой целью все гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизон. Исследование производилось с помощью телевизионного видеотерминала „ТВТ“ (телекамера с блоком управления, видеоконтрольное устройство „ВКУ“, электронное устройство обработки изображения, цветной видеомонитор „32 ВТЦ – PAL / SEKAM / RGB“, универсальная тестовая система (сетка) для количественной морфометрии), совмещенного со световым микроскопом. Этот телевизионный видеотерминал позволяет выделить до 8 уровней оптической плотности объекта в условных цветах (цветовых фазах) и определить соотношение площадей цветовых фаз в пределах поля экрана с точностью до 1%. Измерение объемных соотношений опухолевой ткани каждого наблюдения проводилось в 10 произвольных полях зрения микроскопа при увеличении объекта исследования в 200 раз.

В иммуногистохимической оценке пролиферативной активности рецидивирующего и безрецидивного рака яичников нами использовались антитела к PCNA, bcl-2, mt p53. При исследовании использовались мышинные моноклональные антитела к PCNA (антиген ядер пролиферирующих клеток) клона PC 10, Ig G2 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1 : 200 при времени инкубации 60 мин. Затем суммировали количество клеток (%), в ядрах которых выявлялась экспрессия антигена PCNA на 300 раковых клеток. Bcl-2 обнаруживался нами с помощью моноклональных антител к bcl-2, клон Bcl-2/100/D5, Ig G1 (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток. Mt p53 дифференцировался мышинными моноклональными антителами p53, клон DO-7, IgG2b (M 7001 DakoCytomation) в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась ядерная окраска 10% и более ядер опухолевых клеток.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических па-

кетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические методы изучения достоверности разницы величин Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

В своей работе мы использовали многопараметрическую линейную регрессионную модель. Доверительный интервал полученной модели определяли по значению R<sup>2</sup>.

### Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее достоверными прогностически значимыми критериями у женщин молодого возраста были признаны площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии онкогена-супрессора mt p53, уровень экспрессии PCNA, объёмная доля спонтанных некрозов в опухолевом узле.

На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать продолжительность жизни данной категории онкологических больных.

Наиболее близкий способ описан Я.В. Бохман и соавт. (1979) [2]. Он заключается в том, что прогноз выставляется по балльной оценке некоторых факторов: возраст, метод лечения опухоли, степень дифференцировки карциномы, сопутствующие заболевания. И далее прогноз в зависимости от суммы баллов делится на благоприятный, относительно благоприятный, сомнительный и неблагоприятный. Недостатками вышеописанного способа являются большое число параметров при вычислении прогноза, а также субъективность используемых критериев.

Сущность изобретения заключается в том, что продолжительность жизни в месяцах вычисляется по формуле, представляющей собой линейную комбинацию нескольких переменных. Переменными являются морфологические параметры опухоли.

Техническим результатом изобретения является повышение точности определения продолжительности жизни, уменьшение количества вычисляемых переменных и возможность использования его при планировании тактики ведения больных, а также в выборе метода лечения.

Способ реализуется следующим образом: определяются такие параметры опухоли, как площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии PCNA, уровень экспрессии p53, объёмная площадь спонтанных некрозов.

Площадь раковой клетки измеряется окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в мкм<sup>2</sup>.

Средняя плоидность ядер опухолевых клеток измеряется фотометром в единицах количества наборов хромосом, с.

Величина экспрессии PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) определяется в процентах по количеству PCNA – позитивных клеток в опухоли.

Величина экспрессии p53 выражается в баллах: отсутствие экспрессии p53 в опухолевых клетках – 0 баллов; экспрессия p53 выявлена в 1-10% клеток – 1 балл; p53 визуализируется в 11-50% клеток опухоли – 2 балла; p53 определяется в 51-100% раковых клеток – 3 балла.

Объемная доля спонтанных некрозов может быть получена с помощью морфометрических сеток и выражается в процентах от площади опухолевого узла

Далее вычисляется продолжительность жизни в месяцах по формуле:

$$ПЖ (мес) = (-67,94) + 2,09 \cdot x_1 - 10,24 \cdot x_2 + 2,84 \cdot x_3 - 47,51 \cdot x_4 - 9,69 \cdot x_5,$$

где X1 – площадь опухолевой клетки, мкм<sup>2</sup>;

X2 – средняя плоидность ядер опухолевых клеток, с;

X3 – уровень экспрессии PCNA, %;

X4 – уровень экспрессии p53 (в баллах);

X5 – объемная площадь спонтанных некрозов, %.

Достоинствами способа являются: небольшое количество используемых морфологических критериев, простота и небольшая стоимость реактивов для получения необходимых параметров, возможность использования в рутинной патоморфологической практике и медицинской науке.

Опыт применения способа в клинической практике:

1. Больная А., 69 лет, № истории болезни 1035, пенсионерка, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 20 декабря 1997 г. с жалобами на сильные тупые боли в низу живота с иррадиацией в промежность и по внутренней поверхности левого бедра, выраженную слабость, снижение веса. Наследственность по онкопатологии не отягощена, в анамнезе 9 беременностей. Объективно: состояние пациента средней тяжести, кожные покровы бледные, тургор их снижен. АД – 160/100 мм рт. ст., пульс – 70/мин, в легких – ослабленное везикулярное дыхание. При пальпации живот не увеличен, мягкий, болезненный в подвздошных областях, больше слева. При глубокой пальпации диагностируется плотное опухолевидное образование размером до 20 см. При влагалищном исследовании определяется опухолевый узел диаметром до 20 см., инфильтрирующий стенку свода влагалища, плотный, несмещаемый, резко болезненный. Патологических выделений из влагалища нет. При диагностической лапаротомии диагностировано двустороннее опухолевое поражение яичников кистозно-солидного характера с прорастанием влагалища. При цитологичес-

ком исследовании в смыве выделены атипичные клетки. Произведена паллиативная двусторонняя цистовариэктомия с последующими 10 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак обоих яичников с прорастанием влагалища, клиническая стадия III (FIGO), T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>, карциноматоз брюшины, метастаз в сальник.

При гистологическом исследовании №2903 был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника низкой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 44,79 мкм<sup>2</sup>. Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 4,22 с. Экспрессия антигена p53 не определялась (0 баллов), уровень экспрессии PCNA – 90%, а объемная площадь спонтанных некрозов составила 17,1%.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$ПЖ = (-67,94) + 2,09 \cdot 44,79 - 10,24 \cdot 4,22 + 2,84 \cdot 90 - 47,51 \cdot 0 - 9,69 \cdot 17,1 = 72,4 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за большой, полученным из онкологического диспансера, установлено, что пациентка А. прожила 72 месяца с момента постановки диагноза.

2. Больная А., 59 лет, № истории болезни 2190, пенсионерка, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 27 мая 2000 г. с жалобами на тянущие боли в низу живота, увеличение живота, выраженную слабость, недомогание. Наследственность по онкопатологии не отягощена, в анамнезе 2 беременности. Объективно: состояние пациента средней тяжести, кожные покровы бледно-розовые, АД – 170/95 мм рт.ст., пульс – 68/мин, в легких – ослабленное везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, при глубокой пальпации по Образцову определяется свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании диагностируется плотное опухолевидное образование в малом тазу размером до 15 см. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. Произведена диагностическая цистаденопункция с последующим 1 курсом химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак яичников, клиническая стадия III (FIGO), T<sub>3</sub>N<sub>x</sub>M<sub>0</sub>. Асцит, карциноматоз брюшины.

При гистологическом исследовании №8583 был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени гистологической дифференцировки. После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна 62,47 мкм<sup>2</sup>. Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 9,03 с. Экспрессия антигена p53 не выявлялась (0 баллов), уровень экспрессии



PCNA – 15%, объёмная доля спонтанных некрозов составила 1,2%.

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$ПЖ = (-67,94) + 2,09 * 62,47 - 10,24 * 9,03 + 2,84 * 15 - 47,51 * 0 - 9,69 * 1,2 = 1,1 \text{ месяцев.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что больная А. прожила 1 месяц с момента постановки диагноза.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Методика плоидометрии в диагностике стадий новообразований. Методические рекомендации / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО. – 2005. – 12 с.
2. Бохман Я.В. Миома матки в сочетании с эндометриозом – факторы высокого риска развития злокачественных опухолей / Я.В. Бохман, А.Т. Волкова, А.Е. Колосов, И.Л. Юдковская, А.С. Вишневецкий // Миома матки: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. Л.Н. Василевской. – М., 1979. – с. 47-50.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
4. Нечаева И.Д. Опухоли яичников / И.Д. Нечаева. – Л.: Медицина, 1987. – 216с.
5. Орлова Р.В. Современное стандартное лечение больных раком яичников / Р.В. Орлова // Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 42-44.
6. Харитонов Т.В. Опухоли яичников: клинические проблемы / Т.В. Харитонов // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т.6, №10. – С.23-28.
7. Bray F. Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000 / F. Bray, A.H. Loos, S. Tognazzo, C. La Vecchia // Int. J. Cancer. – 2005. – Vol.113 (6). – P.977-90.
8. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. – 1926. – Vol.2 (1). – P.376-380.
9. Markman M. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer / M. Markman, J.L. Lewis, P. Saigo et al. // Gynecol. Oncol. – 1993. – Vol.49 (2). – P.236.
10. Panichenko I.V. Use DNA flow cytometry in diagnosis and prognosis of serous borderline tumors and high grade ovarian cancer / I.V. Panichenko, V.N. Bogatyrev, K.I. Jordania, M. Shabanov // Eur. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33 (Suppl. 8). – P. 124.

#### SUMMARY

E.V. Novichkov

### METHOD OF LIFE EXPECTANCY PREDICTION IN PATIENTS WITH WIDESPREAD OVARIAN CARCINOMA IN CLIMAX PHASE AND MENOPAUSAL PERIOD

*Kirov state medical academy*

The method is intended for evaluation of life expectancy of patients with widespread ovarian carcinoma in climax phase and menopausal period. It can be used in daily practice of pathology departments in hospitals, oncological clinics, specialized centers and research institutes. The point of the method is the development of formula including the combination of several variables: morphological parameters of a swelling, mean square of the tumor cell, average nuclear DNA-contention in tumor cells, expression level of p53, expression level of PCNA and the expression level of receptors to estrogens. The main result of that work is the receiving invention that makes possible to forecast recurrent tumor growth on the base of morphological data of primary swelling before clinical manifestations of the tumor relapse. It also can be used for planning treatment tactics in patients with widespread ovarian carcinoma in climax phase and menopausal period.

Доцент Е. В. Новичков, А. А. Вотинцев

### СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ СЕРОЗНОЙ КАРЦИНОМОЙ ЯИЧНИКА ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА

*Кировская государственная медицинская академия*

Проблема рака яичников остаётся одной из самых актуальных в клинической онкологии. На сегодняшний день накоплен большой информационный материал по диагностике и лечению злокачественных опухолей различных органов, однако карциномы яичников наиболее фатальные формы новообразований женских половых органов. Рак яичников по частоте занимает 2 – 3-е место (20%) среди опухолей женских половых органов [5, 7]. Смертность от него превышает смертность от рака шейки и тела матки вместе взятых. В Российской Федерации ежегодно от злокачественных опухолей яичников умирает почти 57% онкогинекологических больных, а 5-летняя выживаемость их не превышает 35% [4, 3].

В клинических рекомендациях по лечению распространённого рака яичников [6] в настоящее время нет факторов, которые могли бы быть однозначно использованы при выборе специфической терапии. Хотя сегодня описано много клинических прогностических критериев, но нам необходимы те из них, которые имеют предсказывающую важность (признаки, дающие объективную информацию для отбора пациентов, у которых следует рассчитывать на успех конкретного лечения). Использование клинко-патологоанатомических факторов является исключительно важным для стратификации пациентов при проведении клинических испытаний. При проведе-



нии анализа прогностических черт у больных диссеминированным раком яичников учитывается возраст, общее состояние пациенток, гистологическая форма опухоли, степень её дифференцировки, стадия болезни, остаточные проявления в случае производства циторедуктивной операции [6]. В то же время по результатам исследования R. Zhang и соавт. (2003), у молодых женщин со злокачественными неоплазмами яичников только возраст пациенток, стадия заболевания и объём резидуальной опухоли имеют независимое прогностическое значение [9].

**Цель исследования.** Целью настоящей научно-исследовательской работы явилось выявление прогностически значимых патологоанатомических, морфометрических, гистоспектрофотометрических и иммуногистохимических характеристик овариального рака у женщин с сохранённой генеративной функцией с последующей разработкой алгоритма определения продолжительности жизни после радикального лечения.

#### Материалы и методы.

Материалом настоящего исследования послужили гистологические препараты операционно-биопсийного материала 63 больных серозными злокачественными новообразованиями яичника Ic, II и III клинических стадий (FIGO, 1976) с сохранённой фертильностью. Использовались амбулаторные карты, операционные журналы, клинические истории болезни и парафиновые блоки патоморфологических лабораторий.

Молодые женщины с первичными карциномами женских гонад подвергались хирургическому лечению (экстирпация матки с придатками и резекцией сальника). У всех пациенток отсутствовала противораковая предоперационная терапия. Послеоперационное лечение представляло собой химиотерапию в сочетании с гормонотерапией по известной онкологической схеме. В нашей работе методы лечения первичного рака яичника не учитывались.

Клиническая стадия опухоли у больных определялась по Международным классификациям TNM (1997) и FIGO (1976). Степень гистологической дифференцировки опухоли устанавливалась по критериям A.C. Broders (1926) [8].

Для морфометрической характеристики опухолевых клеток использовались системы анализа цифрового изображения Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998) и AxioVision 3.0 (Carl Zeiss GmbH, 2001). Цифровое изображение для анализа получали с микроскопа Leica REICHERT POLIVAR 2 с план-объективом FI APO 40x/0,30, совмещённого с цифровой видеокамерой JVC разрешением 800 x 600 pixel. Были определены площадь раковых клеток, площадь их ядер, ядерно-клеточное соотношение. С целью обеспечения высокой точности измерений в каждом наблюдении исследовалось по 100 клеток. Измерение гистологических препаратов, окрашенных гематок-

силином и эозином, выполняли в 5 произвольных полях зрения.

Плоидометрию опухолевых клеток рака женских гонад осуществляли при окраске микропрепаратов по методу Фельгена посредством компьютерного анализатора изображений Quantimet 500 C+ QWin (Leica Cambridge Ltd., 1998), совмещённого с микроскопом Leica REICHERT POLIVAR 2 на монохроматичном светофильтре длины волны 570 нм. Для получения «тканевого стандарта плоидности» в тех же гистологических срезах определяли среднюю интегральную яркость ядер малых лимфоцитов, которая соответствует параплоидному набору хромосом (2c). Вычисляя плоидность ядер исследуемых эпителиальных клеток рака яичников в единицах «с», средние показатели интегральной яркости ядер делили на половину указанного тканевого стандарта [1].

В иммуногистохимической оценке пролиферативной активности рецидивирующего и безрецидивного рака яичников нами использовались антитела к PCNA, bcl-2, mt p53. При исследовании использовались мышинные моноклональные антитела к PCNA (антиген ядер пролиферирующих клеток) клона PC 10, Ig G2 (NCL-PCNA Novocastra) в разведении 1 : 200 при времени инкубации 60 мин. Затем суммировали количество клеток (%), в ядрах которых выявлялась экспрессия антигена PCNA на 300 раковых клеток. Bcl-2 обнаруживался нами с помощью моноклональных антител к bcl-2, клон Bcl-2/100/D5, Ig G1 (NCL-bcl-2 Novocastra) в разведении 1:80 при инкубации 60 мин. Положительной считалась реакция при цитоплазматической и мембранной окраске более 10% опухолевых клеток. Mt p53 дифференцировался мышинными моноклональными антителами p53, клон DO-7, IgG2b (M 7001 DakoCytomation) в разведении 1:100 при времени экспозиции 60 мин. Критерием положительной реакции считалась ядерная окраска 10% и более ядер опухолевых клеток.

Для анализа рецепторного статуса опухолевых клеток в прогнозировании рецидивов овариальных карцином предпринималось иммуногистохимическое фенотипирование злокачественных неоплазм яичников с мышинными моноклональными антителами к эстрогеновым рецепторам человека, клон 6F1, IgG1 (NCL-L-ER-6F11 Novocastra) в разведении 1:80 и антител к прогестероновым рецепторам человека, клон 16, IgG1 (NCL-L-PGR-312 Novocastra) в разведении 1:200.

Полученные в ходе исследования результаты подвергнуты автоматизированной обработке с помощью специализированных статистических пакетов SPSS 10.0 с функциональными приложениями. Зависимость между признаками оценивали по коэффициенту корреляции (r), его ошибке (m) и уровню значимости (p), которые высчитывались с помощью метода непараметрической корреляции Спирмена. Применялись непараметрические

методы изучения достоверности разницы величин Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни.

В своей работе мы использовали многопараметрическую линейную регрессионную модель. Доверительный интервал полученной модели определяли по значению  $R^2$ .

### Результаты исследования и их обсуждение.

Наиболее достоверными прогностически значимыми критериями у женщин молодого возраста были признаны степень гистологической дифференцировки опухоли, площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии онкогена-супрессора *mt p53*, уровень экспрессии PCNA, уровень экспрессии рецепторов прогестерона.

На основании математического анализа полученной информационной матрицы была разработана кибернетическая модель, позволяющая с высокой точностью рассчитывать продолжительность жизни данной категории онкологических больных.

Наиболее близкий способ описан Я.В. Бохман и соавт (1979) [2]. Он заключается в том, что прогноз выставляется по балльной оценке некоторых факторов: возраст, метод лечения опухоли, степень дифференцировки карциномы, сопутствующие заболевания. И далее прогноз в зависимости от суммы баллов делится на благоприятный, относительно благоприятный, сомнительный и неблагоприятный. Недостатками вышеописанного способа являются большое число параметров при вычислении прогноза, а также субъективность используемых критериев.

Сущность настоящего изобретения заключается в том, что продолжительность жизни в месяцах вычисляется по формуле, представляющей собой линейную комбинацию нескольких переменных. Переменными являются морфологические параметры опухоли.

Техническим результатом изобретения является повышение точности определения продолжительности жизни, уменьшение количества вычисляемых переменных и возможность использования его при планировании тактики ведения больных, а также в выборе метода лечения.

Способ реализуется следующим образом: определяются такие параметры опухоли, как степень дифференцировки карциномы, площадь опухолевой клетки, средняя плоидность ядер опухолевых клеток, уровень экспрессии *p53*, уровень экспрессии PCNA, уровень экспрессии рецепторов прогестерона.

Степень дифференцировки карциномы устанавливается в соответствии с критериями А.С. Broders (1926) и учитывается в баллах: низкая степень дифференцировки 1 балл; умеренная – 2 балла; высокая – 3 балла.

Площадь раковой клетки измеряется окуляром-микрометром или анализатором телевизионного изображения в  $\text{мкм}^2$ .

Средняя плоидность ядер опухолевых клеток измеряется фотометром в единицах количества наборов хромосом, с.

Величина экспрессии *p53* выражается в баллах: отсутствие экспрессии *p53* в опухолевых клетках – 0 баллов; экспрессия *p53* выявлена в 1-10% клеток – 1 балл; *p53* визуализируется в 11-50% клеток опухоли – 2 балла; *p53* определяется в 51-100% раковых клеток – 3 балла.

Величина экспрессии PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) определяется в процентах по количеству PCNA – позитивных клеток в опухоли.

Уровень экспрессии рецепторов прогестерона выражался в баллах: отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона в опухолевых клетках – 0 баллов; экспрессия рецепторов прогестерона выявлена в 1-10% клеток – 1 балл; рецепторы прогестерона визуализируются в 11-50% клеток опухоли – 2 балла; рецепторы прогестерона определяются в 51-100% раковых клеток – 3 балла.

Далее вычисляется продолжительность жизни в месяцах по формуле:

$$Y (\text{мес}) = (-82,81) - 4,39 \cdot X_1 + 1,38 \cdot X_2 - 4,04 \cdot X_3 + 0,58 \cdot X_4 + 0,70 \cdot X_5 + 17,35 \cdot X_6,$$

где  $X_1$  – степень дифференцировки опухоли (1 – низкая, 3 – высокая);

$X_2$  – площадь опухолевой клетки,  $\text{мкм}^2$ ;

$X_3$  – средняя плоидность ядер опухолевых клеток, с;

$X_4$  – уровень экспрессии *p53* (в баллах);

$X_5$  – уровень экспрессии PCNA, %;

$X_6$  – уровень экспрессии рецепторов прогестерона, (в баллах);

Достоинствами способа являются небольшое количество используемых морфологических критериев, простота и небольшая стоимость реактивов для получения необходимых параметров, возможность использования в рутинной патоморфологической практике и медицинской науке.

Примеры применения способа в практическом здравоохранении:

1. Больная Ч., 42 лет, № истории болезни 1916, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 14 июня 1996 г. с жалобами на тянущие боли в низу живота, увеличение живота, слабость. Объективно: состояние пациента средней тяжести, кожные покровы бледно-розовые, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот увеличен, мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации по Образцову определялась свободная жидкость в брюшной полости. При влагалищном исследовании выявлено опухолевидное образование в малом тазу размером до 15 см. Патологических выделений из влагалища нет. Фертильность сохранена. При цитологическом исследовании асцитической жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагнос-

тировано опухолевое поражение обоих яичников кистозно-солидного характера, метастатическое поражение брюшины. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 5 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO),  $T_3N_xM_0$ , карциноматоз брюшины, асцит.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника высокой степени дифференцировки (3 балла). После проведения цитоморфометрического исследования установлено, что средняя площадь опухолевой клетки равна  $59,77 \text{ мкм}^2$ . Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 3,16 с. Экспрессия антигена p53 не определялась (0 баллов), уровень экспрессии PCNA – 21%, а реакция на рецепторы прогестерона слабая (1 балл)

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$\text{ПЖ} = (-82,81) - 4,39 * 3 + 1,38 * 59,77 - 4,04 * 3,16 + 0,58 * 0 + 0,70 * 21 + 17,35 * 1 = 5,8 \text{ месяца.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что больная Ч. прожила 6 месяцев с момента постановки диагноза.

2. Больная П., 51 года, № истории болезни 3805, поступила в Республиканский клинический онкологический диспансер гор. Чебоксары 27 ноября 2001 г. с жалобами на тянущие боли в низу живота, слабость, недомогание, скудные кровянистые выделения из влагалища. Объективно: состояние пациента средней тяжести, кожные покровы физиологической окраски, гемодинамические показатели в пределах нормы, в легких везикулярное дыхание. При пальпации живот не увеличен, мягкий, умеренно болезненный в левой и правой подвздошных областях, где определяются опухолевидные образования до 5 см. в диаметре. При влагалищном исследовании диагностируются бугристые опухолевые узлы в малом тазу размером до 5 см. Во влагалище скудные кровянистые выделения. Фертильность сохранена. При пункции Дугласова пространства в брюшинной жидкости выявлены атипичные клетки. Иных изменений в лабораторных показателях не установлено. При лапаротомии диагностировано опухолевое поражение обоих яичников солидного характера с метастатическим поражением брюшины. Произведена экстирпация матки с придатками и резекцией сальника с последующими 4 курсами химио- и гормонотерапии по стандартной схеме. Клинический диагноз: рак обоих яичников, клиническая стадия III (FIGO),  $T_3N_xM_0$ , карциноматоз брюшины.

При гистологическом исследовании был выявлен серозный гистологический тип карциномы яичника низкой степени гистологической дифференцировки (1 балл). После проведения цитоморфометрического исследования установлено,

что средняя площадь опухолевой клетки равна  $69,19 \text{ мкм}^2$ . Средняя плоидность ядер опухолевых клеток составила 8,34 с. Экспрессия антигена p53 – умеренная (2 балла), уровень экспрессии PCNA – 50%, а реакция на рецепторы прогестерона отрицательная (0 баллов)

Таким образом, вычисляем продолжительность жизни:

$$\text{ПЖ} = (-82,81) - 4,39 * 1 + 1,38 * 69,19 - 4,04 * 8,34 + 0,58 * 2 + 0,70 * 50 + 17,35 * 0 = 10,7 \text{ месяцев.}$$

По данным диспансерного наблюдения за больной, полученным из онкологического диспансера, установлено, что больная П. прожила 11 месяцев с момента постановки диагноза.

#### **Заключение.**

На основании изучения патологоанатомических, морфометрических, гистоспектрофотометрических и иммуногистохимических характеристик серозного рака яичников женских гонад разработано и внедрено в практику изобретение «Способ прогнозирования продолжительности жизни больных серозной карциномой яичника детородного возраста».

На данную работу получена приоритетная справка Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам №2005120902 от 04 июля 2005 г.

#### **Список литературы:**

1. Автандилов Г.Г. Методика плоидометрии в диагностике стадий новообразований. Методические рекомендации / Г.Г. Автандилов. – М.: РМАПО. – 2005. – 12 с.
2. Бохман Я.В. Миома матки в сочетании с эндометриозом – факторы высокого риска развития злокачественных опухолей / Я.В. Бохман, А.Т. Волкова, А.Е. Колосов, И.Л. Юдковская, А.С. Вишневский // Миома матки: Сб. науч. тр. / Под ред. проф. Л.Н. Василевской. – М., 1979. – с. 47-50.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В.Л. Винокуров. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. – 336 с.
4. Вишневский А.С. Опухоли яичников / А.С. Вишневский, О.Н. Скрябин // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Том 48, №4. – С.54-60.
5. Мерабишвили В.М. Комплексная оценка онкологической помощи больным злокачественными новообразованиями яичников по данным популяционного ракового регистра / В.М. Мерабишвили, А.Ф. Урманчеева, Д.А. Протасов и др. // Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». – Великий Новгород – Санкт-Петербург. – 2001. – С.74.
6. Berek J.S. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements / J.S. Berek, K. Bertelsen, A. du Bois et al. // Ann. Oncol. – 1999. – №10 (suppl. 1). – P. 87-92.

7. Bertone-Johnson E.R. Epidemiology of ovarian cancer: a status report / E.R. Bertone-Johnson // Lancet. – 2005. – Vol. 365, №8 (9454) – P.101-102.

8. Broders A.C. Carcinoma: Grading and practical application / A.C. Broders // Arch. Pathol. – 1926. – Vol.2 (1). – P. 376-380.

9. Zhang R. Prognostic factors of epithelial ovarian cancer in young women / R. Zhang, L.Y. Wu, W.H. Zhang et al. // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2003. – Vol.25 (3). – P.264-267.

#### SUMMARY

E.V. Novichkov, A.A. Votintsev

### **METHOD OF PREDICTION OF LIFE EXPECTANCY IN YOUNG PATIENTS WITH WIDESPREAD OVARIAN CARCINOMA**

*Kirov state medical academy*

The method is intended for evaluation of life-span of young patients with widespread ovarian carcinoma. It can be used in daily practice of pathology departments in hospitals, oncological clinics, specialized centers and research institutes. The point of the method is the development of formula including the combination of several variables: morphological parameters of a swelling, mean square of the tumor cell, average nuclear DNA-contention in tumor cells, expression level of p53, expression level of PCNA and the expression level of receptors to estrogens. The main result of that work is the receiving invention that makes possible to forecast recurrent tumor growth on the base of morphological data of primary swelling before clinical manifestations of tumor relapse. It also can be used for planning treatment tactics in young patients with ovarian carcinoma.

М. Л. Сазанова, профессор В. И. Циркин, профессор С. А. Дворянский, доцент С. В. Хлыбова, Г. П. Березина

### **ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И $\alpha$ -АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ АРТЕРИЙ И ВЕНЫ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА**

*Вятский государственный гуманитарный университет*

*Кировская государственная медицинская академия*

#### **Введение**

До настоящего времени данные литературы о физиологических свойствах гладких мышц сосудов пуповины человека малочисленны и противоречивы. Это, в частности, касается способности миоцитов сосудов пуповины генерировать фазные сокращения, а также изменять свою сократительную активность (СА) под влиянием ацетилхолина, адреналина и норадреналина. Так, согласно [9], сегменты артерий и вены пуповины не обладают спонтанной фазной СА, развивают СА под влиянием гиперкалиевого (25 мМ или 60 мМ KCl) раствора Кребса и дистиллированной воды, но не меняют базальный тонус и KCl-вызванную активность при действии ацетилхолина ( $10^{-6}$  г/мл) и адреналина ( $10^{-6}$  г/мл). По данным [14], сегменты артерии пуповины человека развивают тоническую СА под влиянием гиперкалиевого раствора. В то же время, согласно [3,6], сегменты вены пуповины человека обладают автоматией, генерируя до 30 сокращений за 10 мин; при этом, как показано [2-6], ацетилхолин ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$  моль/л), адреналин и норадреналин ( $10^{-8}$ - $10^{-5}$  моль/л) – повышают тонус сегментов вены пуповины, а гиперкалиевый (100 мМ KCl) раствор Кребса не влияет на него. Согласно [3], вартонов студень в 3-8 раз увеличивает вазоконстрикторный эффект норадреналина. Выявлено изменение свойств миоцитов вены пуповины при акушерских осложнениях: при позднем гестозе вазоконстрикторный эффект у ацетилхолина возрастает, в то время как у норадреналина, АТФ и строфантина – снижается [2], а при ожирении у адреналина, норадреналина, ацетилхолина, эуфиллина, строфантина и гиперкалиевого раствора он возрастает [6]; при ожирении также у миоцитов вены снижается базальный тонус и степень автоматии [6].

С другой стороны, известно [10,11], что сывортка крови беременных, рожениц и родильниц, а также сывортка пуповинной крови (СПК) новорожденных повышает или уменьшает  $\beta$ -адренореактивность продольных полосок рога матки небеременных крыс, а также снижает их М-холинореактивность, что объясняется наличием в крови эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия, в том числе соответственно эндогенного сенсibilизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР), эндогенного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭББАР) и эндогенного блокатора М-холинорецепторов (ЭБМХР). Предполагается [10,11], что ЭСБАР и ЭББАР участвуют в регуляции сократительной деятельности матки, а совместно с ЭБМХР – и в регуляции тонуса сосудов, деятельности внутренних органов. Однако вопрос о влиянии эндогенных модуляторов прямого действия на СА и хемореактивность миоцитов артерий и вены пуповины человека не исследовался.

**Целью** данной работы являлось изучение физиологических свойств миоцитов артерий и вены пуповины новорожденных и влияние на их проявление 100-кратных разведений СПК. Для



этого в опытах с сегментами артерий и вены пуповины исследовали их фоновую СА и влияние на нее снижения в среде ионов  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Na}^+$  путем замены раствора Кребса соответственно на бескальциевый раствор Кребса и на изотонический раствор сахарозы или дистиллированную воду, а также деполяризующего гиперкалиевого раствора Кребса, адреналина ( $10^{-8}$ - $10^{-6}$  г/мл), норадреналина ( $10^{-8}$ - $10^{-6}$  г/мл), а также 100-кратных разведений СПК.

#### Методика исследования

Исследована СПК и сегменты сосудов пуповины 68 новорожденных: рожденных при осложненном течении беременности и родов ( $n=24$ , группа 1), при наличии слабости родовой деятельности (СРД;  $n=14$ , группа 2), позднего гестоза ( $n=14$ ; группа 3) и анемии беременных ( $n=16$ , группа 4). Все роды были срочными, 6 из них завершены плановым кесаревым сечением (по 2 в группах 2, 3 и 4).

Из средней части пуповин иссекали кольцевые сегменты артерий и вен шириной 1-2 мм с сохранением интактного эндотелия. Всего было исследовано 252 сегмента (172 – из артерий и 80 – из вен). Регистрацию их СА проводили по методу [11]. Применяли адреналин гидрохлорид (Московский эндокринный завод), норадреналин гидротартрат (Харьковское химфармобъединение «Здоровье»), пропранолол (обзидан; Германия), а также СПК. Сыворотку получали путем центрифугирования (2000 об/мин, 10 мин) пуповинной крови, взятой общепринятым способом в момент рождения плода (до исследования ее хранили при  $4^{\circ}\text{C}$  3-30 ч); ее разводили в 100 раз раствором Кребса (рН-7,4), содержащим (в мМ):  $\text{NaCl}$  – 136,  $\text{KCl}$  – 4,7,  $\text{CaCl}_2$  – 2,52,  $\text{MgCl}_2$  – 1,2,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  – 0,6,  $\text{NaHCO}_3$  – 4,7,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  – 11.

Сегменты в течение 40-60 мин перфузировали обычным раствором Кребса, который при изучении влияния исследуемых факторов заменяли (на 10-20 мин) соответствующей средой, в том числе бескальциевым раствором Кребса, гиперкалиевым (60 мМ  $\text{KCl}$ ) раствором Кребса, изотоническим (280 мМ) раствором сахарозы, дистиллированной водой или раствором Кребса, содержащим адреналин или норадреналин в соответствующей концентрации или СПК-1:100. Адреномодулирующую активность СПК-1:100 исследовали по методу [11], используя два варианта экспериментов. В основном варианте трехкратное тестирование сегментов адреналином или норадреналином ( $10^{-6}$  г/мл) проводили на фоне базального тонуса по схеме: раствор Кребса (10 мин) → катехоламин (10 мин) → раствор Кребса (10 мин) → СПК-1:100 (10 мин) → СПК-1:100 + катехоламин (10 мин) → раствор Кребса (10 мин) → катехоламин (10 мин) → раствор Кребса (10 мин). В дополнительном варианте трехкратное тестирование адреналином в концентрации  $10^{-8}$  г/мл (до, на фоне и после воздействия СПК-1:100) проводили

в условиях  $\text{KCl}$ -вызванной СА. СА сегментов сосудов пуповины оценивали в мН на мг их сырой массы, которую определяли на торсионных весах типа WT. Результаты исследования статистически обработаны. Различия показателей оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Анализ историй родов показал, что группы не отличались достоверно между собой по таким показателям, как возраст матери (23,2-25,6 лет), срок гестации (39,0-39,5 нед), процент первородящих (56,3-72,0%), объем кровопотери в родах (271-302 мл), масса (3271-3538 г) и длина тела (51,6-52,8 см) новорожденных, состояние плода на 5-й мин (7,8-8,3 баллов по шкале Apgar). В то же время группы 1, 2, 3 и 4 отличались между собой по длительности родов: так, общая их продолжительность достигала соответственно  $562,4 \pm 38,0$ ;  $888,6 \pm 77,5$ ;  $455,6 \pm 40,3$  и  $380,3 \pm 36,9$  мин ( $p_{1-2,4} < 0,05$ ;  $p_{2-3,4} < 0,05$ ).

Сегменты артерий и вены не обладали спонтанной фазной СА и имели стабильный базальный тонус. СПК-1:100 всех четырех групп не влияли на него и не вызывали появления фазной СА. Это означает, что содержащийся (согласно [7,10]) в крови эндогенный утеростимулятор не влияет на СА миоцитов сосудов пуповины. В бескальциевом растворе Кребса базальный тонус уменьшался – у сегментов артерий ( $n=12$ , из всех групп) на  $0,17 \pm 0,03$  мН/мг, а у сегментов вены ( $n=7$ , из всех групп) на  $0,45 \pm 0,05^*$  мН/мг (здесь и далее \* означает, что различия между сегментами артерий и вены достоверны,  $p < 0,05$ ). Следовательно, сегменты сосудов пуповины имеют относительно невысокий базальный тонус, обусловленный входом  $\text{Ca}^{2+}$  из внеклеточной среды, причем у миоцитов вены он, вероятно, выше, чем у миоцитов артерий (не исключено, что это соотношение, как и величина базального тонуса зависят от наличия акушерских осложнений).

Гиперкалиевый (60 мМ  $\text{KCl}$ ) раствор Кребса повышал тонус сегментов артерий и вен; на этом фоне могли появляться низкоамплитудные фазные сокращения. Такая активность, вызванная, вероятно, увеличением входа  $\text{Ca}^{2+}$  в миоциты при деполяризации, не менялась на протяжении всего времени воздействия раствора. Его замена на обычный раствор Кребса сопровождалась восстановлением исходного тонуса. СПК-1:100 не влияли на  $\text{KCl}$ -вызванную СА, т.е. эндогенный утеростимулятор не изменяет СА деполяризованных миоцитов.

Удельная тоническая СА (мН/мг массы), вызванная гиперкалиевым раствором, в группах 1, 2, 3 и 4 (рис. 1-А) у сегментов артерий составила соответственно  $1,58 \pm 0,34$ ;  $0,61 \pm 0,06$ ;  $0,89 \pm 0,11$  и  $0,57 \pm 0,07$  мН/мг ( $p_{1-2,3,4} < 0,05$ ;  $p_{3-2,4} < 0,05$ ), у сегментов вены – соответственно  $0,47 \pm 0,13^*$ ;  $0,31 \pm 0,02^*$ ;  $0,25 \pm 0,03^*$  и  $0,32 \pm 0,04^*$  мН/мг (межгрупповые



различия недостоверны,  $p > 0,1$ ). При наличии акушерских осложнений (группы 2, 3, 4) у сегментов артерий (достоверно,  $p < 0,05$ ) и у сегментов вены (тенденция) она была ниже, чем при неосложненной беременности (группа 1).

Замена раствора Кребса на изотонический (280 мМ) раствор сахарозы (рис. 1-Б) вызывала обратимое (при замене на обычный раствор Кребса) повышение тонуса сегментов сосудов. Такая СА, согласно [10], объясняется снижением работы натрий-кальциевого обменного механизма и повышением вследствие этого внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ . Удельная тоническая СА в группах 1, 2, 3 и 4 у сегментов артерий достигала соответственно  $0,56 \pm 0,11$ ;  $0,76 \pm 0,13$ ;  $0,51 \pm 0,07$  и  $0,67 \pm 0,07$  мН/мг (межгрупповые различия недостоверны,  $p > 0,1$ ), а у сегментов вены соответственно  $0,33 \pm 0,04$ ;  $0,54 \pm 0,03$ ;  $0,45 \pm 0,03$  и  $0,59 \pm 0,05$  мН/мг ( $p_{1-2,3,4} < 0,05$ ;  $p_{3,4} < 0,05$ ). Хотя различия между сегментами артерий и вены в каждой группе недостоверны, тем не менее, они свидетельствуют о том, что у сегментов вены удельная СА ниже, чем у артерий. Это означает, что интенсивность работы натрий-кальциевого обменного механизма в миоцитах вены ниже, чем в миоцитах артерий (возможно, по этой причине базальный тонус у сегментов вены выше, чем у артерий). Кроме того, представленные данные демонстрируют, что у сегментов вены повышение удельной тонической СА под влиянием сахарозы в группах 2-4 было достоверно выше, чем в группе 1. Это позволяет считать, что при наличии акушерских осложнений интенсивность работы натрий-кальциевого обменного механизма в миоцитах вены выше, чем в норме.

Замена в конце каждого эксперимента обычного раствора Кребса на дистиллированную воду (с целью определения сократимости сегментов) вызывала транзиторное повышение тонуса у сегментов сосудов, что, вероятно, обусловлено уменьшением интенсивности работы натрий-кальциевого обменного механизма (из-за снижения  $\text{Na}^+$  в среде) и оводнением миоцитов (под влиянием гипотонии). Удельная тоническая СА (рис. 1-В), в группах 1, 2, 3 и 4 у сегментов артерий составила соответственно  $3,30 \pm 0,85$ ;  $1,55 \pm 0,14$ ;  $2,88 \pm 0,48$  и  $1,35 \pm 0,11$  мН/мг ( $p_{1-2,4} < 0,05$ ;  $p_{3,2,4} < 0,05$ ), а у сегментов вены соответственно  $1,13 \pm 0,26^*$ ;  $0,87 \pm 0,10^*$ ;  $1,05 \pm 0,13^*$  и  $2,02 \pm 0,25^*$  мН/мг ( $p_{1-4} < 0,05$ ). В целом полученные данные подтверждают наличие в миоцитах артерий и вены пуповины натрий-кальциевого обменного механизма, а также зависимость удельной тонической реакции миоцитов от их локализации (у миоцитов вены она меньше, чем у артерий; исключение – группа 4). Хотя не удалось выявить четкой зависимости СА сегментов от акушерской ситуации (это, возможно, связано с оводнением миоцитов), тем не менее, можно полагать, что у сегментов артерий при СРД, анемии, и в определенной степени при позднем гестозе, удельная тоническая СА снижена.

Адреналин в концентрации  $10^{-8}$  г/мл во всех четырех группах не влиял на СА сегментов артерий и вены пуповины, а концентрациях  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл в опытах, проведенных на 10 сегментах артерий и 10 сегментах вены (без учета группы) вызывал повышение тонуса (рис. 2-А), на фоне которого в ряде случаев возникали фазные сокращения. У сегментов артерий тонус возрастал соответственно до  $0,29 \pm 0,01$  и  $0,53 \pm 0,06$  мН/мг ( $p_{7,6} < 0,05$ ), а у сегментов вены – до  $0,22 \pm 0,02^*$  и  $0,28 \pm 0,01^*$  мН/мг ( $p_{7,6} < 0,05$ ). Вызываемая адреналином СА сохранялась на протяжении всего времени его воздействия, а его удаление восстанавливало исходную СА. На 8 сегментах артерий и 5 сегментах вены показано, что обзидан ( $10^{-8}$  г/мл) не влиял на эффекты адреналина ( $10^{-6}$  г/мл). Это означает, что миоциты сосудов пуповины, вероятнее всего, не содержат  $\beta$ -адренорецепторов, а вазоконстрикторный эффект адреналина обусловлен активацией  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -АР), эффективность которой в миоцитах артерий выше, чем в миоцитах вены.

Не изменяя величину базального тонуса сегментов сосудов, СПК-1:100 достоверно ( $p < 0,05$ ) повышали вазоконстрикторный эффект адреналина ( $10^{-6}$  г/мл), т.е. проявляли  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность. Так (рис. 2-Б), у сегментов артерий адреналин при 1-м тестировании повышал тонус до  $0,53 \pm 0,06$  мН/мг, а при 2-м, т.е. на фоне СПК-1:100 – до  $0,84 \pm 0,11$  мН/мг (до  $162,1 \pm 14,5\%$  от предыдущей величины). Таким образом, дополнительный (достоверный,  $p < 0,05$ ) прирост тонуса составил  $0,31 \pm 0,08$  мН/мг (62,1%). У сегментов вены при 1-м тестировании тонус повышался до  $0,28 \pm 0,01^*$  мН/мг, при 2-м – до  $0,37 \pm 0,03^*$  мН/мг (до  $131,4 \pm 10,0\%$ ), т.е. дополнительный (достоверный,  $p < 0,05$ ) прирост составил  $0,12 \pm 0,02$  мН/мг (31,4%). Полагаем, что  $\alpha$ -адреносенсибилизирующая активность СПК обусловлена наличием в ней эндогенного модулятора  $\alpha$ -адренореактивности прямого действия, который можно назвать эндогенным сенсибилизатором  $\alpha$ -АР (ЭСААР).

Норадреналин в концентрации  $10^{-8}$  г/мл не влиял на базальный тонус сегментов сосудов пуповины, а в концентрациях  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл вызывал устойчивое и обратимое повышение их тонической СА (рис. 3-А), на фоне которой в ряде случаев появлялись фазные сокращения. У сегментов артерий тонус возрастал соответственно до  $0,34 \pm 0,03$  и  $0,52 \pm 0,04$  мН/мг ( $p_{7,6} < 0,05$ ), а у сегментов вены – до  $0,20 \pm 0,01^*$  и  $0,40 \pm 0,03^*$  мН/мг ( $p_{7,6} < 0,05$ ). Таким образом, норадреналин проявляет вазоконстрикторный эффект, реализуемый, вероятно, при активации  $\alpha$ -АР, эффективность которой у миоцитов артерий выше, чем у миоцитов вены.

Под влиянием СПК-1:100 вазоконстрикторный эффект норадреналина ( $10^{-6}$  г/мл) возрастал (рис. 3-Б). У сегментов артерий тонус при совместном действии норадреналина и СПК-1:100

возрастал до  $0,73 \pm 0,05$  мН/мг (до  $141,4 \pm 7,6\%$  от активности, характерной для 1-го тестирования); дополнительный (достоверный,  $p < 0,05$ ) прирост тонуса составил  $0,42 \pm 0,07$  мН/мг (41,4%). У сегментов вены эти значения составили соответственно  $0,57 \pm 0,04^*$  мН/мг ( $140,5 \pm 4,7\%$ ) и  $0,34 \pm 0,05$  мН/мг (40,5%); прирост тонуса достоверен ( $p < 0,05$ ). Таким образом, эти данные подтверждают, что СПК обладает  $\alpha$ -адреносенсибилизирующей активностью, обусловленной наличием ЭСААР.

В условиях КСI-вызванной тонической СА адреналин в концентрации  $10^{-8}$  г/мл не вызывал дополнительного повышения тонуса сегментов сосудов пуповины. СПК-1:100 сами по себе не влияли на КСI-вызванную тоническую активность сегментов сосудов и не способствовали проявлению вазоконстрикторного эффекта адреналина ( $10^{-8}$  г/мл). Это означает, что способность ЭСААР повышать  $\alpha$ -адренореактивность миоцитов имеет определенные границы.

### Обсуждение результатов

Итак, нами, как и в работе [9], показано, что в условиях перфузии раствором Кребса сегменты артерий и вены пуповины (с интактным эндотелием) не обладают спонтанной фазной СА, о наличии которой указывали [3,6]. Возможно, такое несоответствие объясняется тем, что в наших опытах имела место более интенсивная продукция NO, которая, как известно [15], непрерывно происходит в эндотелиоцитах сосудов пуповины, в результате чего тоническая СА снижается [15]. Кроме того, несоответствие может еще быть обусловлено также различиями в месте иссечения сегментов и в составе раствора Кребса, который [3,6] содержал высокие концентрации сахарозы (49,9 г/л) и  $\text{NaHCO}_3$  (14 мМ).

Подобно [4,6], нами установлено, что сегменты артерий и вен обладают невысоким базальным тонусом, который снижается в гипокальциевой среде. Это позволяет считать, что у миоцитов сосудов пуповины он формируется благодаря входящему в клетку потоку  $\text{Ca}^{2+}$ .

Нами, как и в работах [9,14], показано, что гиперкалиевый раствор Кребса повышает тонус сегментов сосудов пуповины, что логично объяснить увеличением входа  $\text{Ca}^{2+}$  в миоцит под влиянием деполяризации. Отмеченное [6] отсутствие реакции сегментов вены на гиперкалиевый раствор мы склонны объяснить использованием [6] высоких (100 мМ КСI) концентраций  $\text{K}^+$ , тогда как выраженное повышение тонуса сегментов сосудов пуповины, отмеченное [9], наблюдается уже при 25 мМ КСI.

Подобно [9], нами установлено, что замена раствора Кребса на дистиллированную воду вызывает у сегментов сосудов пуповины транзиторное повышение тонуса. Показано также, что повышение тонуса (но более стойкое) возникает и при замене раствора Кребса изотоническим (280 мМ) раствором сахарозы. Принято считать [10],

что снижение содержания  $\text{Na}^+$  в среде угнетает работу натрий-кальциевого обменного механизма, что приводит к накоплению  $\text{Ca}^{2+}$  в миоцитах и повышению их СА. Таким образом, результаты исследований доказывают, что миоциты сосудов пуповины содержат такой механизм, и он участвует в формировании их СА.

Подобно [2-6], нами установлено, что адреналин и норадреналин повышают тоническую активность сосудов пуповины человека. В свете отмеченных выше противоречий в отношении свойства автоматии и холинореактивности, можно предположить, что, либо катехоламины не влияют на продукцию NO, либо они угнетают эту продукцию. Независимо от механизма действия катехоламинов (прямое или опосредованное влияние на миоциты) и с учетом отсутствия влияния обзидана ( $10^{-8}$  г/мл) на проявление вазоконстрикторного эффекта адреналина, можно утверждать, что катехоламины участвуют в регуляции тонуса артерий и вены пуповины, а тем самым – в регуляции фетоплацентарного кровотока, при этом их вазоконстрикторный эффект реализуется за счет активации  $\alpha$ -АР миоцитов.

Нами впервые показано, что СПК-1:100 способна повышать вазоконстрикторный эффект катехоламинов, т.е. СПК проявляет  $\alpha$ -адреносенсибилизирующую активность, которая может быть объяснена наличием в СПК фактора, повышающего эффективность активации  $\alpha$ -АР. По аналогии с ЭСБАР этот фактор можно назвать эндогенным сенсибилизатором  $\alpha$ -АР (ЭСААР). Его природу и динамику содержания в системе «мать-плод» еще предстоит изучить, но уже сегодня можно утверждать, что вместе с ЭСБАР, ЭББАР, ЭБМХР, а также с эндогенным сенсибилизатором  $\text{H}_1$ -гистаминовых рецепторов (ЭСГР), наличие которого в СПК было недавно установлено [7,8,12], ЭСААР входит в систему эндогенной модуляции хемореактивности. Благодаря ЭСААР может существенно возрастая  $\alpha$ -адренореактивность клеток, содержащих эти рецепторы, в том числе и миоцитов артерий и вены пуповины. Поэтому перспективностью дальнейшего изучения ЭСААР очевидна.

Согласно [10], СПК-1:100 за счет наличия эндогенного утеростимулятора повышают спонтанную СА продольных полосок рога матки небеременных крыс. Наши исследования показали, что СПК-1:100 не влияют на базальный тонус и КСI-вызванную тоническую СА сегментов сосудов пуповины. Это означает, что эндогенный утеростимулятор не принимает участия в регуляции фетоплацентарного кровообращения.

Нами установлено, что удельная тоническая СА, вызываемая гиперкалиевым раствором Кребса, изотоническим раствором сахарозы, дистиллированной водой и катехоламинами, у сегментов артерий, как правило, выше, чем у сегментов вены. Это означает, что суммарная сократимость мышечного слоя у артерий пуповины выше, чем у вены пуповины (возможно, вследствие более вы-

сокой плотности миоцитов в стенке артерий, либо более высокой их сократимости). Поэтому не исключается, что регулирующие влияния со стороны плода или матери в отношении фетоплацентарного кровотока в большей степени влияют на приток крови к плаценте, чем на ее отток к плоду. Возможно, этот факт объясняет феномен плацентарной трансфузии в родах [1].

Подобно [2,6], в нашей работе показано, что физиологические свойства миоцитов сосудов пуповины изменяются при наличии акушерских осложнений. В сравнении с неосложненным течением беременности и родов при СРД, позднем гестозе и анемии у сегментов вены (у сегментов артерий это не выражено) возрастает тоническая реакция на сахарозу (возрастает активность натрий-кальциевого обменного механизма), а тоническая реакция на гиперкалиевый раствор у сегментов артерий и вены снижается (уменьшается эффективность электромеханического сопряжения). Сообщения [6] о повышении при ожирении вазоконстрикторного эффекта катехоламинов, ацетилхолина, строфантина и АТФ по отношению к сегментам вены пуповины, а также наши данные [7,8,12,13] о повышении при СРД, позднем гестозе и анемии у сегментов артерий и сегментов вены пуповины вазоконстрикторного эффекта гистамина дают основание утверждать, что при наличии акушерских осложнений меняется хемореактивность миоцитов (например, за счет повышения концентрации в них специфических рецепторов), а также активность работы различных субклеточных структур (кальциевого насоса, натрий-кальциевого обменного механизма и пр.). Детальное изучение этих изменений может стать одной из задач будущих исследований, что в итоге позволит повысить эффективность диагностики, профилактики и лечения акушерских осложнений.

#### Выводы:

1. Сегменты (с интактным эндотелием) артерий и вены пуповины человека в условиях перфузии раствором Кребса не имеют фазной активности и обладают невысоким базальным тонусом. Этот тонус выше у сегментов вен, что, возможно, обусловлено более низкой активностью натрий-кальциевого обменного механизма.

2. Базальный тонус сегментов артерий и вены пуповины возрастает под влиянием изотонического (280 мМ) раствора сахарозы или воды (в том числе, вероятно, по причине снижения активности натрий-кальциевого обменного механизма), гиперкалиевого (60 мМ КСl) раствора (в результате активации электромеханического сопряжения при деполяризации), а также под влиянием адреналина или норадrenalина ( $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл), которые, судя по отсутствию влияния обзидана ( $10^{-8}$  г/мл), реализуют свой эффект за счет активации  $\alpha$ -адренорецепторов.

3. Удельная тоническая активность (в мН/мг сырой массы), вызванная гиперкалиевым раствором, катехоламинами или блокадой работы

натрий-кальциевого обменного механизма, у сегментов артерий выше, чем у сегментов вены, что, вероятно, имеет определенное значение в регуляции фетоплацентарного кровотока.

4. При наличии акушерских осложнений (слабость родовой деятельности, поздний гестоз, анемия) физиологические свойства миоцитов сосудов пуповины претерпевают определенные изменения. В частности, увеличивается активность работы натрий-кальциевого обменного механизма (о чем свидетельствует повышение тонической реакции сегментов вены на сахарозу) и снижается эффективность электромеханического сопряжения (уменьшается тоническая реакция сегментов артерий и вены пуповины на гиперкалиевый раствор).

5. Сыворотка пуповинной крови (СПК) новорожденных, в том числе ее 100-кратные разведения, обладает способностью повышать  $\alpha$ -адренореактивность сегментов артерий и вены пуповины, что указывает на наличие в ней эндогенного сенсibilизатора  $\alpha$ -адренорецепторов (ЭСААР), который является компонентом системы эндогенных модуляторов хемореактивности прямого действия. В то же время СПК не влияет на величину базального тонуса и тоническую активность, вызванную гиперкалиевым раствором.

#### Список литературы:

1. Гармашева Н.Л., Константинова Н.Н. Введение в перинатальную медицину. – М: Медицина, 1978. – 296 с.
2. Молчанов С.В., Прохоров В.Н. К вопросу о кровоснабжении внутриутробного плода при ОПГ-гестозе // Проблемы ОПГ-гестоза: Тез. докл. – Чебоксары, 1996. – С. 216.
3. Молчанов С.В., Юшков Б.Г., Прохоров В.Н. Функциональные особенности гладких мышц пуповинных сосудов // Вопросы экспериментальной физиологии: Сб. статей. – Екатеринбург: УрО РАН, 1997. – С. 256-261.
4. Молчанов С.В., Прохоров В.Н. Роль ионных насосов в регуляции тонуса сосудов пуповины человека // Тез. докл. XVII съезда физиологов России. – Ростов-на-Дону, 1998. – С. 141.
5. Прохоров В.Н., Молчанов С.В. Особенности сократительной активности и реактивности гладких мышц сосудов пуповины человека // Перинатальная кардиология: Сб. трудов. – Екатеринбург, 1998. – С. 85-90.
6. Прохоров В.Н. Патогенез нарушений кровоснабжения плода и пути их коррекции во время беременности и родов (на примере женщин с первичными формами ожирения). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 40 с.
7. Сазанова М.Л. Влияние сыворотки пуповинной крови человека на гладкие мышцы матки и сосудов пуповины. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Киров, 2002. – 17 с.
8. Сазанова М.Л., Циркин В.И., Дворянский С.А. Влияние сыворотки пуповинной крови на

гистаминореактивность гладких мышц сосудов пуповины человека // Мат. науч. сессии Кировского филиала Академии Естествознания РФ и Вятского РО РАЕН. – Киров, 2001. – С. 112-113.

9. Сизова Е.Н. Физиологическая характеристика эндогенного сенсориализатора  $\alpha$ -адренорецепторов и других гуморальных компонентов  $\alpha$ -адренорецепторного ингибирующего механизма. – Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1998. – 16 с.

10. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции). – Киров, 1997. – 270 с.

11. Циркин В.И., Дворянский С.А., Джергения С.Л. и др.  $\alpha$ -адреномиметический эффект сыворотки крови человека и животных // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 3. – С. 88-96.

12. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазано-

ва М.Л., Дворянский С.А. Физиологические свойства миоцитов артерий и вены пуповины человека и влияние на них сыворотки пуповинной крови // Докл. РАН. – 2003. – Т. 388, № 3. – С. 426-429.

13. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сизова Е.Н. и др. Система эндогенной модуляции, регулирующая деятельность периферических автономных нервных структур // Докл. РАН. – 2002. – Т. 383, № 5. – С. 698-701.

14. Dombrowski M., Swoyderico G., Greenwood F. et al. Effect of porcine relaxin on the human umbilical artery // J. Reprod. Med. – 1986. – Vol. 31, № 6. – P. 467-472.

15. Van der Voorde J., Vanderstichele H., Leusen I. Release of endothelium-derived relaxin factor for human umbilical vessels // Circ. Res. – 1987. – Vol. 60, № 4. – P. 512-517.

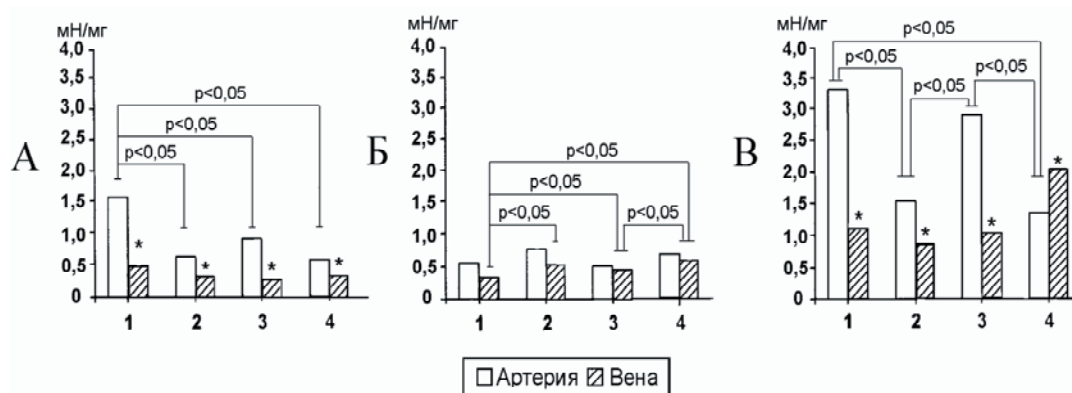


Рис. 1. Величина тонической активности (мН/мг) сегментов артерий и вены пуповины человека четырех клинических групп при воздействии гиперкалиевого (60 мМ KCl) раствора Кребса (панель А), изотонического (280 мМ) раствора сахарозы (панель Б) и дистиллированной воды (панель В). \* – различия тонической активности вен с активностью артерий достоверны ( $p < 0,05$ ).

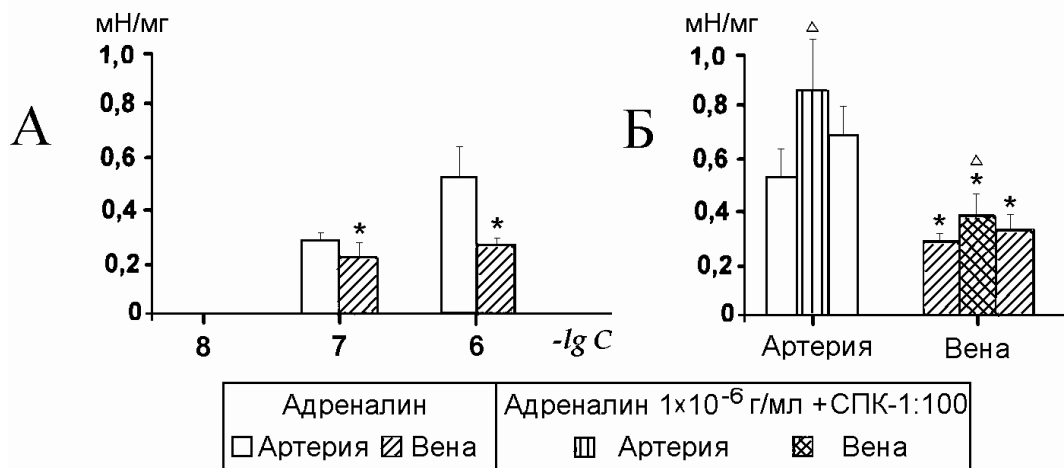


Рис. 2. Удельная тоническая активность (мН/мг) сегментов артерий и вены пуповины человека, вызванная адреналином в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл (панель А), а также совместным действием 100-кратных разведений сыворотки пуповинной крови и адреналина ( $10^{-6}$  г/мл; панель Б). 8, 7, 6 – отрицательный десятичный логарифм концентрации. \* – различия вены с артериями по тонической активности достоверны ( $p < 0,05$ ). Δ – различия с активностью при изолированном действии адреналина достоверны ( $p < 0,05$ ).



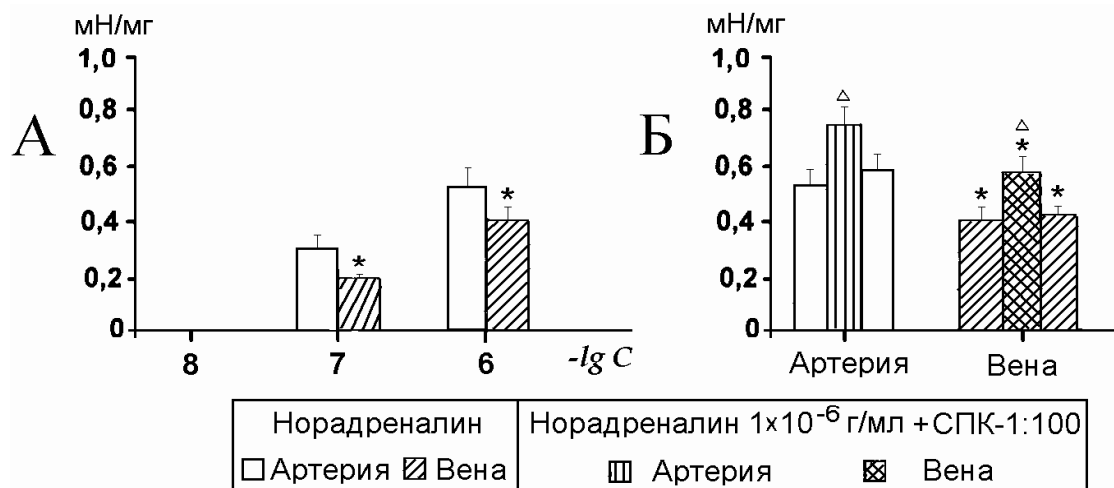


Рис. 3. Удельная тоническая активность (мН/мг) сегментов артерий и вены пуповины человека, вызванная норадrenalином в концентрациях  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$  и  $10^{-6}$  г/мл (панель А), а также совместным действием 100-кратных разведений сыворотки пуповинной крови и норадrenalина ( $10^{-6}$  г/мл; панель Б). 8, 7, 6 – отрицательный десятичный логарифм концентрации. \* – различия вены с артериями по тонической активности достоверны ( $p < 0,05$ ).  $\Delta$  – различия с активностью при изолированном действии норадrenalина достоверны ( $p < 0,05$ ).

Summary

**THE INFLUENCE OF UMBILICAL BLOOD SERUM ON CONTRACTILE ACTIVITY AND  $\alpha$ -ADRENOREACTIVITY OF HUMAN UMBILICAL ARTERY AND VEIN SMOOTH MUSCLES**

M.L. Sazanova, V.I. Tsirkin, S.A. Dvoryansky, S.V. Khlybova, G.P. Berezina Vyatka State Humanitarian University, Kirov State Medical Academy

The contractile activity of 172 artery segments and 80 vein segments of 68 umbilical cords (4 groups was investigated). It was demonstrated that vessels' segments with intact endothelium don't generate spontaneous phase contractions and possess low basal tone, which decreases in the absence thereof  $Ca^{2+}$  in the medium. Basal tone increased in the reduced activity of sodium-calcium exchangeable mechanism due to the creation of hypo-sodium medium and also under the influence of depolarization hyperpotassium (60 mM KCl) Krebs's solution, adrenaline or noradrenaline ( $10^{-7}$  and  $10^{-6}$  g/ml). The increase of vein segments specific tonic activity (mN/mg tissue) was less than in artery segments. But on the whole that increase of vein and artery segments in the presence of obstetrical complications (powerless labor, late gestosis, anemia of pregnant women) was less than in uncomplicated pregnancy. 100-times dilutions of umbilical blood serum didn't influence on the basal tone and KCl-induced activity, but they intensified catecholamines ( $10^{-6}$  g/ml) vasoconstrictive effect which is explained by the presence of endogenous sensitizer of  $\alpha$ -adrenoreceptors. Possible mechanisms of smooth muscles tone regulation are discussed.

Доцент Е.Н. Сизова, профессор В.И. Циркин, профессор С.А. Дворянский

**ИЗМЕНЕНИЕ  $\beta$ -АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ МИОМЕТРИЯ КРЫСЫ ПОСЛЕ 20-МИНУТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕГО РАЗЛИЧНЫХ РАЗВЕДЕНИЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА КАК ИСТОЧНИКА ЭНДОГЕННЫХ МОДУЛЯТОРОВ  $\beta$ -АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ**

Вятский социально-экономический институт

Кировская государственная медицинская академия

Введение

В опытах с гладкими мышцами матки крысы, коронарной артерии свиньи и трахеи коровы показано [4,8,9,11,12], что сыворотка крови беременных женщин в разведении 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup> при 10-минутном воздействии способна усиливать релаксирующее действие адреналина, что объясняется наличием в крови эндогенного сенсibilизатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР). Одновременно было установлено, что невысокие (1:10, 1:50) разведения сыворотки крови беременных и рожениц [9,10], а также пуповинной крови новорожденных [9,12] могут уменьшать ингибирующее влияние адреналина на сократительную активность (СА) миометрия крысы, что объясняется наличием в крови эндогенного блокатора  $\beta$ -адренорецепторов (ЭББАР). Было также выявлено, что большие (например, 1:10<sup>6</sup>) разведения сыворотки крови беременных женщин также снижают релаксирующий эффект адренали-

на [9,10], что объясняется наличием в крови высвобождающихся из связанного состояния агонистов  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР), которые оккупируют эти рецепторы и тем самым вызывают их десенситизацию. Последнее, по мнению [1,3,7,15-17], объясняется активацией цАМФ-зависимой протеинкиназы А, которая в свою очередь фосфорилирует  $\beta$ -АР и тем самым снижает эффективность передачи сигнала от рецепторов к внутриклеточному эффектору. Предполагается [4,8,12], что эндогенные модуляторы  $\beta$ -адренореактивности прямого действия наряду с другими эндогенными модуляторами М-холинореактивности играют важную роль в регуляции деятельности внутренних органов, так как они могут существенно изменять эффективность  $\beta$ -адренергических и М-холинергических воздействий на них. Однако до настоящего времени многие аспекты, касающиеся механизма действия этих факторов, не изучены, в том числе вопрос о длительности их послеедействия, что и явилось целью данного исследования. Для этого на протяжении 120 минут изучали изменение  $\beta$ -адренореактивности продольных полосок рога матки небеременных крыс после 20-минутного воздействия различных разведений сыворотки крови беременных женщин, используемой в качестве источника ЭСБАР и ЭББАР.

#### Методика

Опыты проведены на 68 продольной полоске (длиной 6-8 мм и шириной 2-3 мм) рога матки небеременных крыс ( $n=7$ ), взятых в опыт в фазе метаэструса или диэструса, определяемой по картине влажалищного мазка. Регистрацию СА полосок осуществляли по методике [11] при 38°C и пассивной аэрации рабочих камер (объемом 1мл) 6-канального «Миоцитографа», который состоял из самопишущего прибора Н-3020, механотрона 6МХ1С, термостатирующего устройства и шприцевого дозатора. Скорость перфузии полосок раствором Кребса (в мМ - NaCl-136, KCl-4,7, CaCl<sub>2</sub>-2,52, MgCl<sub>2</sub>-1,2, KН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub>-0,6, NaHCO<sub>3</sub>-4,7, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>-11,0; рН=7,4) составляла 0,7 мл/мин, а их исходная нагрузка - 4,9 мН.  $\beta$ -Адренореактивность полосок до, во время и на протяжении 120 минут после 20-минутного воздействия одного из десяти разведений (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>6</sup>, 1:10<sup>8</sup>, 1:10<sup>10</sup>, 1:10<sup>12</sup>) сыворотки венозной крови беременных женщин (25-33 нед,  $n=7$ ), оценивали по сократительной реакции полосок на 10-минутную перфузию адреналином гидрохлоридом в концентрации 10<sup>-8</sup> г/мл. При исследовании каждого из 10 разведений сыворотки схема опытов предусматривала проведение на одной и той же полоске восьми тестирований адреналином (с интервалами в 10 минут). Сыворотку получали при 15-минутном центрифугировании крови (2000 об/мин). Результаты исследования подвергнуты статистической обработке, а различия, оцениваемые по критерию Стьюдента, считали достоверными при  $p<0,05$ .

#### Результаты исследований

Все полоски обладали спонтанной СА (рис.1): на 10-минутном интервале они генерировали 9,6-

13,0 сокращений, амплитуда которых составила 6,9–14,0 мН, а суммарная СА– 70,1–120,0 мН/10мин. Адреналин в концентрации 10<sup>-8</sup> г/мл (рис. 1) при 1-м тестировании обратимо угнетал частоту сокращений (до 60,7–96,4% от исходного уровня), их амплитуду (до 60,7–88,9%) и суммарную СА (до 47,2–86,3%), что объясняется активацией  $\beta$ -АР [7,9]. Влияние сыворотки крови на спонтанную СА полосок зависело от степени ее разведения. Небольшие (1:10, 1:50) разведения достоверно повышали ее. Например, они увеличивали суммарную СА соответственно до 193±38,6%\* и 203±30,0%\* от исходного уровня (символ \* здесь и далее означает достоверное изменение в сравнении с исходным уровнем,  $p<0,05$ ). Разведения 1:100 (рис.1), 1:500, 1:10<sup>3</sup> (рис.1) и 1:10<sup>12</sup>, как правило, не влияли на СА; например, суммарная СА при их воздействии составляла соответственно 106±14,9%, 92,7±11,6%, 89,5±6,24% и 83,6±14,0% от фонового уровня. Разведения 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>6</sup>, 1:10<sup>8</sup>, 1:10<sup>10</sup> (рис.1), как правило, достоверно снижали СА; в частности, они уменьшали суммарную СА соответственно до 72,7±11,6%\*, 71,5±11,2%\*, 78,6±11,7% и 74,8±10,3%\*. В целом, все это подтверждает наше предположение [4,8,9,12] о наличии в крови миоцитактивных факторов (соответственно, эндогенного активатора и эндогенного ингибитора сократимости миоцитов, т.е. ЭАСМ и ЭИСМ).

Влияние сыворотки крови на  $\beta$ -адренореактивность тест-объекта зависело от кратности ее разведения (рис. 1, 2). В разведениях 1:10, 1:50, 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>8</sup>, 1:10<sup>10</sup>, 1:10<sup>12</sup> при 20-минутном воздействии она, как правило, не изменяла сократительную реакцию на адреналин, т.е. не изменяла  $\beta$ -адренореактивность полосок. Например, в опытах с разведением 1:10<sup>12</sup> исходно (т.е. при 1-м тестировании) адреналин снижал суммарную СА до 61,2±10,4 мН/10 мин или до 68,7±13,8%\* от исходного уровня, а на фоне 10<sup>12</sup>-кратного разведения (т.е. при 2-м тестировании) он снижал ее соответственно до 61,1±8,33 мН/10мин или до 71,7±10,8%\* (различия с 1-м тестированием носили недостоверный характер,  $p>0,1$ ). В разведениях 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup> сыворотка достоверно усиливала реакцию полосок на адреналин, т.е. проявляла  $\beta$ -адреносенсибилизирующую активность. Например, в опытах с разведением 1:100 исходно адреналин снижал суммарную СА до 88,0±16,7 мН/10 мин или до 74,5±11,9%\* от исходного уровня, а на фоне этого разведения он снижал ее соответственно до 48,7±10,4мН/10мин\* или до 39,3±14,4%\*<sup>a</sup> (символ <sup>a</sup> здесь и далее означает достоверность различия с 1-м тестированием адреналином,  $p<0,05$ ). В разведении 1:10<sup>6</sup> сыворотка крови достоверно снижала реакцию полосок на адреналин. Так, если при 1-м тестировании адреналин снижал суммарную СА до 45,1±16,7мН/10мин\* или до 47,2±10,9%\* от исходного уровня, то при 2-м тестировании он снижал ее соответственно до 69,5±10,3 мН/10мин или до 94,7±13,6%<sup>a</sup>. ( $p<0,05$ ).  $\beta$ -Адреноблокирующая активность небольших (1:10, 1:50) разведений сыворотки крови, отмеченная ранее [9,12] при исследовании крови рожениц и пуповинной крови, не наблюдалась. В целом эти данные показывают, что сыворотка крови беременных женщин содержит ЭСБАР

(это отмечено в опытах с разведениями 1:100, 1:500 и 1:10<sup>3</sup>) и связанные агонисты  $\beta$ -АР (отмечено при исследовании разведения 1:10<sup>6</sup>).

После прекращения воздействия 10-кратного разведения сыворотки крови (рис.2, панели 1 и 2), которое само по себе достоверно не изменяло  $\beta$ -адренореактивность полосок, способность адреналина ингибировать их СА в первые 20 минут после прекращения воздействия существенно снизилась, но к 40-й минуте она восстанавливалась до исходного уровня и сохранялась такой до 60-й минуты, после чего (на 80-й и 100-й минутах) вновь снижалась. Наиболее вероятно, что выявляемая динамика  $\beta$ -адренореактивности полосок отражает изменение содержания в рабочей камере «Миоцитографа» эндогенных модуляторов  $\beta$ -адренореактивности, а также их последствие. Действительно, отсутствие модулирующего эффекта при воздействии разведения 1:10 можно объяснить одновременным наличием в крови ЭББАР, который, как считается [9,10,12], проявляет свой эффект при небольших разведениях крови, и ЭСБАР, эффект которого характерен для более широкого диапазона разведений. Исходя из этого, первоначальное снижение  $\beta$ -адренореактивности (в первые 20 минут после воздействия) можно объяснить эффектом последствия ЭББАР. Действительно, при замене раствора в рабочей камере «Миоцитографа» со скоростью 0,7 мл/мин каждые 10 минут содержимое камеры разводится примерно в 10 раз. Следовательно, после 20 минут перфузии оно разводится в 100 раз, т.е. разведение сыворотки крови достигает 1:10<sup>3</sup>, в результате чего в среде снижается содержание ЭББАР и ЭСБАР. Очевидно, что на фоне последствия ЭББАР эффект ЭСБАР не проявляется. Последующее восстановление  $\beta$ -адренореактивности, наблюдаемое на 40-й и 60-й минутах (т.е. при разведениях сыворотки крови до 1:10<sup>5</sup> и 1:10<sup>7</sup>, при которых содержание ЭСБАР становится допороговым), можно объяснить прекращением эффекта последствия ЭББАР. Вторичное снижение  $\beta$ -адренореактивности, наблюдаемое на 80-й и 100-й минутах (т.е. при разведениях сыворотки крови до 1:10<sup>9</sup> и 1:10<sup>11</sup>), вероятно, обусловлено десенситизацией, в том числе вызываемой появлением в среде освобожденных из связанного состояния агонистов  $\beta$ -АР, оккупирующих эти рецепторы и вызывающих, согласно [1,3,7,15-17], фосфорилирование  $\beta$ -АР под влиянием активированной ими протеинкиназы А.

После окончания воздействия 50-кратного разведения (рис. 2, панели 3 и 4), при котором  $\beta$ -адренореактивность полосок достоверно не изменялась (вероятно, вследствие недостаточного преобладания содержания ЭСБАР над содержанием ЭББАР), уже в первые 20 минут, т.е. при разведении сыворотки до 1:5x10<sup>3</sup> способность адреналина ингибировать сократительную активность восстановилась до исходного уровня и сохранялась такой же до окончания эксперимента, т.е. при последовательном разведении сыворотки крови до 1:5x10<sup>3</sup>, 1:5x10<sup>7</sup>, 1:5x10<sup>9</sup>, 1:5x10<sup>11</sup> и 1:5x10<sup>13</sup>. Все эти данные можно объяснить тем, что в процессе разведения сыворотки крови в ней снижается содержание (до значений, ниже пороговых) ЭСБАР и ЭББАР, противоположные эффекты пос-

ледствия которых взаимно нейтрализуются на протяжении 120-минутного эксперимента.

После прекращения воздействия 100-кратного разведения (рис.2, панели 5 и 6), повышающего  $\beta$ -адренореактивность полосок (вследствие более высокого содержания ЭСБАР по сравнению с содержанием ЭББАР, которое, вероятно, при этом разведении ниже порогового), способность адреналина более интенсивно ингибировать СА полосок сохранялась на протяжении 100 минут после прекращения воздействия (т.е. при разведении соответственно до 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>6</sup>, 1:10<sup>8</sup>, 1:10<sup>10</sup> и 1:10<sup>12</sup>) и только на 120-й минуте (т.е. при разведении до 1:10<sup>14</sup>) она восстанавливалась до исходного уровня. Эти данные говорят о том, что на фоне отсутствия в среде ЭББАР и несмотря на возможность появления в среде освобождающихся из связанного состояния агонистов  $\beta$ -АР, последствие ЭСБАР сохраняется достаточно длительно (до 100 минут).

После прекращения воздействия 500-кратного разведения (рис. 2, панели 7 и 8), которое само по себе достоверно повышало  $\beta$ -адренореактивность тест-объекта (вероятно, вследствие преобладания содержания ЭСБАР над содержанием ЭББАР), способность адреналина ингибировать его СА уже в первые 20 минут (т.е. при разведении сыворотки до 1:5x10<sup>4</sup>) восстанавливалась до исходного уровня и удерживалась на нем до 40-й минуты (разведение 1:5x10<sup>6</sup>), после чего снизилась (это отмечено на 60-й, 80-й, 100-й и 120-й минутах, т.е. соответственно при разведениях 1:5x10<sup>8</sup>, 1:5x10<sup>10</sup>, 1:5x10<sup>12</sup> и 1:5x10<sup>14</sup>). Аналогично, после прекращения воздействия 10<sup>3</sup>-кратного разведения (рис.2, панели 9 и 10), которое также исходно повышало  $\beta$ -адренореактивность полосок, способность адреналина ингибировать его СА уже в первые 20 минут (т.е. при разведении сыворотки до 1:10<sup>5</sup>) восстанавливалась до исходного уровня и удерживалась на нем до конца 120-минутного эксперимента (т.е. при разведении сыворотки соответственно до 1:10<sup>7</sup>, 1:10<sup>9</sup>, 1:10<sup>11</sup>, 1:10<sup>13</sup> и 1:10<sup>15</sup>). В целом результаты экспериментов с 500- и 10<sup>3</sup>-кратными разведениями свидетельствуют о непродолжительности последствия ЭСБАР. Это означает, что длительность последствия ЭСБАР зависит от его исходного содержания в среде - чем меньше содержание ЭСБАР, тем меньше длительность его последствия.

После прекращения воздействия 10<sup>4</sup>-кратного разведения (рис. 2, панели 11 и 12), которое само по себе не влияло на  $\beta$ -адренореактивность тест-объекта (вероятно, из-за отсутствия в среде ЭСБАР и ЭББАР), способность адреналина ингибировать СА полосок не изменялась на протяжении всего 120-минутного эксперимента (т.е. при разведениях соответственно до 1:10<sup>6</sup>, 1:10<sup>8</sup>, 1:10<sup>10</sup>, 1:10<sup>12</sup>, 1:10<sup>14</sup> и 1:10<sup>16</sup>).

После прекращения воздействия 10<sup>6</sup>-кратного разведения (рис. 2, панели 13 и 14), которое исходно снижало  $\beta$ -адренореактивность полосок (вероятно, за счет появления в среде освобождающихся из связанного состояния агонистов  $\beta$ -АР), пониженная способность адреналина ингибировать СА полосок сохранялась на протяжении всего 120- минутного



эксперимента (т.е. при разведениях соответственно до  $1:10^8$ ,  $1:10^{10}$ ,  $1:10^{12}$ ,  $1:10^{14}$ ,  $1:10^{16}$  и  $1:10^{18}$ ). Принято считать [1,3,7,15-17], что низкие концентрации агонистов  $\beta$ -АР, оккупируя эти рецепторы, повышают активность цАМФ-зависимой протеинкиназы А, (возможно, и протеинкиназы С), что ведет к фосфорилированию этих рецепторов, т.е. к их десенситизации, которая сохраняется длительное время. Результаты наших исследований согласуются с таким представлением и свидетельствуют о том, что такой вид десенситизации наблюдается на протяжении длительного времени (120 минут).

После прекращения воздействия  $10^8$ -,  $10^{10}$ - и  $10^{12}$ -кратных разведений (рис. 2. панели 15-20), которые исходно не влияли на  $\beta$ -адренореактивность полосок (в связи с отсутствием в среде ЭСБАР и ЭББАР), способность адреналина ингибировать их СА не изменялась на протяжении всего 120-минутного эксперимента, т.е. при разведении сыворотки соответственно до  $1:10^{10}$  –  $1:10^{20}$ ;  $1:10^{12}$  –  $1:10^{22}$  и до  $1:10^{14}$  –  $1:10^{24}$ .

### Обсуждение результатов

Таким образом, полученные данные, с одной стороны, доказывают наличие в сыворотке крови беременных женщин эндогенных модуляторов  $\beta$ -адренореактивности прямого действия – ЭСБАР и ЭББАР, а также связанных агонистов  $\beta$ -АР (эти агонисты при освобождении также могут снижать  $\beta$ -адренореактивность за счет процесса десенситизации). Последствие ЭСБАР, судя по результатам исследования 100-, 500- и  $10^3$ -кратных разведений сыворотки крови, зависит от кратности разведения и колеблется от нескольких минут ( $1:500$ ,  $1:10^3$ ) до 100 минут ( $1:100$ ), а последствие ЭББАР, как показали результаты исследования 10-кратного разведения сыворотки, проявляется в пределах 20 минут. Снижение  $\beta$ -адренореактивности, вызываемое освобожденными из связанного состояния агонистами  $\beta$ -АР (это отмечено при исследовании  $10^6$ -кратного разведения сыворотки), сохраняется на протяжении 120 минут.

Ранее ЭББАР был обнаружен в крови рожавших женщин и пуповинной крови новорожденных [9,12], что объяснялось его появлением в системе «мать-плод» накануне и во время срочных родов, в результате чего, вероятно, снижается сила  $\beta$ -адренергического миометрий ингибирующего механизма. Результаты исследования 10- и 50-кратных разведений венозной крови беременных (25-33 недель) женщин свидетельствуют о том, что ЭББАР имеется в крови матери и до начала родовой деятельности, но, вероятно, в меньших количествах – именно по этой причине он выявляется не в момент воздействия сыворотки на тест-объект (как при исследовании крови рожениц и пуповинной крови), а после ее удаления. Впервые показано, что длительность последствия ЭББАР не превышает 20 минут. Это доказывает, что данный фактор является эндогенным модулятором прямого, или срочного действия. С учетом данных литературы [1,3,7,15-17] можно предположить, что модулирующее действие ЭББАР связано с активацией киназы  $\beta$ -АР и возможно  $\beta$ -аррестина, благо-

даря которым развивается быстрая десенситизация этих рецепторов.

Наличие ЭСБАР в сыворотке крови человека было показано ранее [4,8,9,11,12]. В данной работе впервые установлено, что длительность последствия ЭСБАР зависит от кратности разведения сыворотки: она колеблется от нескольких минут ( $1:500$ ,  $1:10^3$ ) до 100 минут ( $1:100$ ). Наличие такой зависимости позволяет, с учетом представлений о строении и функционировании  $\beta$ -АР [1,3,7,15-17], предположить, что в основе действия ЭСБАР лежат как минимум два процесса: 1) при низкой его концентрации в среде (в этом случае эффект ЭСБАР непродолжителен) этот фактор связывается с модулирующим сайтом  $\beta$ -АР и тем самым повышает сродство этих рецепторов к агонисту; при высоких концентрациях (в этом случае эффект ЭСБАР сохраняется 100 минут) этот фактор дополнительно активирует фосфатазу  $\beta$ -АР и/или ингибирует киназу  $\beta$ -АР и тем самым препятствует развитию десенситизации.

Нами подтверждены данные [4,8-12] о том, что характер  $\beta$ -адреномодулирующего влияния сыворотки крови зависит от кратности ее разведения. С учетом выявления в крови беременных женщин ЭББАР все это дает основание утверждать, что кровь человека содержит два модулятора  $\beta$ -адренореактивности прямого действия – ЭББАР и ЭСБАР, относительное содержание которых, по-видимому, различно: содержание ЭББАР – относительно низкое (поэтому при разведениях, превышающих 50, его эффект, как правило, не наблюдается), а содержание ЭСБАР – высокое (поэтому его эффект выявляется даже при  $10^3$ -кратных разведениях). Можно также утверждать, что ЭСБАР и ЭББАР регулируют эффективность  $\beta$ -адренергических воздействий на висцеральные органы, а тем самым – их деятельность. Не исключается также, что для каждого человека характерно свое соотношение содержания этих факторов (в определенном диапазоне оно может изменяться), что, в конечном итоге, имеет прямое отношение к формированию так называемого «тонуса» вегетативной нервной системы. Это подтверждает наши данные о взаимосвязи между содержанием ЭСБАР в крови беременных женщин [13] и в моче 7-8-летних детей [2] и вариабельностью их сердечного ритма. Все это, так же, как и представления ряда авторов [3,5,14] о том, что низкая эффективность  $\beta$ -адренергических воздействий может быть одной из причин развития гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, указывает на перспективность дальнейшей разработки проблемы эндогенных модуляторов  $\beta$ -адренореактивности прямого действия.

### Выводы:

1. Сыворотка крови беременных женщин содержит два модулятора  $\beta$ -адренореактивности прямого действия – эндогенный сенсibilизатор  $\beta$ -адренорецепторов (ЭСБАР) и эндогенный блокатор  $\beta$ -адренорецепторов (ЭББАР).

2. Длительность последствия ЭСБАР зависит от его содержания в среде и варьирует от нескольких минут (при разведении сыворотки крови до  $1:500$  и  $1:10^3$ ) до 100 минут ( $1:100$ ). Длительность



последствия ЭББАР составляет 20 минут (1:10), а длительность последствия высвобождаемых из связанного состояния агонистов  $\beta$ -адренорецепторов, вызывающих десенситизацию, - 120 минут (1:10<sup>6</sup>).

3. Данные о длительности последствия ЭС-БАР и ЭББАР позволяют предположить, что механизм их действия связан с влиянием на средство агонистов к  $\beta$ -адренорецепторам и/или на активность ферментов, участвующих в фосфорилировании и дефосфорилировании этих рецепторов.

**Список литературы:**

1. Авакян А.Э., Ткачук В.А. //Рос. физиол. журн.- 2003.- Т.89, № 2.- С. 219-239.  
 2. Кононова Т.Н., Циркин В.И., Четверикова Е.В. и др. //Образование и здоровье- проблема XXI века: Мат. межрег. научно-практ.конф. Киров. - 2003.- С. 207-208.  
 3. Красникова Т.Л., Габрусенко С.А. //Успехи физиол. наук. - 2000.- Т. 31, № 2.- С. 35-50.  
 4. Мальчикова С.В., Сизова Е.Н., Циркин В.И. и др.// Рос. кардиол. журн. -2003.- № 3.- С. 33-39.  
 5. Нарыжная Н.В. Маслов Л.Н., Ревинская Ю.Г., Лишманов Ю.Б. //Усп. физиол. наук. -2001.- Т. 32, № 4.- С. 73-77.  
 6. Ноздрачев А.Д., Туманова Т.В., Дворянский С.А. и др. // Доклады РАН. -1998.- Т. 363, № 1.- С. 133-136.

7. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград. Семь ветров. 1999.  
 8. Сизова Е.Н., Циркин В.И., Подтетенев А.Д. и др. //Рос. кардиол. журнал.- 2002.- № 2. - С. 50-56.  
 9. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции).- Киров, 1997. - 270 с.  
 10. Циркин В.И., Дворянский С.А., Братухина С.В. и др. Бюлл. эксп. биол. и мед.-1997.- Т. 123, № 3. С. 248-252.  
 11. Циркин В.И., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д. и др. //Доклады РАН. -1997.- Т. 352, № 1.- С. 124-126.  
 12. Циркин В.И., Ноздрачев А.Д., Сазанова М.Л. и др.// Доклады РАН. - 2003.- Т. 388, № 5.- С. 704-707.  
 13. Циркин В.И., Сизова Е.Н., Кайсина И.Г. и др. //Российский вестник акушера- гинеколога.- 2004.- №2.- С. 4-9.  
 14. Якобсон Г.С., Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. //Патфизиология и эксперим. терапия.-1994.- № 4. С. :59-64.  
 15. Chuang Tsu Tshen, Salles M., Ambrosini G. //J. Biol. Chem. - 1992.- Vol 287, № 10.- P 6886-6892.  
 16. Hausdorff W., Caron M., Lefkowitz R. //FASEB Journal. - 1990.- Vol.4, № 11.- С. 2881-2899.  
 17. Pitcher J., Lohse M., Codina J. //Biochemistry. - 1993.- Vol. 31- P. 3193-3197.

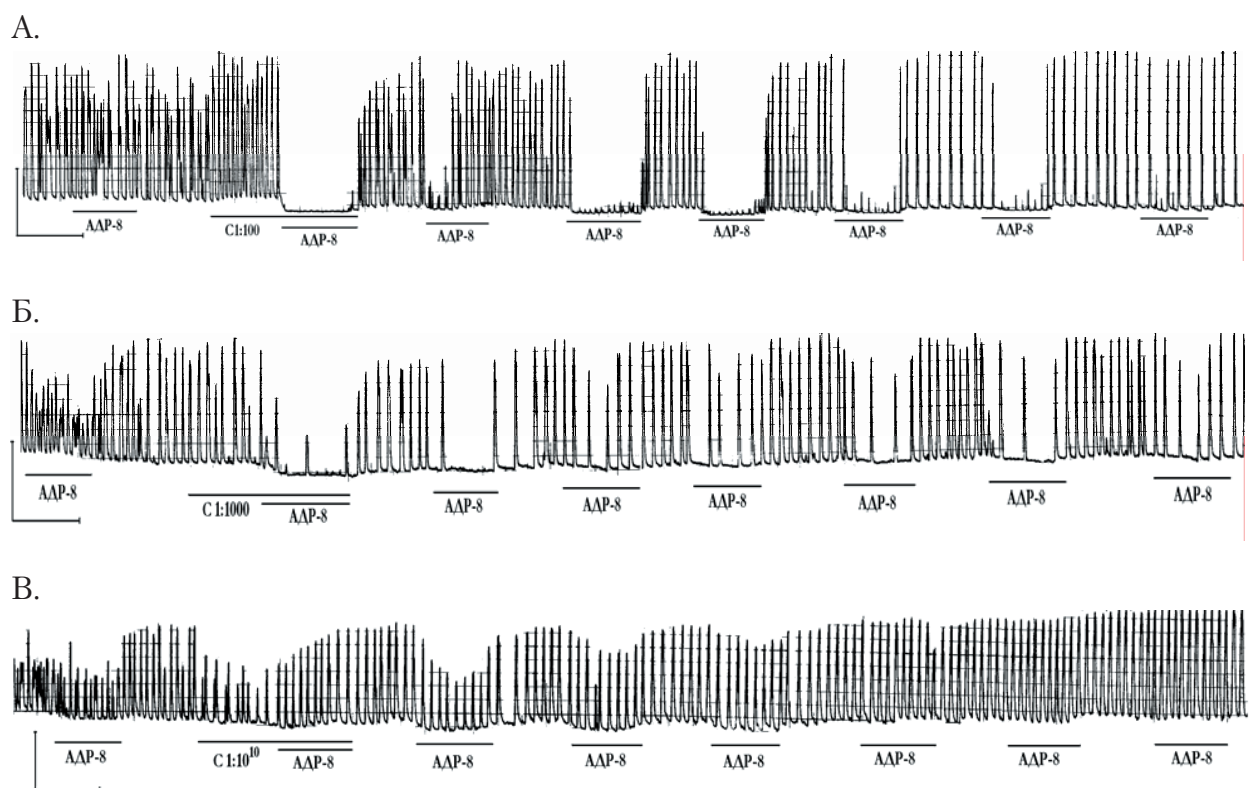


Рис. 1. Сократительные эффекты адреналина (10<sup>-8</sup> г/мл; АДР-8) при его периодическом (по 10 минут) воздействии на продольные полоски рога матки небеременных крыс после 20-минутного кратковременного воздействия 100- или 1000-кратным разведением сыворотки крови беременных (C1:100; C1:1000; панели А и Б), при котором эти разведения проявляют  $\beta$ -адреносенсибилизирующую, а также 10<sup>10</sup>-кратного разведения данной сыворотки, проявляющего  $\beta$ -адреноблокирующую активность (панель В). Калибровка – 10 мН, 10 мин.

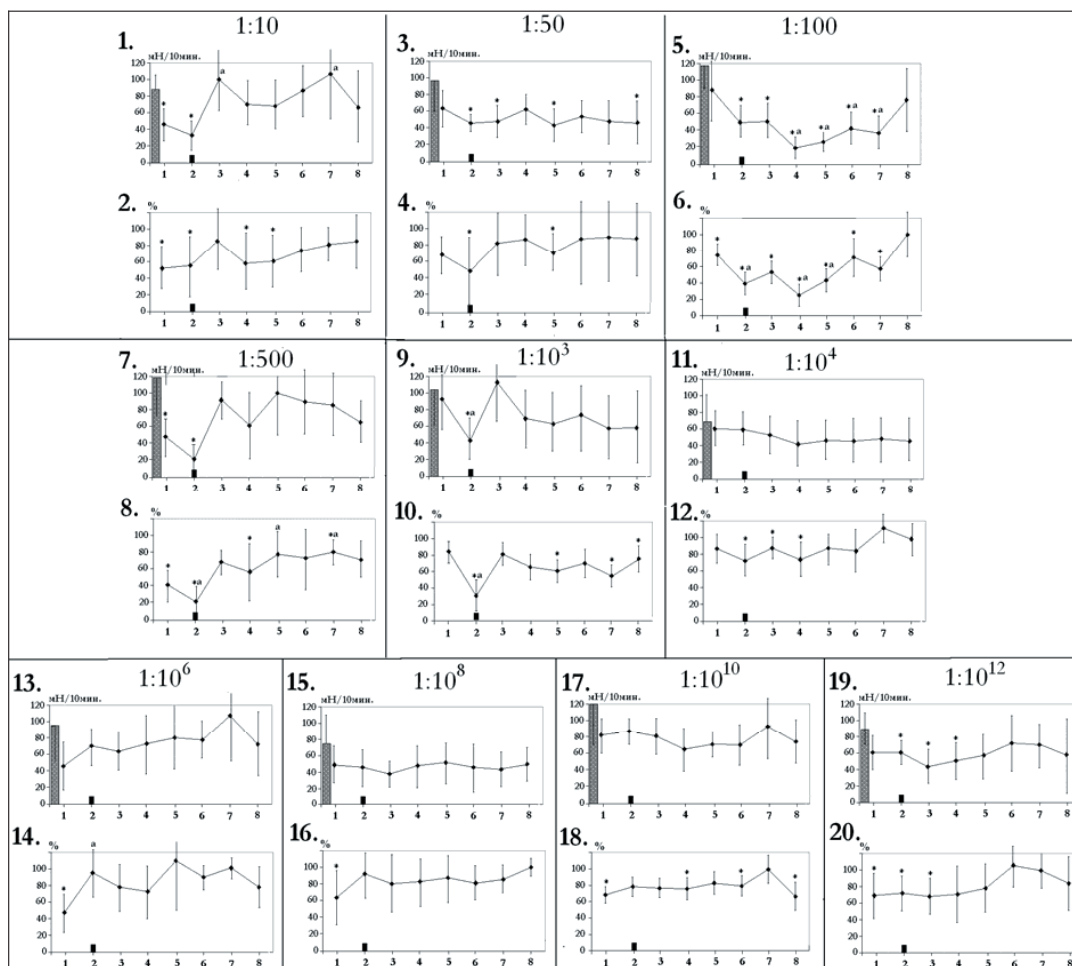


Рис 2. Абсолютные (в мН/10 мин; нечетные панели) и относительные (в % к фоновому уровню; четные панели) значения суммарной сократительной активности продольных полосок рогов матки небеременных крыс при восьми периодических (по 10 минут) тестированиях адреналином ( $10^{-8}$  г/мл) до (1-е тестирование), на фоне (2-е) и после 20-минутного воздействия (3-8 тестирования) сыворотки крови беременных (25-33 нед.) женщин при ее разведениях 1:10 (панели 1 и 2), 1:50 (3, 4), 1:100 (5, 6), 1:500 (7, 8),  $1:10^3$  (9, 10),  $1:10^4$  (11, 12),  $1:10^6$  (13, 14),  $1:10^8$  (15, 16),  $1:10^{10}$  (17, 18) и  $1:10^{12}$  (19, 20). Столбики на нечетных панелях отражают значение исходной суммарной сократительной активности полосок; символы \* и <sup>a</sup> означают, что изменение суммарной активности под влиянием адреналина достоверно ( $p < 0,05$ ) в сравнении с исходным уровнем (\*) или с 1-м тестированием (<sup>a</sup>).

Summary

E.N. Sizova, V.I. Tsirkin, C.A. Dvoryansky.

**CHANGE IN  $\beta$ -ADRENOREACTIVITY OF RAT MYOMETRIUM AFTER 20-MINUTE INFLUENCE ON IT WITH VARIOUS HUMAN BLOOD SERUM DISSOLUTIONS AS A SOURCE OF DIRECT ACTIONS ENDOGENIC MODULATORS OF  $\beta$ -ADRENOREACTIVITY**

*Vyatka Social-economical Institute, Kirov State Medical Academy*

The change of  $\beta$ -adrenoreactivity of 68 longitudinal strips of nonpregnant rat uterus horn (n=7) during 120 minutes after 20-minute influences

one of ten venous blood serum dissolution (1:10, 1:50, 1:100, 1:500, 1:103, 1:104, 1:106, 1:108, 1:1010, 1:1012) of 7 pregnant (25-33 weeks) women was investigated for the purpose of studying the mechanism of action of endogenic blockator and endogenic sensibilizator of  $\beta$ -adrenoceptors. It was shown, that duration of afteraction for endogenic sensibilizator of  $\beta$ -adrenoceptors varied from several minutes (1:500, 1:103) to 100 minutes (1:100), for endogenic blockator of  $\beta$ -adrenoceptors - within the limits of 20 minutes and for agonists of  $\beta$ -adrenoceptors which liberated from connected condition and caused desensitization in 120 minutes (1:106). All that prove to propose that mechanism of action of endogenic modulators of  $\beta$ -adrenoceptors causes its influence on agonist affinity to  $\beta$ -adrenoceptors and/or enzyme activity which take part in phosphorylation and dephosphorylation of  $\beta$ -adrenoceptors.

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

А. А. Розуван

### АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РА- БОТНИКОВ КИРОВО-ЧЕПЕЦКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА

*ФГУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России*

Тенденции общественного здоровья, которые сложились в настоящее время среди различных групп населения, представляют собой реальную угрозу для экономики и обороноспособности страны (3). Особую тревогу вызывает состояние здоровья трудоспособного населения (5).

Для создания эффективной системы здравоохранения и профилактики заболеваний необходимо прежде всего анализ заболеваемости населения (1, 2, 4). Анализ более 300 научных публикаций дает основание утверждать, что до настоящего времени не проводились скрининги заболеваемости работников химической промышленности в рамках Федерального медико-биологического агентства.

Цель данной статьи – проанализировать заболеваемость работников Кирово-Чепецкого химического комбината с тем, чтобы в дальнейшем разработать эффективную систему своевременной диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

По данным обращаемости за медицинской помощью заболеваемость работников Кирово-Чепецкого химкомбината составила в 2004 г. 1626,1 на 1000 работающих. Наиболее частой причиной заболеваемости (336,2 %) являются болезни органов дыхания. На их долю приходится каждый пятый случай обращаемости (20,6 %). Следующими по частоте являются болезни системы кровообращения (224,9 %), что составляет 13,8 % в структуре обращаемости, и болезни глаза и его придаточного аппарата (220,5 % или 13,5 %). 4-5 места занимают заболевания костно-мышечной системы (145,4%) и органов пищеварения (143,6%), обуславливающие каждый 11-й случай обращаемости. Далее следуют такие классы заболеваний, как травмы и отравления (107,4%), новообразования (93,4%), болезни мочеполовой системы (76,1%), эндокринной системы (71,2%), кожи и подкожной клетчатки (66,3%). Вдвое ниже (37,9%) частота инфекционных и паразитарных болезней, значительно ниже - других классов патологии.

Уровень первичной заболеваемости 796,5%. Ее основной причиной также являются болезни органов дыхания (270,7%), обуславливающие треть (33,9%) всех случаев. Второе место с частотой 97,3% и удельным весом 13,4% занимают травмы и отравления; третье – заболевания кост-

но-мышечной системы (84,4% удельный вес 10,6% в структуре заболеваемости); четвертое – болезни системы кровообращения (74,1 %; удельный вес - 9,3 % в структуре). Далее следуют болезни мочеполовой системы, органов пищеварения (встречающиеся почти с равной частотой), инфекционные и паразитарные болезни, заболевания глаза и его придаточного аппарата, новообразования, болезни эндокринной системы. Значительно ниже частота других классов заболеваний.

Важно отметить, что каждый пятый случай (от числа всех зарегистрированных заболеваний) наблюдался в ходе диспансеризации. Состояли под диспансерным наблюдением почти все пациенты со злокачественными новообразованиями, психическими расстройствами, заболеваниями, сопровождающимися повышением артериального давления, большинство – с ишемической болезнью сердца, почти половина – с болезнями органов пищеварения, более трети – с цереброваскулярной патологией, а около трети - с заболеваниями мочеполовой и эндокринной системы, четверть – с инфекционными и паразитарными болезнями. Незначителен показатель при других классах патологии.

Ежегодно доля осмотренных в порядке профилактических медицинских осмотров превышает 99 % (99,5 % - 99,8 %).

При этом следует подчеркнуть комплексность проведения осмотров. Так, все подлежащие осмотру были осмотрены терапевтом, более 90 % - отоларингологом; более 80 % - неврологом, офтальмологом, дерматологом; более половины – хирургом; более трети - гинекологом, психиатром (среди тех, кто в соответствии с приказом должен был быть осмотрен тем или иным специалистом, доля осмотренных приближается к 100 %).

Почти всем был проведен анализ крови (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ), флюорография, у подавляющего большинства проводилась оценка остроты зрения; в меньшем проценте случаев - другие исследования. Программа обследования была выполнена более чем на 90 % (ниже был показатель по таким обследованиям, как функция внешнего дыхания, определение копропорфирина в моче, аудиометрия).

Части пациентов были проведены дополнительные обследования и консультации специалистов, не входящих в перечисленные приказы. О важности проведения профосмотров свидетельствует тот факт, что в каждом десятом случае (в 2004 г.) среди осмотренных выявляются те или иные заболевания, причем этот показатель нарастает в динамике и, что еще более важно, в динамике увеличиваются темпы его прироста (в 2001-2000г.г. – 6 %; в 2004-2003г.г. – 30,6 %).

Увеличивается в динамике и частота первично выявляемых патологий. Удельный вес таких случаев с 2000 по 2004 г.г. – увеличился более чем вдвое с 6,7 до 14,1. Если в 2001 г. по сравнению с 2000 г. показатель увеличился на 1,5 %, то в 2004 г. по сравнению с 2003 г. - на 36,9 %.

Ежегодно выявляется 1-2 случая профессиональных заболеваний (преимущественно хронический бронхит и химическая интоксикация).

Всего (по состоянию на 2004 г.) был выявлен 61 случай профессиональных заболеваний (62,7 % пациентов продолжают трудиться на комбинате). В структуре выявленной патологии преобладают заболевания легких (хронический бронхит, пневмосклероз, эмфизема) на фоне интоксикации (45 %), хроническая интоксикация (16,7 %) – преимущественно ртутная; заболевания костно-мышечной системы (профессиональная радикулопатия, плечелопаточный периартроз и др.) -8,2%; новообразования (6,7 %). В меньшем проценте случаев встречается вегетососудистая дистония, астеноневротический синдром, кожные заболевания (экземы), вибрационная болезнь, болезнь глаз (глаукома), уха (тугоухость) и др.

В структуре впервые выявленных при профосмотрах заболеваний преобладают болезни системы кровообращения (40,1 %, в том числе 15,5 % приходится на заболевания, характеризующиеся повышением артериального давления); болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (16,2 %), болезни глаза и его придаточного аппарата (12,5 %), болезни органов пищеварения (9,8 %), эндокринной системы (5,7 %).

По результатам профилактического осмотра 84,3 % работающих были даны рекомендации по амбулаторному лечению (получили его 98,7 % нуждавшихся), 59,7 % - по лечению в санатории-профилактории (получили его 93,8 % нуждавшихся); 46,2 % - в стационарном лечении (пролечено 89,4 % нуждавшихся), в единичных случаях были даны прочие рекомендации – по трудоустройству – 0,3 % (реализованы в 96,3 % случаев), по обследованию в центре профпатологии (20 %) и др.

Небольшой процент пациентов (0,5 %) после проведения осмотра был направлен на оформление группы инвалидности. В структуре причин инвалидности преобладали болезни системы кровообращения (38,5 %) и злокачественные новообразования (11,5 %).

Показатель заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) составил в 2004 г. 65,7 случаев на 100 работающих. Наиболее частой причиной утраты трудоспособности являются болезни органов дыхания (28,9) – преимущественно острые респираторные инфекции (26,8). Следующие места с почти равной частотой занимают болезни костно-мышечной системы (8,9) и внешние воздействия (8,3). Далее следуют болезни системы кровообращения (5,5) – преимущественно заболевания, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, кожи и подкожной клетчатки (3,5), органов пищеварения (3,4), мочеполовой системы

(2,5), среди которых преобладают болезни почек и мочевыводящих путей (1,0). Вдвое ниже частота инфекционных и паразитарных болезней (1,4), новообразований (1,2), заболеваний глаза и его придаточного аппарата (1,4), нетрудоспособность вследствие беременности, родов, послеродового периода (1,1) и значительно ниже – другой патологии.

Болезни органов дыхания являются наиболее частой причиной ВУТ во всех возрастных группах, однако наиболее высокой является их частота среди лиц старше 60 (52) и моложе 20 лет (45,2). Пневмония и хронические заболевания органов дыхания чаще всего вызывают нетрудоспособность у пациентов старше 60 лет (в данной возрастной группе показатель более, чем вдвое выше, чем в остальных).

С увеличением возраста работающих значительно увеличивается и частота заболеваний костно-мышечной системы. Если в возрасте до 25 лет она составляет 4,1 (на 100 работающих данной возрастной группы), то в возрасте старше 60 лет – 23,7.

В отношении травм, отравлений, других несчастных случаев тенденция иная. Их частота максимальна в возрасте до 25 лет и снижается в последующих возрастных группах. Хотя следует отметить, что будучи минимальной (5,7) в возрасте 40-49 лет она увеличивается до 7,4 в 50-59 лет и до 12,1 в 60 лет и старше.

При переходе в каждую последующую возрастную группу почти вдвое увеличивается уровень нетрудоспособности вследствие болезней системы кровообращения (а при переходе от группы 50-59 в группу 60 лет и старше – в 2,7 раза; по ишемической болезни сердца – в 5,1 раз, по цереброваскулярной болезни в 11,6 раз).

Частота болезней органов пищеварения наиболее высока в возрастных группах до 25, 40-49 и 50-59 лет, болезней кожи и подкожной клетчатки – в возрасте до 25 лет и старше 60 лет, мочеполовой системы – в старшей возрастной группе (а воспалительных болезней женских половых органов - в возрасте до 25 лет); инфекционных и паразитарных болезней, новообразований, болезней эндокринной системы, заболеваний глаза, уха и сосцевидного отростка - среди лиц старше 60 лет; болезней нервной системы – среди пациентов старше 40 лет.

Число дней нетрудоспособности составило в 2004 году 889 на 100 работающих. Наибольшим был показатель при болезнях органов дыхания (256,2). Далее по его уровню следуют болезни костно-мышечной системы (122,9), системы кровообращения (96,6), травмы и отравления (88,5), заболевания органов пищеварения (63,4). Более 30 составляет показатель при новообразованиях, болезнях кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы. Ниже он при других заболеваниях.

Число дней ВУТ вследствие болезней органов дыхания максимально во всех возрастных группах (кроме старшей), однако, если в возрасте 25-59 лет оно отличается незначимо, то среди лиц до 25 лет повышается до 347,2, а среди пациентов старше 60 лет – до 538,7. В младшей возрастной группе второй по величине трудопотерь является такая причина



ВУТ, как беременность, роды, послеродовый период, третьей – травмы и отравления; максимален в этой возрастной группе и показатель по психическим расстройствам. В возрастных группах 25-29 и 30-39 лет второй по частоте причиной являются травмы; третьей – болезни костно-мышечной системы. Однако, если в возрасте 25-29 лет уровень данных показателей отличается в 3,5 раза, то в 30-39 лет - только на 53,8 %. В последующих возрастных группах соотношение этих двух указанных причин меняется, причем разница в показателях при заболеваниях костно-мышечной системы и травмах невелика.

В 25-29 и 30-39 лет четвертое место по величине трудопотерь занимают болезни органов пищеварения, в 40-49 лет – болезни системы кровообращения. В возрастной группе 50-59 лет болезни системы кровообращения занимают второе место (костно-мышечной системы – третье, травмы – четвертое), в 60 лет и старше - первое (далее следуют болезни органов дыхания, костно-мышечной системы, травмы).

Трудопотери вследствие воспалительных заболеваний женских половых органов, беременности наиболее высоки в возрасте до 25 лет; вследствие психических расстройств и болезней нервной системы – в 50-59 лет; вследствие же всех остальных заболеваний – в старшей возрастной группе.

В целом же число дней ВУТ минимально (634,1) в возрасте 25-29 лет и достигает 3349,7 в возрастной группе 60 лет и старше. Сравнительно высокий (968,5 на 100 работающих) показатель среди лиц моложе 25 лет может быть связан как с максимальной частотой нетрудоспособности вследствие реализации репродуктивной функции, так и недостаточной адаптированностью молодых специалистов к условиям труда, что проявляется в высоком показателе числа дней утраты трудоспособности вследствие болезней органов дыхания (в том числе, пневмонии), инфекционных и паразитарных болезней и сравнительно высоком - вследствие заболеваний органов пищеварения.

Средняя длительность 1 случая ВУТ невысока и составляет 13,1 дн. Минимальна она (менее 11 дн.) среди лиц до 30 лет и увеличивается до 19 дней в старшей возрастной группе. Наиболее высока продолжительность нетрудоспособности при новообразованиях (24,2 дн.), болезнях крови и кроветворных органов (20,8 дн.), заболеваниях эндокринной системы (26,8 дн.), пневмонии (22,4 дн.) и таких заболеваниях системы кровообращения, как ишемическая болезнь сердца (35,3 дн.) и цереброваскулярные болезни (37,3 дн.), а также при травмах (20,0 дн.).

Как в целом, так и при большинстве классов заболеваний наибольшая длительность нетрудоспособности отмечается среди лиц старшей возрастной группы; при заболеваниях эндокринной системы – в 30-39 лет, психических расстройствах – в 25-29 лет, болезнях нервной системы – в 40-59 лет, заболеваниях уха – в 50-59 лет, ряде болезней системы кровообращения – в 40-49 лет, болезнях мочеполовой системы – в 50-59 лет.

Таким образом, анализ заболеваемости работ-

ников Кирово-Чепецкого химкомбината дает основание сделать следующие выводы:

1. Уровень заболеваемости работников химического производства возрастает.

2. Основными классами патологии, преобладающими в структуре заболеваемости, являются болезни органов дыхания, травмы и отравления, болезни системы кровообращения, костно-мышечной системы, глаза и его придаточного аппарата.

3. Структура различных видов заболеваемости отличается среди мужчин и женщин разных возрастных групп, что следует учитывать при планировании и проведении дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий.

4. В динамике показатели здоровья работников химкомбината ухудшаются, «утяжеляется» структура заболеваемости, частота заболеваний, выявленных при профилактических осмотрах.

#### Список литературы:

1. Измеров Н.Ф. Охрана здоровья работающих и профилактика профессиональных заболеваний на современном этапе // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 1. - С.1-7.

2. Кулагина Э.Н. Введенская И.И. Многовариантность критериев оценки экономической эффективности в здравоохранении // Здравоохранение РФ. – 1998. – № 5. - С. 36-39.

3. Линденбратен А.Л. Современные очерки об общественном здоровье и здравоохранении / Под ред. О.П.Щепина. – М.: Медицина, 2003. – 64 с.

4. Лисицын Ю.П. Специальная гигиена (медицина) и организация здравоохранения. – Казань: НПО «Медикосервис», 1999. – 698 с.

5. Пенюгина Е.Н. Актуальные проблемы медико-санитарного обслуживания работников промышленных предприятий в современных условиях // Проблемы городского здравоохранения. Вып.5: Сб. науч. тр. / Под ред. профессора Н.И.Вишнякова. – СПб., 2000. С. 65-68.

#### SUMMARY ANALYSIS OF MORBIDITY IN LABOURERS OF KIROVO-CHEPETSK CHEMICAL COMPANY

A. A. Rozuvan

*Medical Hospital № 52 of the Medical Biological Agency of Russia*

The purpose of the article was to investigate morbidity rates in labourers of Kirovo-Chepetsk Chemical Company. Such studies were not performed on the basis of chemical industries in Russia. Analysis of the above rates was required to develop an effective system of diagnostic, treatment and preventive measures for patients involved in chemical production. Primary, admission, age and

sex parameters were taken into consideration. The most common pathologies were respiratory diseases, traumas and poisoning, circulatory disorders, muscular skeletal problems and eye illnesses.

А. А. Розуван

## АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ОСНОВЕ АНКЕТИРОВАНИЯ РАБОТНИКОВ КИРОВО-ЧЕПЕЦКОГО ХИМИЧЕСКОГО КОМБИНАТА

ФГУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России

Совершенствование здравоохранения предполагает наличие постоянной обратной связи и широких анкетных опросов (2). Особенно это касается современных подходов к определению риска возможного влияния промышленных предприятий (1). Анкетирование является неотъемлемой частью обратной связи с пациентами и ставит своей целью своевременное и объективное выявление как положительных, так и отрицательных сторон оказания диагностической, лечебной и профилактической помощи населению (3, 4, 5).

Цель данной статьи - проанализировать организацию и качество медицинской помощи населению на основе анкетирования работников Кирово-Чепецкого химкомбината. Особый интерес представляли амбулаторно-поликлинический и стационарный этапы. Были разработаны четыре типа анкет на основе изучения опыта анкетирования как в России, так и за рубежом.

По данным амбулаторных карт пациентов нами была изучена кратность их обращаемости в МСЧ за три года, сведения о диспансерном наблюдении больных, об уровне обследования.

По количеству обращений за три года работающие распределились следующим образом: 7,7 % из них не обращались вообще; 9,7 % обращались однократно; 29,3 % - 2-3 раза; 23,7 % - 4-5 раз; 29,7 % - более 5 раз (максимальное число обращений достигало 18). Среднее число обращений составило  $4,56 \pm 0,17$ . Первичные посещения за целый период времени отмечались у 86 % пациентов. Среднее их число составило  $3,31 \pm 0,14$ . В 26 % случаев имели место повторные посещения. Среднее число повторных посещений составило  $1,45 \pm 0,08$ . В каждом третьем случае (32,3 %) имели место диспансерные посещения. Среднее число диспансерных посещений составило  $3,18 \pm 0,2$ . Терапевта в течение анализируемого периода посещали 74 % пациентов. В среднем пациенты сделали к терапевту  $2,91 \pm 0,13$  посещений. Гинеколога посетили 42,5 % женщин. Почти каждый пятый (18,2 %) пациент посещал ЛОР-врача. Эндокринолога посещали 10 % пациентов. Каждый шестой (15 %) пациент

посещал невролога. В 53,2 % случаев имели место посещения других специалистов. Поводы посещения специалистов были различными. Почти половина (45 %) пациентов посещала поликлинику в связи с наличием острых респираторных вирусных инфекций. Среднее число данных посещений составило  $1,71 \pm 0,08$ . По поводу другой острой патологии обращались 42,7 % работающих. Посещения по поводу хронических заболеваний имели место в 78,7 % случаев. Среднее число посещения по поводу хронической патологии составило  $3,28 \pm 0,16$ . Общее количество поводов обращений (у обратившихся в МСЧ) в 16,9 % случаев составило одно; в 25,6 % - два; в 57,5 % - три и более; в среднем  $3,08 \pm 0,1$ . При обращении лабораторные исследования были проведены 27 % пациентов: 7,8 % - общий анализ крови и мочи; 13 % - биохимические исследования; 5,3 % - клинические и биохимические. Инструментальные исследования проводились 63 % пациентов. Среди обследованных в 41,3 % было проведено одно; в 27 % - два; в 13,2 % - три; в 18,5 % - более трех (максимальное их число достигло 7). Среднее число исследований составило  $2,22 \pm 0,1$ . Электрокардиографическое исследование было проведено 15,1 % пациентов, ультразвуковое - 34 %, прочие - 42,7 %.

Поддиспансерным наблюдением находились 42,5 % работающих, из них 5,4 % наблюдались менее одного года: 12 % - 1-3 года; 7,4 % - 4-5 лет; 17,7 % - более 5 лет. Среди состоящих под наблюдением 20,3 % наблюдались по поводу болезней системы кровообращения: по 2% - по поводу заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов; 2,3 % - в связи с патологией эндокринной системы; 8,3 % - болезнью органов пищеварения; 1 % - заболеваний глаз; 6,7 % - прочей патологии.

Приведенные данные позволяют констатировать, что работающие на химкомбинате достаточно часто пользуются амбулаторной помощью как в связи с наличием острой, так и хронической патологии. При этом преобладают первичные посещения к врачу-терапевту. Учитывая высокую кратность обращений пациентов в МСЧ, можно предположить, что у них имеется достаточно четкое представление об уровне оказания данного вида помощи.

Анализ оценок различных аспектов качества работы поликлиники МСЧ показал следующее.

Работу регистратуры 36,9 % респондентов оценили как крайне неудовлетворительную и неудовлетворительную; 37,4 % как удовлетворительную; 20,9 % как хорошую и только 2,1 % как отличную. Средний балл составил  $2,64 \pm 0,08$ .

Немного выше была оценка работы участковых терапевтов: как крайне неудовлетворительная и неудовлетворительная - в 21,3 %; удовлетворительная - в 37,2 %; хорошо - в 33 %; отличная - в 8,5 %. Средний балл составил  $3,18 \pm 0,08$ .

Такой же была оценка работы «узких» специалистов: неудовлетворительной была оценка 18 % случаев; удовлетворительной - в 42,8 %; хорошей

– в 34,7 %, отличной – в 4,6 %. Средний балл составил  $3,17 \pm 0,07$ .

На уровне трех баллов оценена работа по организации профилактических осмотров. Наиболее высоко была оценена работа лаборатории: средний балл составил  $3,72 \pm 0,09$ .

На вопрос о длительности ожидания врача при проведении профосмотра опросы респондентов распределились следующим образом. В 75,4 % случаев пациенты отметили, что указанное время не превышает 30 минут; 16,9 % отметили, что указанное время составляет от получаса до часа; в 7,8 % указывалась продолжительность более одного часа.

Более длительным было указанное ожидание в случае наличия заболеваний. Лишь в 30,7 % данное время составило до 30 минут; в 36,5 % - от получаса до часа.

У 22,9 % пациентов возникали проблемы с получением консультации какого-либо специалиста; у 14,6 – с обследованием. Почти трети (29,1 %) пациентов предлагалось получить консультацию (пройти обследование) на платной основе. На наличие проблем с получением консультации в наибольшем проценте случаев (40 %) указали пациенты, имеющие несколько хронических заболеваний; среди этой же категории пациентов наибольшей (41,1 %) была доля случаев, когда им предлагали получение каких-либо медицинских услуг на платной основе.

Внимательным и уважительным считали отношение к себе лечащего врача 24,3 % респондентов; не совсем внимательным – 26,5 %; поверхностным – 45 %; прочие варианты ответов имели место в 4,2 %.

Несколько более высокими были аналогичные оценки, данные среднему медперсоналу. Внимательным и уважительным считали его отношение 31,7 % респондентов; не вполне внимательным – 29,9 %; поверхностным – 37,2 %.

На наличие конфликтов с медицинским персоналом указали 30,5 % пациентов.

В целом, качеством помощи были в полной мере удовлетворены 17,8 % респондентов, не полностью – 63,2 %; не удовлетворены 18,9 %.

Причинами неудовлетворительности являлись: в 20 % случаев трудности попасть на прием; в 42,7 % деонтологические проблемы; в 14,7 % - организационные проблемы (наличие очередей, отсутствие амбулаторной карты и др.), в 22,7 % - прочие. Удельный вес такой причины неудовлетворенности, как трудность попасть к врачу, был наиболее высоким (30 %) среди пациентов старше 50 лет. Деонтологические аспекты указывались в наибольшем проценте случаев пациентами моложе 30 лет (47,4 %) и 40-49 лет (48,2 %). Различные проблемы организационного характера, в том числе наличие очередей, в наибольшей степени волновали пациентов моложе 30 лет (26,3 %). Соответственно доля указавших на наличие такой

проблемы, как недостаток «узких» специалистов, была наиболее высокой (30,4 %) среди лиц старше 50 лет.

Оценивая существующие проблемы в организации медицинской помощи 16,8 % пациентов отметили недостаточное число «узких» специалистов, 32,7 % – недостаточное финансирование и связанные с ними проблемы материально-технического оснащения, адекватной оплаты труда медперсонала, 12,9 % – наличие платности в здравоохранении, 37,6 % – прочие.

Предложения респондентов в большинстве случаев сводились к повышению уровня финансирования (что отметили 41 % респондентов) и улучшению организации работы поликлиники (26,9 %).

Проведенный опрос пациентов показал, что достаточно значительная часть из них полностью или частично не удовлетворена качеством амбулаторно-поликлинической помощи. Причинами неудовлетворенности являются наличие очередей, трудности с получением консультаций «узких» специалистов и проведением различных обследований, а также недостаточная внимательность врачей и среднего медперсонала.

В течение последних трех лет были госпитализированы 34,3 % работающих: 26,3 % - однократно; 5,7 % - дважды; 2,4 % - с большей кратностью. Среди госпитализированных в 86,9 % случаев имел место один повод (причина) для госпитализации; в 13,1 % - несколько.

Выборочное изучение историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2005 году, показало следующее.

В каждом третьем случае (37,6 %) госпитализация носила экстренный характер. Данный характер госпитализации преобладал в хирургическом (67,4 %), травматологическом (55,1 %), кардиологическом отделениях (51,5 %). В остальных же преобладающей была доля плановых госпитализаций (наибольшей (98 %) она была в терапевтическом отделении). В большинстве случаев (68,9 %) пациенты были направлены на стационарное лечение участковыми врачами поликлиники: в 2,9 % – «узкими» специалистами; в 6,4 % – цеховыми врачами; в 19,8 % - скорой помощью; в 2 % имели место другие каналы госпитализации.

Диагноз направления совпал с диагнозом при поступлении полностью в 85,5 % случаев, частично – 13,6 %, не совпал – в 0,9 %. Минимальным (62,1 %) был процент совпадений диагнозов при направлении пациентов скорой помощью. При плановой госпитализации процент полных совпадений составил 90,3 %, при экстренной – 75,5 %. Совпадения диагнозов при поступлении с клиническим имели место в подавляющем большинстве (94,6 %) случаев; частичное несовпадение - в 5,1 %, полное – в 0,4 %.

Осложнения имелись у 29 % больных. Наиболее высоким был удельный вес пациентов с осложнениями при наличии острого инфаркта миокарда (71,4 %), хронической ИБС (72,7 %), хронических заболеваниях легких (75 %), язвенной болезни (55,6 %).

У 42 % пациентов имелись сопутствующие заболевания, в том числе: в 27,3 % - одно; у 7,9 % - два; у 6,7 % - три. По количеству лабораторных исследований пациенты распределились следующим образом: два исследования было проведено 20,3 % из них: три - 55,5 %, четыре - 11,9 %; пять и более - 11,3 %. Среднее число лабораторных исследований составило  $3,19 \pm 0,05$ .

Биохимические исследования были проведены в 55,6 % случаев. Трети (36 %) пациентов были проведены микробиологические (в том числе вирусологические) исследования. 66 % пациентов были проведены инструментальные исследования. Среди указанной совокупности больных 26,8 % было проведено одно исследование; 37,2 % - два; 22,1 % - три; 13,8 % - более трех (максимальное их число составило 6). В среднем было проведено  $2,29 \pm 0,07$  исследований. Электрокардиологическое исследование проводилось в 49,9 % случаев. Каждому пятому (21,5 %) пациенту проводилось ультразвуковое исследование. Рентгенологическое исследование проводилось более чем в трех случаях (36,7 %). Фиброгастродуоденоскопия проводилась в 12 % случаев.

Заведующие отделениями консультировали больных в 21 % случаев однократно; в 38,5 % - дважды; в 40,6 % - три и более раз. Среднее число консультаций составило  $3,26 \pm 0,23$ . Почти половина (43,1 %) пациентов была проконсультирована другими специалистами. В 58,3 % случаев была проведена одна консультация: в 26,5 % две; в 9,9 % три, в 5,4 % более трех. Среднее число консультаций составило  $1,65 \pm 0,08$ . Окулистом были проконсультированы 14,9 % больных. ЛОР-врачом проконсультировались пациенты терапевтического (в 26,5 % случаев) и гастроэнтерологического (в 32,7 %) отделений. Сравнительно редко (в 4,3 % случаев) проводились консультации невролога. В 2 % случаев проводились консультации хирурга. Физиотерапевт консультировал 13,5 % больных. Специалистами по лечебной физкультуре были проконсультированы 7,5 % пациентов. Операция была проведена в каждом четвертом случае (25,9 %).

При проведении анкетирования пациентов в стационаре изучались их удовлетворенность качеством стационарной помощи и факторы, которые могут влиять на степень данной удовлетворенности (включая взаимоотношения врачей, среднего медперсонала, заведующих отделениями с пациентами и ряд аспектов, характеризующих условия пребывания в стационаре). Проведенный опрос показал следующее. Отношение врача

считали внимательным и чутким подавляющее большинство (98,5 % опрошенных) и только 1,5 % полагали, что врач был с ними недостаточно внимателен. Почти все (99 %) респонденты считали внимательным и чутким отношением среднего медперсонала. Лишь в единичных случаях пациенты были удовлетворены им не в полной степени.

Лечившиеся в большинстве случаев получали подробные разъяснения по поводу своего заболевания (97 %), характера проводимого обследования (94,9 %), лечения (96,1 %), рекомендации профилактического характера (94,9 %). Несмотря на то, что пациенты были удовлетворены полученными от врачей разъяснениями, касающимися их заболевания, обследования, лечения, некоторая часть из них была все же не удовлетворена полнотой лечебной, диагностической, консультативной помощи или не смогла ее оценить. Наиболее высоким (6,3 %) был процент неудовлетворенных консультативной помощью. Каждый четвертый пациент (25,5 %) высказывал просьбу о дополнительном обследовании. Заведующим отделением на момент проведения анкетирования были осмотрены 92,9 % пациентов. При этом, большинство (91,4 %) осмотренных высказало полную удовлетворенность проведенным осмотром.

Респондентам предлагалось по пятибалльной системе оценить различные аспекты организации работы стационара (в частности, соблюдение гигиенического, лечебно-охранительного режима, качества постельного белья, питания). Выше всего был оценен лечебно-охранительный и гигиенический режим, ниже были оценки качества питания и постельного белья (доля отличных оценок - 55,4 % и 45,4 %).

Средние оценки составили: по гигиеническому содержанию -  $4,65 \pm 0,06$ ; по качеству постельного белья -  $4,35 \pm 0,06$ ; по лечебно-охранительному режиму -  $4,76 \pm 0,04$ ; по качеству питания -  $4,25 \pm 0,06$ .

Каждый пятый (21,5 %) респондент отметил, что ему предлагали в отделении какие-либо медицинские услуги на платной основе.

В целом, качеством оказанной помощи полностью были удовлетворены 94,5 % респондентов; частично - 4 %; не удовлетворены - 1,5 %. Наименьшим был удельный вес полностью удовлетворенных пациентов среди лечившихся в гастроэнтерологическом (88,5 %) и травматологическом отделениях (90,3 %).

Важно подчеркнуть, что неудовлетворенность помощью высказывали даже пациенты полностью довольные отношением врачей и среднего медицинского персонала. Большое влияние на удовлетворенность пациентов оказывали: подробное разъяснение по поводу характера заболеваний, обследования, лечения, профилактики.

На наличие тех или иных проблем в организации медицинской помощи (связанных, в



первую очередь, с недостаточностью финансирования и материально-технической базы) указали почти треть (30,5 %) опрошенных. Оценка гигиенического содержания отделения, качества постельного белья, питания, соблюдение режима в отделении и наличие (отсутствие) предложений о платных услугах не оказывали статистически значимого влияния на уровень удовлетворенности качеством оказанной помощи.

На вопрос о желании лечиться в другом ЛПУ положительно ответили 3,5 % опрошенных, 18,8 % не смогли определиться в своем выборе.

Различные предложения, направленные на улучшение качества стационарной медицинской помощи высказали 54,2 % опрошенных. Они касались преимущественно (в 52,3 % случаев) повышения уровня финансирования; 14,7 % предложений касались улучшения материально-технической базы; 10,1 % - увеличения доступности помощи; 3,7 % - улучшения условий пребывания; 4,6 % - повышения уровня и культуры обслуживания; 14,7 % - прочих аспектов.

Таким образом, проведенный анализ показал, что пациенты достаточно высоко оценивают качество стационарной медицинской помощи. В подавляющем большинстве случаев они довольны отношением медицинского персонала; большинство из них удовлетворено качеством обследования и лечения, условиями пребывания. Наличие тех или иных проблем в оказании помощи пациенты связывают преимущественно с недостаточным финансированием.

#### Список литературы:

6. Ливанчук А.В., Филиппов В.Л., Крицын Н.В. с соавт. Современные подходы к определению риска возможного влияния промышленных предприятий на состояние здоровья населения // Проблемы городского здравоохранения. Вып.8: Сб. науч.тр. / Под ред. проф. Н.И.Вишнякова. – СПб, 2003. с.103-107.
7. Миняев В.Л., Вишняков Н.И. Общественное здоровье и здравоохранение. Учебник. – М.: Мед.пресс-информ, 2002. – с.520.
8. Сурмиевич П.Е., Коротких И.Н. О некоторых результатах изучения диспансеризации сотрудников органов внутренних дел // Актуальные вопросы организации медицинской помощи металлургам: Сборник научно-практических работ. – Череповец, 2003. – с.24-26.
9. Чертухина О.Б. Программно-целевое планирование как метод управления здоровьем населения // Проблема управления здравоохранением. – 2003. – № 4. – с.9-11.
10. Шеметова М.В. Возможные подходы к оптимизации работы МСЧ в условиях реформирования системы здравоохранения // Актуальные вопросы организации медицинской помощи металлургам: Сборник научно-практических работ. – Череповец. - 2003. – с.32-33.

#### SUMMARY

### ANALYSIS OF ORGANIZATION AND QUALITY OF MEDICAL CARE ON THE BASIS OF QUESTIONNAIRES FOR LABOURERS OF KIROVO-CHEPETSK CHEMICAL COMPANY

A. A. Rozuvan

*Medical Hospital № 52 of the Medical Biological Agency of Russia*

The major goal of the article was to analyze organization and quality of medical care on the basis of questionnaires for labourers of Kirovo-Chepetsk Chemical Company. Four types of questionnaires were developed. They were based on up-to-date questionnaires used both in Russia and abroad. The above questionnaires covered a wide range of diverse aspects of health care and quality of health care services. The questionnaires were focused on frequency of the responders' admissions to inpatient and outpatient subdivisions for the past 3 years, information on annual prophylactic examinations and levels and quality of medical evaluation in different diagnostic departments.

Е. В. Старкова, профессор С. А. Куковякин

#### ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ЭВАКОГОСПИТАЛЯ №1322

*Кировская государственная медицинская академия*

Великая Отечественная война и временная оккупация значительной части территории нашей страны немецкой армией, массивная миграция населения и эвакуация его в Кировскую область потребовали от органов здравоохранения значительного напряжения, мобилизации сил и средств лечебных учреждений и медицинских работников по организации лечения раненых бойцов и командиров Красной Армии. Все лучшее, что имелось в сети медицинских учреждений того времени из материальных средств и медицинских кадров, было направлено на организацию госпиталей [1].

Формирование эвакогоспиталя № 1322 началось 2 июня 1941 г. Для госпиталя были выделены 4 здания, значительно отдаленные друг от друга. В трех зданиях (школы № 6, 17, 15) размещались медицинские отделения и лечебно-диагностические кабинеты, в четвертом здании (помещение Нарсуда Сталинского района г. Кирова) был размещен штаб госпиталя [2].

Госпиталь имел 6 отделений. Среди лечебно-диагностических кабинетов были рентгеновский, зубоортопедический, физиотерапевтический, лаборатория, кабинеты ЛФК, операционные, перевязочные [3].

Изначально госпиталь был рассчитан на 600 коек. Но постепенно число коек увеличивалось и достигло к сентябрю-октябрю 1941 г. 800, а к февралю 1942 г. – 1000 коек [5].

По своему назначению эвакогоспиталь № 1322 был организован как общехирургический. В первый год существования госпиталя терапевтического отделения в нем не было, поэтому пациенты данного профиля поступали в госпиталь случайно. Среди таких пациентов было 27 неврологических и 36 психиатрических [4].

Со второго полугодия 1942 г. контингент больных в госпитале меняется. Это связано с организацией психиатрического, а позднее и неврологического отделений [6].

24 июня 1942 г. в г. Кирове в эвакогоспитале № 1322 было организовано психиатрическое отделение на 180 коек. Задачами этого отделения были диагностика, лечение, экспертиза (судебная и военная) раненых бойцов, офицеров, страдающих психическими и резко выраженными пограничными заболеваниями. Организовано это отделение было в спешном порядке, т. к. койки в Кировской психиатрической больнице, где до этого оказывалась специализированная помощь воинам Красной Армии, были ликвидированы в связи со срочным переводом больницы за пределы города [10].

Для устройства психиатрического отделения госпиталя было выделено здание школы № 15, до этого занимаемое хирургическим отделением. Оно было совершенно не приспособлено для размещения в нем душевнобольных. Это было двухэтажное здание с печным отоплением, с широкими оконными переплетами, с неудобно расположенными санузлами и коридорами [10].

Уже через три часа после организации отделения, когда еще нижний этаж был занят хирургическим отделением, из психобольницы поступила первая партия беспокойных душевнобольных в количестве 35 человек. Они были размещены на верхнем этаже этого здания - в совершенно не изолированном помещении [10].

В последующие дни отделение стало быстро заполняться переводимыми душевнобольными из других госпиталей. К 1 июля душевнобольных было уже 71 человек. К тому времени хирургические больные были выписаны, а душевнобольные переведены на нижний этаж [12].

Неприспособленность помещения затрудняла работу медперсонала. Из-за недостатка подходящих материалов его приспособление шло медленными темпами (постановка перегородок, деревянные щиты к окнам, замки в дверях) [12].

Несмотря на то, что в первые дни в отделении работало повышенное количество персонала, удержать пациентов на своем месте было очень сложно. Душевнобольные бродили по отделению, забирались куда хотели, стремились бить стекла, прыгать в окна, пытались бежать [12].

Кировская психиатрическая больница по-

могала кадрами. В госпиталь была переведена одна медсестра, принят ряд бывших санитарок психобольницы, сокращенных по штату в связи с переездом последней. Но, в основном, средний и младший медперсонал остался от хирургического отделения, а, следовательно, не был подготовлен к работе с психическими больными [11].

На базе психиатрического отделения была развернута психиатрическая клиника Военно-морской медицинской академии в составе профессора А.К. Ленц, доцента Н.В. Канторович, ассистента И.М. Фейгина и ординатора С.С. Калинер. Но она могла помочь лишь немногим: ведением 50-и душевнобольных, 8-ю дежурствами в месяц и квалифицированной консультацией [12].

Начальником отделения и изначально единственным врачом был назначен работавший в хирургическом отделении врач-психиатр А.В. Трейтер [10].

В июле 1942 г. в психиатрическое отделение госпиталя прибыли два врача: Бессонова К.И. и Скворцова А.К. [12].

Постепенно все становилось на свои места. Начались обходы отделения с профессором, его консультации, конференции с разбором неясных в диагностике больных. Наладились консультации с врачами смежных специальностей: хирургом, терапевтом и т.д. Началась техучеба со средним и младшим медперсоналом [12].

С 1 сентября по 1 октября 1942 г. начальником отделения была ленинградский психиатр М.А. Матусова [12].

С 1 октября 1942 г. должность начальника отделения занял доктор медицинских наук, профессор Ленинградского института им. Бехтерева Е.С. Авербух. Обладая значительным организационным опытом и большой научной эрудицией, Е.С. Авербух энергично взялся за реорганизацию отделения. Ему удалось в короткие сроки приспособить помещение для психиатрических целей, четко разграничить и определить круг обязанностей каждого работника, определить взаимоотношения с психиатрической клиникой ВММА, наладить научную работу в отделении [13].

Он подобрал себе в отделение хорошие работоспособные кадры врачей, средних и младших медицинских работников. В отделении регулярно проводились научные конференции с демонстрацией больных. С сестрами и санитарями систематически проводились занятия по повышению их знаний в области психиатрии [22].

Врачи, помимо своей работы в отделении, регулярно консультировали больных во всех госпиталях г. Кирова и на периферии области. Начальник отделения Авербух был назначен инспектором по психоневрологии эвакопункта [13].

В отделение поступали пациенты из госпиталей г. Кирова, периферии, санитарных поездов, из частей местного гарнизона, военкоматов. Интенсивное движение больных требовало от персонала напряженной работы [13].

За время существования отделения всего поступило 3438 больных, выписано 3192, умерло 42. По годам отмечалась тенденция к увеличению поступлений. Количество выписанных приблизительно равнялось количеству поступивших [13].

Среди заболеваний преобладали функциональные расстройства нервной системы: истерия, коммоционно-контузионные синдромы (последствия черепно-мозговых травм), экзогенные послераневые психозы, эндогенные же психозы (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз) занимали скромное место. Их было несколько больше в 1942-1943 г.г., что объяснялось случайным попаданием в армию и постепенным отсеиванием [13].

Все поступающие больные тщательно обследовались клинически, лабораторно, инструментально, проводились консультации специалистов, научных работников госпиталя. При работе использовались новые методы диагностики и лечения. Из лечебных мероприятий помимо медикаментозного лечения широко применялись физиотерапия, психотерапия и трудотерапия [15].

Трудотерапия изначально возникла из собственных работ по отделению, для этого была выделена специальная палата для выздоравливающих. Позднее трудотерапия была распространена и на другие палаты в виде клейки пакетов для спичфабрики, плетения корзин из ивовых прутьев, оформления стенгазет, изготовления бутафории для самодеятельных постановок, в которых участвовали и персонал, и административные работники [14].

Научная работа в отделении проводилась в виде регулярных конференций с приглашением психиатров и невропатологов г. Кирова. На конференциях заслушивались доклады, рефераты, проводились демонстрации тематических больных. Всего за время существования отделения было напечатано 8 научных работ, 1 брошюра, на конференциях было заслушано 36 докладов, продемонстрировано 68 диагностически трудных и интересных пациентов. Кроме того, доклады читались и на межгоспитальных конференциях [16].

Работники психиатрической клиники ВММА способствовали повышению знаний работников психиатрического отделения госпиталя и поддерживали научно-практическую и научно-исследовательскую работу отделения [23].

Достижения отделения были отмечены командованием госпиталя передачей переходящего Красного Знамени 1 мая 1943 г. и 7 ноября 1944 года [16].

Высокую оценку (почетную грамоту и благодарность) получила художественная самодеятельность отделения на областном межгоспитальном смотре самодеятельности [17].

15 октября 1942 г. у госпиталя было изъято здание школы № 6, что привело к сокращению общего числа коек в госпитале до 650. Психиатрическое отделение оставалось в прежнем здании (школа № 15) и при прежнем штатном числе коек [7].

С 9 апреля 1943 г. штатное количество коек эвакогоспиталя увеличивается до 850. В хирургическом корпусе (школа № 17) количество коек было доведено до 510, в психиатрическом – до 200. Кроме того, госпиталю было предоставлено здание бывшего Облфо, в котором было организовано неврологическое отделение на 140 коек [7].

Однако здание, выделенное для неврологического отделения, оказалось не пригодным с точки зрения санитарно-гигиенических условий, поэтому 3 февраля 1944 г. неврологическое отделение было эвакуировано из здания Облфо. Половина неврологических больных (70 человек) была размещена на 1 этаже хирургического корпуса (здание школы № 17), другая половина (70 человек) – на втором этаже психиатрического корпуса (здание школы № 15). ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 12, 90, 121. Количество же хирургических коек было уменьшено до 310. Госпиталь вновь стал на 600 коек [8].

В психиатрическом корпусе размещались неврологические больные с коммоционно-контузионным синдромом (закрытые травмы черепа), их курировала молодой врач Фесикова. Неврологические больные с остальной нетравматической патологией (нейроинфекция, нейротоксикозы) размещались в хирургическом корпусе, их вела начальная неврологическая отделения врач-невропатолог М.Е. Калинина [9].

В апреле 1944 г. произошло слияние неврологического отделения, расположенного в психиатрическом корпусе, с психиатрическим. Отделение получило название психоневрологического. Штатное количество коек данного отделения было увеличено до 220. Был добавлен пятый штатный врач ординатор Фесикова [17].

В апреле 1944 г., вместо уехавшего в 1943 г. врача Скворцова, ординатором была зачислена врач К.В. Васильева. В июле 1944 г. после окончания курсов по логопедии в качестве субординатора начала работать медсестра Логинова Е.С. [17].

Благодаря регулярным занятиям по повышению знаний большинство средних медработников были хорошо подготовлены в области ухода и лечения психиатрических и неврологических больных. Дисциплина в отделении поддерживалась на высоком уровне [23].

В течение весны и лета 1944 г. стали разъезжаться сотрудники психиатрической клиники ВММА. Но их отъезд не отразился на практической деятельности отделения [17].

В августе 1944 г. уволилась ординатор Фесикова. 7 сентября того же года уехал в Ленинград начальник отделения Авербух. Вся работа была возложена на плечи трех оставшихся врачей. На одного из врачей – К.И. Бессонову - были возложены и административные функции начальника отделения [17].

Молодой энергичный врач К.И. Бессонова с 8-летним врачебным стажем в психиатрическом отделении была требовательным и исполнительным работником. Ее фото висело на Доске почета

госпиталя. Ею была получена грамота Кировского Облкома ВКП(б) и Кировского Облсполкома, а также медаль «За победу над Германией в ВОВ 1941-1945 г.г.» [23].

Нагрузка на врачей была большой. Движение больных оставалось интенсивным, но врачи продолжали работать не только в отделении, но и осуществляли консультации в госпиталях, а также больных, амбулаторно направляемых с пересыльного пункта, военкоматов, из частей местного гарнизона [99].

К отрицательным сторонам работы отделения следует отнести ряд хозяйственных затруднений: перебои с топливом, недостаток белья, постоянную неисправность санузлов. Сюда же следует отнести практику госпиталей отправлять в психиатрическое отделение всех дезорганизаторов, т.е. тех, кто нуждался в дисциплинарном воздействии [18].

Психоневрологическое отделение было ликвидировано в ноябре 1945 г. Душевнобольные частично были выписаны домой, частично переведены в психолечебницы городов Котельнич и Киров. Неврологические больные были переведены в нервное отделение хирургического корпуса [20].

Нервное отделение в здании школы № 17 было ликвидировано 5 октября 1945 г., но 15 октября было вновь развернуто на 40 коек, которые существовали до 20 декабря 1945 г. [19].

С закрытием психоневрологического отделения здание школы № 15 было взято у госпиталя и осталось одно здание школы № 17, где помещались хирургические больные [19].

20 декабря 1945 г. эвакогоспиталь № 1322 был ликвидирован, и в его здании был развернут Протезно-ортопедический госпиталь для долечивания инвалидов Отечественной войны [21].

Таким образом, в годы Великой Отечественной войны в эвакогоспитале № 1322 бойцы Красной Армии, страдающие психическими расстройствами, получали специализированную медицинскую помощь.

#### Список литературы:

1. ГАКО. фонд. 2248. оп. 9. д. 100. л.7.
2. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 2, 6.
3. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 6.
4. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 6, 8.
5. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 6, 12.
6. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 9.
7. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 12.
8. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 13.
9. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 90, 91.
10. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 94.
11. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 94, 95.
12. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 95.
13. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 96.
14. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 97.
15. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 97, 98.
16. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 98.
17. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 99.
18. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 99, 100.
19. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 121.
20. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 121, 172.

21. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 122.
22. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 171.
23. ГАКО. фонд. 2248. оп. 6. д. 272. л. 172.

### Summary PSYCHONEUROLOGICAL DEPARTMENT OF EVACUATION HOSPITAL №1322

E.V. Starkova, S.A. Kukovyakin  
Kirov State Medical Academy

Soldiers of the Red Army received specialized psychiatric care and treatment in the city of Kirov during the Great Patriotic War. Specialized psychiatric department was established at Military Hospital №1322 on June, 24 in 1942. This department performed required psychiatric care until November 1945.

### Профессор В.Ф. Трушков ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ, КОМПЛЕКСНОМ, СОЧЕТАННОМ ВЛИЯНИИ НА ОРГАНИЗМ

Кировская государственная медицинская академия

С учетом литературных данных [1,2], а также по результатам ранее проводимых исследований, оценки изолированного, комбинированного, комплексного и сочетанного действия веществ [3,4] выделено 4 группы химических соединений по степени проявления ядовитых свойств:

1. особо ядовитые вещества;
2. сильноядовитые вещества;
3. среднеядовитые вещества;
4. малоядовитые вещества.

Для веществ каждой группы коэффициенты импульсного полинома для описания острого опыта имеют строго определенную величину (табл. 1).

С учетом полученных результатов для веществ каждой группы можно определить средние коэффициенты импульсного полинома для ингаляционного и перкутанного воздействия химических веществ, которые могут быть учтены в ходе гигиенического нормирования. Данные представлены в табл. 2.

Известно, что для большинства медико-биологических исследований достоверными считаются доверительные границы, установленные при вероятности безошибочного прогноза  $P = 95\%$  и более.

В экспериментальных исследованиях различия биологического эффекта в условиях опыта по сравнению с контролем менее 5, в том числе 4,9% следует считать недостоверными. Следовательно, на основании того, что безопасным является



наличие биологического эффекта и уровень воздействия до 5 %, по сравнению с контролем, проводится и последующее гигиеническое нормирование многофакторных комплексов химических веществ.

Изолированной нормой является норма при воздействии одного вещества в одном направлении. Она вычисляется следующим образом:

$$a_i \cdot x_i = 4,99 \%,$$

где  $a$  – коэффициент полинома, описывающий действие вещества в данном направлении (перкутанно, ингаляционно и т.п.).

$$x_i = \frac{C_i}{Lim_{ac}}$$

где  $C_i$  – концентрация вещества;  
 $Lim_{ac}$  – порог острого действия вещества.

Таблица 1

**Коэффициенты импульсного полинома для описания воздействия веществ разных групп перкутан-ным, ингаляционным путем и УФ излучения**

| Показатель  | Группа № 1   |            | Группа № 2   |            | Группа № 3   |            | Группа № 4   |            | УФ-излучение |
|---|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
|   | Ингаляционно | Перкутанно | Ингаляционно | Перкутанно | Ингаляционно | Перкутанно | Ингаляционно | Перкутанно |              |
| Фагоцитарное число                                | 20,97        | 13,66      | 19,1         | 16,95      | 15,6         | 19,1       | 9,96         | 22,04      | 17,3         |
| Фагоцитарный индекс                               | 2,28         | 2,66       | 3,20         | 3,90       | 4,90         | 4,7        | 7,63         | 5,79       | 4,70         |
| Истинная кислотность мочи                         | 10,80        | 10,80      | 10,80        | 10,80      | 10,80        | 10,8       | 10,8         | 10,80      | 10,80        |
| Содержание гликогена в нейтрофилах крови          | 7,2          | 8,93       | 7,60         | 8,0        | 8,30         | 7,40       | 9,42         | 6,58       | 7,20         |
| Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови | 6,91         | 5,29       | 7,85         | 7,00       | 9,60         | 8,10       | 12,41        | 9,60       | 6,90         |
| Активность цитохром-оксидазы в нейтрофилах крови  | 8,83         | 2,37       | 9,00         | 5,45       | 9,30         | 8,80       | 9,78         | 13,37      | 8,50         |

Таблица 2

**Коэффициенты  $a_i$  импульсного полинома**

| Действующий фактор                                | Показатели организма с учетом вида воздействия фактора |            |                     |            |  |            |   |            |   |            |                           |            |
|---|--|------------|---------------------|------------|--|------------|---|------------|---|------------|---------------------------|------------|
|   | Фагоцитарное число                                     |            | фагоцитарный индекс |            | Содержание гликогена в нейтрофилах крови |            | Активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах крови |            | Активность цитохромоксидазы в нейтрофилах крови |            | Истинная кислотность мочи |            |
|   | Ингаляционно   | Перкутанно | Ингаляционно        | Перкутанно | Ингаляционно                             | Перкутанно | Ингаляционно                                      | Перкутанно | Ингаляционно                                    | Перкутанно | Ингаляционно              | Перкутанно |
| Ультрафиолетовое излучение                        | 17,3   |            | 4,7                 |            | 7,2                                      |            | 6,9   |            | 8,5   |            | 10,8                      |            |
| Триэтиленгликоль диацетат                         | 15,6   | 22,5       | 4,7                 | 4,7        | 8,0                                      | 9,1        | 7,8   | 6,1        | 11,0  | 9,3        | 10,8                      | 10,8       |
| Диметакрилат-бис-этиленгликоль фталат (МГФ-1)     | 15,6   | 16,5       | 5,2                 | 6,4        | 7,6                                      | 7,6        | 9,6   | 10,5       | 11,0  | 9,7        | 10,8                      | 10,8       |
| Триэтиленгликоль диметакрилат (ТГМ-3)             | 15,7   | 18,3       | 4,9                 | 4,7        | 8,0                                      | 6,5        | 9,6   | 7,9        | 7,6   | 8,67       | 28,6                      | 10,8       |
| Диэтиламид-моно-Н-бутиловый эфир фталевой кислоты | 15,6   | 19,0       | 4,7                 | 3,9        | 9,6                                      | 10,5       | 10,5  | 7,9        | 7,6   | 7,6        | 7,1                       | 10,8       |
| Средний коэффициент для «среднеядовитых» веществ  | 15,6   | 19,1       | 4,9                 | 4,7        | 8,3                                      | 7,4        | 9,6   | 8,1        | 9,3   | 8,8        | 10,8                      | 10,8       |
| Бензилметакрилат                                  | 19,2   | 20,4       | 3,2                 | 3,9        | 8,0                                      | 8,0        | 10,5  | 7,0        | 7,6   | 3,3        | 10,8                      | 10,8       |
| Н-дезил- N-циклогексилацетамид                    | 19,0   | 13,0       | 3,2                 | 3,9        | 7,2                                      | 8,0        | 5,2   | 7,0        | 8,5   | 7,6        | 10,8                      | 10,8       |
| Средний коэффициент для «высокоядовитых» веществ  | 19,1   | 16,95      | 3,2                 | 3,9        | 7,6                                      | 8,0        | 7,85  | 7,0        | 9,0   | 5,45       | 10,8                      | 10,8       |

Отсюда следует, что:

$$\frac{C_i}{Lim_{ac.}} = x_i = \frac{4,99}{a_i}$$

$$C_i = \frac{4,99}{a_i} Lim_{ac.}$$

Несколько сложнее обстоит дело, если вещество действует одновременно в двух направлениях (перкутанно и ингаляционно). В этом случае уравнение имеет вид:

$$a_i^{перкутанно} \cdot x_i^{перкутанно} + a_i^{ингаляционно} \cdot x_i^{ингаляционно} = 4,99\%$$

или

$$a_i^{перкутанно} \cdot \frac{C_i^{перкутанно}}{Lim_{ac.}^{перкутанно}} + a_i^{ингаляционно} \cdot \frac{C_i^{ингаляционно}}{Lim_{ac.}^{ингаляционно}} = 4,99\%$$

Учитывая, что  $Lim_{ac.}$  – величина постоянная, можно переписать уравнение в виде:

$$v_i^{перкутанно} \cdot C_i^{перкутанно} + v_i^{ингаляционно} \cdot C_i^{ингаляционно} = 4,99\%$$

$$\text{где } v_i = \frac{a_i}{Lim_{ac.}}$$

Если известна концентрация (С) хотя бы в одном направлении, по ней можно вычислить вторую, например:

$$C_i^{перкутанно} = \frac{4,99 - v_i^{ингаляционно} \cdot C_i^{ингаляционно}}{v_i^{перкутанно}}$$

Можно определить, как изменится  $C_i^{перкутанно}$  при том или ином изменении  $C_i^{ингаляционно}$ , и на этом основании выработать конкретные рекомендации по гигиеническому нормированию.

В целом коэффициенты  $v_i^{ингаляционно}$  и  $v_i^{перкутанно}$  являются индивидуальными характеристиками вещества и могут быть представлены в систематизированном виде при действии ряда изучаемых веществ в сочетании с ультрафиолетовым излучением.

Проводя исследования, можно оценить факторы, не являющиеся непосредственно действующими, но в результате которых организм становится более (или возможно менее) восприимчив к воздействию вредных веществ. К таким факторам относится ряд физических воздействий. Для них справедлива формула:

$$d_i = \frac{4,99 \cdot Lim_{ac.}}{d_i} = \frac{4,99}{v_i}$$

где  $d_i$  – допустимое воздействие (аналогично  $C_i$ ).

Воздействие таких косвенных факторов можно оценить как непосредственно (то есть вводя их в опыт, как в проводимых исследованиях это сделано с УФ-излучением), так и опосредованно.

Опосредованным считается метод, когда в процессе анализа выявляется воздействие фак-

тора, изначально в опыт не заложенного. В этом случае полином обрабатывается в виде:

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + C$$

При достаточно большой величине С – свободного члена можно говорить о воздействии какого-либо достаточно представительного косвенного фактора (или нескольких), изначально в условиях опыта не включенного, но действующего в определенном направлении.

Таким образом, при систематическом исследовании можно составить банк данных на отдельные вещества и косвенные воздействия. Эти данные будут пригодны для дальнейшего анализа и выдачи рекомендаций по гигиеническому нормированию.

В целом, на основании проводимых исследований, исходя из того, что,

$$y = \sum a_i^{ингаляционно} \cdot x_i^{ингаляционно} + \sum a_i^{перкутанно} \cdot x_i^{перкутанно} + \sum a_i^{физич.возд.} \cdot x_i^{физич.возд.},$$

можно представить уравнение единого гигиенического нормирования химических и физических факторов следующим образом:

$$C_{ингаляционно} = \frac{4,99 - \sum a_i^{перкутанно} \frac{C_i^{перкутанно}}{Lim_{ac.}^{перкутанно}} - \sum a_i^{физич.возд.} \frac{C_{физич.возд.}}{Lim_{ac.}^{физич.возд.}} + f(x)}{a_j^{ингаляционно} \cdot \frac{C_j^{ингаляционно}}{Lim_{ac.j}^{ингаляционно}}}$$

где  $\sum a_j^{ингаляционно} \cdot \frac{C_j^{ингаляционно}}{Lim_{ac.j}^{ингаляционно}}$  – сумма всех известных воздействий, кроме определяемого;

$C_{ингаляционно}$  – допустимая концентрация исследуемого вещества в воздухе рабочей зоны;

$f(x)$  – поправочная функция.

Для конкретного комплекса действующих производственных вредностей (ТГМ-3)+(МГФ-1) +УФ-излучение с учетом средних коэффициентов импульсного полинома экспрессным путем может осуществляться гигиеническое нормирование факторов при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии по формуле:

$$C_{МГФ-1}^{ингаляционно} = \frac{4,99 - 8,1 \left( \frac{C_{ТГМ-3}^{перкутанно}}{Lim_{ac.ТГМ-3}^{перкутанно}} + \frac{C_{МГФ-1}^{перкутанно}}{Lim_{ac.МГФ-1}^{перкутанно}} \right) - 6,9 \frac{dV\Phi O}{Lim_{ac.УФO}} + f(x)}{9,6 \frac{C_{ТГМ-3}^{ингаляционно}}{Lim_{ac.ТГМ-3}^{ингаляционно}}}$$

где  $C_{МГФ-1}^{ингаляционно}$  – допустимая концентрация МГФ-1 в воздухе рабочей зоны при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм;

С, d – концентрации химических веществ и дозы ультрафиолетового излучения;

$f(x)$  – поправочная функция.

То, что коэффициенты  $a_i$  ( $v_i$ ) в проводимых исследованиях достаточно постоянны, можно

установить по активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови на следующем примере:

при анализе смеси МГФ-1-бензилметакрилат, для МГФ-1  $a_i^{\text{ингальяционно}} = 9,2$ ,  $a_i^{\text{перкутано}} = 6,1$ ;

при анализе смеси ТГМ-3:триэтиленгликоль диацетат, для ТГМ-3  $a_i^{\text{ингальяционно}} = 10,5$ ;  $a_i^{\text{перкутано}} = 7,0$ ;

при анализе смеси ТГМ-3 + МГФ-1 для ТГМ-3  $a_i^{\text{ингальяционно}} = 10,5$ ;  $a_i^{\text{перкутано}} = 10,5$  для МГФ-1  $a_i^{\text{ингальяционно}} = 5,2$ ,  $a_i^{\text{перкутано}} = 7,9$ .

Зная коэффициенты для индивидуальных веществ, можно переходить к анализу сложных систем, содержащих 2 и более веществ с воздействием дополнительных факторов.

В общем случае нормирование проводится по формуле:

$$\sum \sigma_i^{\text{перкутано}} \cdot C_i^{\text{перкутано}} + \sum \sigma_i^{\text{ингальяционно}} \cdot C_i^{\text{ингальяционно}} + \sum \sigma_j \cdot d_j = 4,99\%$$

В случае, когда действуют два вещества, двумя путями, с воздействием дополнительно УФ-излучения уравнение приобретает вид:

$$\sigma_1^{\text{перкутано}} \cdot C_1^{\text{перкутано}} + \sigma_2^{\text{перкутано}} \cdot C_2^{\text{перкутано}} + \sigma_1^{\text{ингальяционно}} \cdot C_1^{\text{ингальяционно}} + \sigma_2^{\text{ингальяционно}} \cdot C_2^{\text{ингальяционно}} + \sigma_{\text{УФ}} \cdot d_{\text{УФ}} = 4,99$$

Если известны все концентрации (воздействия), кроме одной, то можно вполне определить ее, если неизвестны две – можно построить номограммы и оценить неизвестные. Если же неизвестно большее количество переменных, следует либо определить их опытным путем, либо подставить в уравнение заранее известные ПДК (ПДД) или ОБУВ, и оценить полученный результат с гигиенической точки зрения по порогам острого воздействия.

В целом результаты проводимых исследований подтверждают установленные закономерности комбинированного, комплексного, сочетанного действия факторов производственной среды на организм, что может быть положено в основу их единого гигиенического нормирования.

### Заключение

Разработана схема ускоренного гигиенического нормирования химических соединений и сложных многокомпонентных смесей в условиях производства, включающая в себя основные этапы:

1. Определение параметров среднесмертельной токсичности веществ, пороговых уровней однократного острого действия химических факторов экспериментальным путем или с учетом данных термодинамических свойств.

2. Математическое планирование эксперимента и его проведение с количественным учетом данных биологического эффекта при воздействии максимальных (пороговых) и минимальных (подпороговых) уровней однократного острого воздействия многофакторных комплексов.

3. Определение коэффициентов импульсного полинома.

4. Установление лимитирующего критерия (показателя жизнедеятельности организма), отражающего основные закономерности воздействия многофакторных комплексов по средним значениям коэффициентов импульсного полинома.

5. Формулирование результатов комбинированного, комплексного, сочетанного действия физических и химических факторов с учетом величины поправочной функции в виде уравнения единого гигиенического нормирования.

6. Решение уравнения математического анализа с целью определения допустимых концентраций химических соединений с учетом установленных пороговых уровней острого воздействия многофакторных комплексов, их фактических величин в условиях производства и на основе номограмм по данным термодинамических свойств.

### Список литературы:

1. Измеров Н.Ф., Саночкий Н.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. – М.: «Медицина», 1977. – с.239.
2. Каспаров А.А., Уланова И.П., Молодкина Н.Н., Авилова Г.Г., Халепо А.Н. Современные подходы к регламентированию и контролю вредных веществ в воздухе рабочей зоны // Материалы II Всесоюзной конференции по комплексным проблемам гигиены, часть I. – Москва, 1982. – с. 55-58.
3. Трушков В.Ф. Токсико-гигиеническая оценка сложных смесей химических веществ в воздушной среде // Гигиенические и технические мероприятия по охране атмосферного воздуха в Пермской области. – Пермь, 1983. – с. 18-19.
4. Трушков В.Ф. Токсико-гигиеническая оценка композиций ультрафиолетового отверждения и полупродуктов для их изготовления // Актуальные вопросы гигиены труда. – Пермь, 1985. – с. 95-97.

### Summary

## EVALUATION OF BIOLOGICAL EFFECT OF CHEMICALS IN COMBINED, COMPLEX EXPOSURE ON THE ORGANISM

Trushkov V.F.

This work represents evaluation of chemicals toxicity and physical factors exposure on the organism. The major stages of unified hygienic norm-setting of substances in the air of a working zone are given in this work. Equations of mathematic analysis enable to determine permissible content of chemicals in the industrial facilities.

Профессор В.Ф. Трушков  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРОТЕХНИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ**

*Кировская государственная медицинская академия*

Для математической обработки результатов привлечены: данные острых опытов – токсикологических исследований животных на пороговом и подпороговом уровне при воздействии химических веществ – триэтиленгликоль диметакрилата (ТГМ-3), диметакрилат-бис-этиленгликольфталата (МГФ-1) и данные хронического воздействия – показатели жизнедеятельности организма работающих в производстве печатных плат.

В экспериментальных условиях оценивался ряд показателей по методикам: фагоцитарное число, фагоцитарный индекс [1], активность цитохромоксидазы, щелочной фосфатазы нейтрофилов крови [2], содержание гликогена в нейтрофилах крови [3], истинная титрационная кислотность и кислоты в моче [4].

Исследовалось отклонение ряда биологических показателей от контрольного уровня ( $\Delta\Phi$  в%). При этом на исследованной области концентрации графики острого и хронического воздействия имели однотипный характер.

Согласно математическим представлениям [5], если участки графиков любых двух функций  $y_1, y_2$  в определенной области можно описать с достаточной точностью уравнениями прямой линии:

$$y_1 = a_1x + b_1; y_2 = a_2x + b_2$$

и углы наклона (альфа<sub>1</sub>, альфа<sub>2</sub>) этих графиков к горизонтали близки по величине, то между данными показателями может быть найдена корреляция в виде поправочной функции  $f(x): y_2 = y_1 + f(x)$ .

Коэффициент "а" в уравнении прямой есть тангенс угла альфа<sub>1</sub>, поэтому по математическим таблицам можно найти величину угла.

Нахождение корреляции наклона можно производить, сравнивая угол наклона самого крутого графика по показателю жизнедеятельности организма с углами наклона других. В результатах острого эксперимента, хронического воздействия, наиболее большой угол наклона имеет график изменения фагоцитарного числа,

с его наклоном соотносились наклоны остальных графиков. Это величина G. Она выражается в долях.

$$G = \frac{\text{альфа}_{\text{ф.ч.}}}{\text{альфа}_i}$$

где альфа<sub>1</sub> – угол наклона сравниваемого графика;

альфа<sub>ф.ч.</sub> – угол наклона графика фагоцитарного числа.

Данные, приведенные в таблице 1, показывают, что соотношения в острых опытах и в материалах хронического воздействия веществ близки для всех исследованных показателей жизнедеятельности организма.

Вследствие этого, между данными острого опыта и хронического воздействия имеется известная корреляция и может быть установлена поправочная функция  $f(x)$ .

Таким образом, изменения любого показателя жизнедеятельности организма можно представить:

$$\Delta\phi_{\text{хрон.}} = \Delta\phi_{\text{остр.}} + f(x)$$

Подобное правило корреляции касается не только строго прямолинейных графиков. Его можно распространить на любой график, исследуемый участок которого с достаточной точностью описывается прямой линией. В проводимых исследованиях графики и острого, и хронического воздействия, если их рассматривать на всей области, не являются строго линейными, а имеют вид сильно вытянутой параболы:

$$y = ax^2 + vx + c$$

где  $c = 0$ , так как график должен проходить через точку с координатами 0;0 (это следует из биологического смысла функции: нулевому воздействию соответствует нулевое изменение эффекта).

Путем обработки на ЭВМ, методом наименьших квадратов получены коэффициенты "а" и "в" параболических зависимостей для всех показателей жизнедеятельности организма, исследованных в остром опыте и при хроническом воздействии (табл. 2) и по ним вычислены поправочные функции  $f(x)$ . Обработка импульсивных полиномов была проведена, исходя из данных острого опыта. При этом учитывалось, как результаты расчета полиномиальным методом с учетом поправочной функции согласуются с реальными данными наблюдений в условиях производства (основная и вспомогательная группы – работающих) табл. 3-4. Расчет произведен по усредненным полиномам.



Таблица 1

**Сравнение данных острых опытов и хронического воздействия исследуемых веществ**

| Исследуемый показатель                          | $\Phi_{\text{остр.}} = ax + b$ |                    |                        | $G = \frac{\text{альфа}_{\text{ф.ч.}}^{\text{остр.}}}{\text{альфа}_i^{\text{остр.}}}$ | $\Phi_{\text{хрон.}} = ax + b$ |                    |                        | $G = \frac{\text{альфа}_{\text{ф.ч.}}^{\text{хрон.}}}{\text{альфа}_i^{\text{хрон.}}}$ |
|---|--------------------------------|--------------------|------------------------|---|--------------------------------|--------------------|------------------------|---|
|   | $a_{\text{остр.}}$             | $b_{\text{остр.}}$ | альфа <sub>остр.</sub> |   | $a_{\text{хрон.}}$             | $b_{\text{хрон.}}$ | альфа <sub>хрон.</sub> |   |
| Фагоцитарное число                              | 46,4                           | -61,52             | 88°46'                 | –   | 246,67                         | 4,3                | 89°46'                 | –   |
| Истинная кислотность мочи                       | 10,625                         | -6,125             | 84°38'                 | 1,048   | 140,0                          | 4,0                | 89°35'                 | 1,002   |
| Активность цитохромоксидазы нейтрофилов крови   | 10,0                           | -7,0               | 84°18'                 | 1,052   | 120,0                          | 2,0                | 89°39'                 | 1,001   |
| Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови | 9,375                          | -6,875             | 83°54'                 | 1,058   | 100,0                          | 2,50               | 89°25'                 | 1,004   |
| Содержание гликогена в нейтрофилах крови        | 9,375                          | -9,875             | 83°54'                 | 1,058   | 80,0                           | 9,0                | 89°17'                 | 1,005   |
| Фагоцитарный индекс                             | 9,625                          | -7,125             | 79°55'                 | 1,10  | 60,0                           | 9,0                | 89°03'                 | 1,01  |
| Органические кислоты мочи                       |                                |                    |                        |   | 140,0                          | 6,5                |                        |   |
| Титрационная кислотность мочи                   |                                |                    |                        |   | 140,0                          | 5,0                |                        |   |
| Гиппуровая кислота в моче                       |                                |                    |                        |   | 140,0                          | 4,0                |                        |   |

Таблица 2

**Коэффициенты параболической зависимости и поправочные функции при оценке острого и хронического действия факторов производственной среды**

| Показатель                                      | Острый опыт<br>$\Delta\Phi_{\text{остр.}} = ax^2_{\text{остр.}} + bx_{\text{остр.}}$ |                    | Хронический опыт<br>$\Delta\Phi_{\text{хрон.}} = ax^2_{\text{хрон.}} + bx_{\text{хрон.}}$ |                    | Поправочная функция $f(x)$        |
|---|--|--------------------|---|--------------------|-----------------------------------|
|   | $a_{\text{остр.}}$   | $b_{\text{остр.}}$ | $a_{\text{хрон.}}$  | $b_{\text{хрон.}}$ |                                   |
| Фагоцитарное число                              | 1,23   | 10,03              | -2 10 <sup>3</sup>  | 490                | -2010,03 x <sup>2</sup> +488,77 x |
| Фагоцитарный индекс                             | 0,567  | 1,360              | -266,67   | 86,67              | -268,03 x <sup>2</sup> +86,10 x   |
| Содержание гликогена в нейтрофилах крови        | 1,10   | 2,30               | -666,67   | 176,67             | -667,77 x <sup>2</sup> +174,37 x  |
| Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови | 0,90   | 3,70               | -933,33   | 223,33             | -934,23 x <sup>2</sup> +219,63 x  |
| Активность цитохромоксидазы нейтрофилов крови   | 0,70   | 5,10               | -1333,33  | 273,33             | -1334,03 x <sup>2</sup> +268,33 x |
| Истинная кислотность мочи (рН)                  | 0,567  | 6,37               | -1466,67  | 296,67             | -1467,237 x <sup>2</sup> +290,3 x |

Таблица 3

**Исходные данные для расчета биологического эффекта у работающих основной группы при воздействии факторов производства (в долях от порога острого действия)**

| Действующий фактор | В фоновом периоде | В восстановительном периоде на производстве |              |              |              |
|--------------------|-------------------|---|--------------|--------------|--------------|
|                    |                   | После 1 мес.                                | После 2 мес. | После 3 мес. | После 4 мес. |
| ТГМ-3 ингаляционно | 0,0229            | 0,0225                                      | 0,0021       | 0,0024       | 0,0022       |
| МГФ-1 ингаляционно | 0,0235            | 0,0244                                      | 0,0022       | 0,0023       | 0,0022       |
| ТГМ-3 перкутанно   | 0,0176            | 0,0192                                      | 0,0017       | 0,0018       | 0,0019       |
| МГФ-1 перкутанно   | 0,0171            | 0,0188                                      | 0,0018       | 0,0019       | 0,0020       |
| УФ-излучение       | 0,0216            | 0,0138                                      | 0,0014       | 0,0014       | 0,0014       |

Таблица 4

**Исходные данные для расчета биологического эффекта у работающих вспомогательной группы при воздействии факторов производства (в долях от порога острого действия)**

| Действующий фактор | В фоновом периоде | В восстановительном периоде на производстве |              |              |              |
|--------------------|-------------------|---|--------------|--------------|--------------|
|                    |                   | После 1 мес.                                | После 2 мес. | После 3 мес. | После 4 мес. |
| ТГМ-3 ингаляционно | 0,0131            | 0,0128                                      | 0,0014       | 0,0016       | 0,001        |
| МГФ-1 ингаляционно | 0,0119            | 0,0124                                      | 0,0013       | 0,0013       | 0,0012       |
| ТГМ-3 перкутанно   | 0,0112            | 0,0096                                      | 0,001        | 0,0009       | 0,0008       |
| МГФ-1 перкутанно   | 0,0104            | 0,0093                                      | 0,0011       | 0,0009       | 0,0008       |
| УФ-излучение       | 0,0123            | 0,0083                                      | 0,0008       | 0,0008       | 0,0008       |

Таблица 5

**Сравнение экспериментальных и расчетных данных (с учетом поправочной функции импульсного полинома) при оценке изменений биологического эффекта в основной группе работающих в восстановительном периоде на производстве**

| Показатель                                      | Изменение эффекта в % |         |              |         |              |         |              |         |              |         |
|---|-----------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
|   | в фоновом периоде     |         | после 1 мес. |         | после 2 мес. |         | после 3 мес. |         | после 4 мес. |         |
|   | экспер.               | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. |
| Фагоцитарное число                              | -27,3                 | -28,17  | -27,9        | -28,34  | -19,5        | -3,84   | -7,3         | -3,88   | -17,3        | -3,86   |
| Фагоцитарный индекс                             | -6,8                  | -5,71   | -6,8         | -5,76   | -3,3         | -1,70   | -1,18        | -1,76   | -2,5         | -1,74   |
| Содержание гликогена в нейтрофилах крови        | -12,5                 | -10,54  | -11,2        | -10,67  | -4,8         | -2,39   | -4,17        | -2,56   | -6,2         | -2,48   |
| Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови | +13,2                 | +12,54  | +12,1        | +12,38  | +4,9         | +1,64   | +5,6         | +1,83   | +2,3         | +2,93   |
| Активность цитохромоксидазы нейтрофилов крови   | -14,3                 | -13,90  | -13,2        | -14,1   | -6,4         | -4,09   | -9,0         | -4,23   | -12,0        | -4,19   |
| Истинная кислотность мочи (рН)                  | -15,6                 | -14,09  | -15,2        | -14,03  | -5,1         | -2,11   | -1,7         | -2,03   | +3,6         | +2,18   |

Таблица 6

**Сравнение экспериментальных и расчетных данных (с учетом поправочной функции импульсного полинома) при оценке изменений биологического эффекта во вспомогательной группе работающих в восстановительном периоде на производстве**

| Показатель                                      | Изменение эффекта в % |         |              |         |              |         |              |         |              |         |
|---|-----------------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|--------------|---------|
|   | в фоновом периоде     |         | после 1 мес. |         | после 2 мес. |         | после 3 мес. |         | после 4 мес. |         |
|   | экспер.               | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. | экспер.      | расчет. |
| Фагоцитарное число                              | -19,2                 | -19,42  | -19,1        | -19,65  | -7,6         | -5,95   | -13,0        | -6,03   | -12,5        | -6,01   |
| Фагоцитарный индекс                             | -4,3                  | -3,71   | -4,2         | -3,78   | -2,5         | -1,34   | -1,9         | -1,38   | -1,7         | -1,35   |
| Содержание гликогена в нейтрофилах крови        | -7,8                  | -7,13   | -7,2         | -7,46   | -3,2         | -2,71   | -3,1         | -2,84   | -4,7         | -2,74   |
| Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови | +8,2                  | +8,70   | +8,0         | +8,79   | +4,1         | +1,64   | +3,2         | +1,73   | -1,6         | +1,68   |
| Активность цитохромоксидазы нейтрофилов крови   | -9,9                  | -10,13  | -8,8         | -9,86   | -5,5         | -9,82   | -9,9         | -9,74   | -11,2        | -9,77   |
| Истинная кислотность мочи (рН)                  | -12,5                 | -10,24  | -9,1         | -10,03  | -4,1         | -2,07   | -2,0         | -1,08   | -3,4         | -1,10   |

Полученные данные характеризуют достаточно полное соответствие экспериментальных данных в изменении биологического эффекта и его расчетных величин на основе импульсного полинома с учетом поправочной функции (табл. 5,6). Проведенный расчет показателей по уравнению единого гигиенического нормирования:

$$4,99 = 9,6x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}} + 8,1x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}} + 9,6x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{ингал.}} + 8,1x_{\text{ТГМ-3}}^{\text{перкутан.}} + 6,9x_{\text{уфо}} - 934,23(\Sigma x^{\text{ингал.}} + \Sigma x^{\text{перкутан.}})^2 + 219,63(\Sigma x^{\text{ингал.}} + \Sigma x^{\text{перкутан.}})$$

подтверждает соответствие в изменении биологического эффекта в условиях как острого, так и хронического поступления веществ в организм.

При действии системы факторов: МГФ-1, бензилметакрилат (БМК), ультрафиолетовое излучение – уравнение единого гигиенического нормирования, с учетом лимитирующего критерия – активности щелочной фосфатазы нейтрофилов крови, имеет вид:

$$4,99 = 9,6x_{\text{МГФ-1}}^{\text{ингал.}} + 8,1x_{\text{МГФ-1}}^{\text{перкутан.}} + 7,85x_{\text{БМК}}^{\text{ингал.}} + 7,00x_{\text{БМК}}^{\text{перкутан.}} + 6,9x_{\text{уфо}} - 934,23(\Sigma x^{\text{ингал.}} + \Sigma x^{\text{перкутан.}})^2 + 219,63(\Sigma x^{\text{ингал.}} + \Sigma x^{\text{перкутан.}})$$

### Заключение

Полученные уравнения математического анализа в полной мере отражают основные закономерности воздействия химических веществ на высокие, средних, низких дозовых уровнях при изолированном, комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм и могут быть использованы для гигиенического нормирования веществ, оценки санитарной ситуации на производстве.

### Список литературы:

1. Коза Н.М., Фельдблюм Н.В. Эпидемиологический надзор за инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики. Информационное письмо. – Пермь, 1987. – С.19-21.
2. Алмазов В.А., Рябов С.Н. Методы функционального исследования системы крови. Л., 1963 – С.9-32.
3. Шабадаш А.Л. Гликоген крови как дифференциальный гематологический признак // Докл. АН СССР, Нов. сер. – 1949. – XVIII – 2.
4. Тодоров Н. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1963. – С. 142.
5. Зедгинидзе И.Г. Математическое планирование эксперимента для исследования и оптимизации свойств смесей. Тбилиси: Мецниереба, 1971. – С. 76.

### Summary

## COMPARATIVE ANALYSIS OF ACUTE TOXICITY DATA AND THE RESULTS OF CHRONIC EXPOSURE OF CONTAMINANTS IN THE CONDITIONS OF ELECTROTECHNICAL INDUSTRY

Trushkov V.F.

It was made the evaluation of toxicity of chemicals in acute trials on animals and chronic exposure on workers in industry conditions. Major patterns of exposure to substances in high, middle and low levels were revealed. Assessment data of combined and complex exposure to substances were used for the development of unified hygienic norm-setting of chemicals.

### Профессор И.В.Шешунов, В.И. Агалаков ПАЦИЕНТ И ВРАЧ О КАЧЕСТВЕ И ТЕХНИЧЕСКОЙ ОСНАЩЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОТДЕЛЕНИИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ КРУПНОЙ МНОГО- ПРОФИЛЬНОЙ БОЛЬНИЦЫ

Кировская государственная медицинская академия,

Кировская областная клиническая больница

Оценка качества медицинской помощи, в том числе и специализированной хирургической – проблема, которая сегодня еще не до конца решена отечественным здравоохранением.

Оценка качества медицинской помощи многокомпонентна, и одной из характеристик качества медицинской услуги является ее способность удовлетворять спрос пациентов. Поэтому, качество медицинской помощи оценивают, в том числе, и по степени удовлетворенности ею населения.

О проведении социологических опросов населения как источнике сведений о качестве медицинской помощи пишут М.С. Бедный (1986), М.А. Татарников с соавторами (1990), Media P.J. et al. (1991), А.П. Боярский (1993), А.Л. Линденбратен (1994), Г.М. Гайдаров (1996), И.В. Поляков (1997), Н.Н. Абашин (1998), Н.И. Вишняков (1998), Е.С. Железняк с соавторами (1996, 1998), Т.А. Blakely et al (2001), А.В. Короткова (2003), V.A. Entwistle et al (2003), M.W. Calnan, E. Sanford (2004), Е.И. Тишук (2004) и многие другие.

Наряду с удовлетворенностью пациентов, при оценке качества медицинской помощи изучается и мнение медицинских работников. Так, Ю.В. Михайлова (1995) сообщает, что в 1990 году

27% медицинских работников и 90% руководителей здравоохранения были недовольны качеством медицинской помощи, которую они оказывали населению. В 1995 году, согласно тому же автору, 78% медицинских работников считали, что они не могут обеспечить качественную медицинскую помощь [9].

Вместе с тем, анализ отечественных публикаций показал, что наиболее значимым для повышения качества медицинского обслуживания российские врачи считают улучшение оснащенности ЛПУ современной медицинской техникой.

В результате проведенного в 2003 году на базе Кировской областной клинической больницы (КОКБ) исследования были определены удовлетворенность оказываемой медицинской помощью и ее технической оснащенностью у пациентов и врачей-ординаторов специализированных хирургических отделений.

В анонимном анкетировании участвовало 736 респондентов-пациентов, среди них 97 из отделения абдоминальной хирургии. Из последних 34% составляли лица мужского пола, 66% - женского, в возрасте до 20 лет - 10,3%, от 20 до 30 лет - 9,3%, от 30 до 40 лет - 15,5%, от 40 до 50 лет - 18,6%, от 50 до 60 лет - 15,5%, от 60 до 70 лет - 25,8%, в возрасте 70 лет и старше 5,1%. Жителями города среди пациентов отделения абдоминальной хирургии КОКБ были 39,2%, села - 60,8%, на момент исследования 73,2% респондентов в процессе госпитализации получили оперативное лечение.

Обработка результатов анкетирования показала, что 88,7% респондентов-пациентов отделения абдоминальной хирургии КОКБ удовлетворены качеством оказанной им медицинской помощи, затруднились ответить на данный вопрос - 11,3%. Необходимо отметить, что среди всех 736 опрошенных пациентов специализированных хирургических отделений КОКБ 89,9% удовлетворены полученной ими медицинской помощью, не удовлетворены - 2,7%, затруднились с ответом на данный вопрос - 7,4%.

Уровень оснащения лечебного процесса медицинской техникой и оборудованием считали достаточным 72,2% респондентов-пациентов отделения абдоминальной хирургии КОКБ, затруднились с ответом на данный вопрос 27,8% опрошенных. Среди всех опрошенных уровень оснащения лечебного процесса медицинской техникой и оборудованием считают достаточным 63,5% респондентов-пациентов специализированных хирургических отделений КОКБ, не достаточным - 12,2%, затрудняются ответить на данный вопрос 24,3% опрошенных.

В ходе исследования была также изучена удовлетворенность специализированной хирургической помощью и ее научно-техническим уровнем у врачей-ординаторов отделений абдоминальной хирургии, нейрохирургии, кардиохирургии, сосудистой хирургии, урологии, микрохирургии

глаза, отоларингологического отделения, отделения челюстно-лицевой хирургии и гравитационной хирургии крови. Всего было опрошено 46 врачей-ординаторов указанных отделений. Оказалось, что 87% врачей-респондентов удовлетворены медицинской помощью, оказываемой в их специализированном отделении хирургического профиля, не удовлетворены - 8,7%, затруднились ответить на данный вопрос - 4,3%. В результате исследования также установлено, что удовлетворены научно-техническим уровнем оказываемой в их отделении медицинской помощи 63% врачей-респондентов из специализированных хирургических отделений КОКБ, не удовлетворены 30,4%, затруднились ответить на данный вопрос 6,6%.

Все 7 врачей-ординаторов отделения абдоминальной хирургии КОКБ были удовлетворены качеством оказываемой ими медицинской помощи. Уровень оснащения медицинской техникой и оборудованием лечебного процесса считали достаточным пятеро, двое - нет.

Статистическая обработка полученного материала показала, что между удовлетворенностью пациентов и врачей-ординаторов медицинской помощью и уровнем ее технического оснащения имеется прямая корреляционная зависимость, а большинство рекомендаций по возможности повышения качества медицинского обслуживания связаны с улучшением его технического оснащения.

Таким образом, большинство пациентов и врачей-ординаторов отделения абдоминальной хирургии КОКБ удовлетворены медицинской помощью и техническим оснащением лечебного процесса, а повышение качества медицинского обслуживания участвовавшие в исследовании связывают с дальнейшим улучшением его обеспечения современной медицинской техникой и оборудованием.

#### Список литературы:

1. Абашин Н.Н. Удовлетворенность пациента как показатель качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1998. - №5. - С.31 - 34.
2. Бедный М.С. О социологической службе в здравоохранении // Здравоохранение Рос. Федерации - 1986, - № 1. - С.3-7
3. Боярский А.П., Чернова Т.В. Общественное мнение о состоянии индивидуального здоровья и качестве медицинской помощи // Здравоохранение Рос. Федерации - 1993, - № 7. - С.5-7.
4. Вишняков Н.И. Анкетирование посетителей как метод оперативного контроля качества организации лечебного процесса // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1998. - №1. - С.48-50.
5. Гайдаров Г.М. Контроль качества и эффективности медицинской помощи в клинике медицинского вуза // Проблемы социальной гигиены и история медицины. - 1996. - №3. - С.16-19.



6. Железняк Е.С., Алексеева Л.А., Пенюгина Е.Н., Петрова Н.Г. Современные оценки качества стационарной медицинской помощи по результатам социологического опроса // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1996. - №3. – С.20-22.

7. Короткова А.В. Новая методология улучшения качества медицинской помощи в России // Главврач. – 2003, №2. – С. 46-49.

8. Линденбрaten А.Л. Методические основы и организационные технологии оценки качества и эффективности медицинской помощи: Автореф. дис. ... доктора мед. наук // НИИ СГЭ и УЗ РАМН им. Семашко. - 1994. – С.48

9. Михайлова Ю.В. О некоторых аспектах мониторинга качества медицинской помощи в России. // Проблемы повышения качества медицинской помощи в условиях медицинского страхования. – Хабаровск. – 1995. – С.44-45.

10. Поляков И.В., Ланкин К.А. О маркетинговых технологиях в системе обеспечения качества медицинской помощи // Проблемы социальной гигиены и история медицины. – 1997. - №6. – С.24-26.

11. Татарников М.А., Кулешов Е.А., Семенов В.Ю. Оценка медицинской помощи в условиях эксперимента в учреждениях здравоохранения // Сов. здравоохран. – 1990. - № 12. – С.11-14.

12. Тишук Е.А. Современные проблемы информационного обеспечения управления здравоохранением // Материалы Российского научного форума «МедКомТех 2004». – Москва. 2004. – С.110-116.

13. Blakely T.A., Kennedy B.P., Kawachi I. Socioeconomic inequality in voting participation and self-rated health // Am J Public Health – 2001. №91. P.99-104.

14. Calnan M.W., Sanford E. Public trust in health care: the system or the doctor? // Quality & Safety in Health Care - 2004. №13. P.92-97.

15. Entwistle V.A., Watt I.S. Dissemination information about healthcare effectiveness: a survey of health information services // Quality & Safety in Health Care - 2004. №7. P.124-129.

16. Media P.J., Morgan M., Wolf C.D., Swan A.V. Consumers views of the maternity services: implication for change and quality assurance // Journal of Public Health Medicine – 1991. - №2. – P.120-126.

Summary

## THE SATISFACTION OF PATIENTS AND ATTENDING PHYSICIANS WITH MEDICAL CARE AND THE LEVEL OF TECHNICAL MAINTAINANCE OF ABDOMINAL SURGERY DEPARTMENT OF LARGE-SCALE MULTI-DISCIPLINE HOSPITAL

*I.V. Sheshunov, V.I. Agalakov  
Kirov state medical academy  
Kirov regional clinical hospital*

One of the estimation criteria of the medical care quality is its ability to satisfy the patients' demands. By estimation of medical care quality, along with the patients' satisfaction, the opinion of health employees was also investigated.

In 2003 the investigation of the satisfaction of patients and attending physicians of the specialized surgery departments with the rendered medical aid and with its technical facilities was carried out in the Kirov Regional Clinical Hospital. 736 patients took part in the anonymous questioning 97 persons of which were treated in the department of abdominal surgery. The handling of the questioning data showed that 72,7% of patients-respondents of the department were satisfied with the quality of the rendered medical care and 27,8% were difficult to answer this question. 63,5% of patients-respondents considered the level of technical facilities by their treatment as sufficient, 12,2% - as not sufficient, and for 24,3% it was difficult to answer this question. 7 of attending physicians of the abdominal surgery department were satisfied and 2 of them were not satisfied with the quality of medical care.

There is direct correlation dependence between the satisfaction of patients and attending physicians with the medical aid and level of its technical facilities. Most of recommendations about the improvement of medical care quality are connected with the improvement of its technical facilities.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

### Доцент М.В.Шейнкман РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ИНВАГИНАЦИИ КИШЕЧНИКА

*Институт постдипломного образования  
Кировской государственной медицинской  
академии*

Инвагинация среди всех случаев острой кишечной непроходимости составляет, по данным различных авторов, от 2 до 10%, чаще встречается в детском возрасте. Больные с инвагинацией обычно поступают в стационар на 4 - 5-й день и крайне редко через один - два месяца от начала развития процесса инвагинации.

Представляет интерес наблюдение взрослой больной, у которой развитие инвагинации подвздошной кишки продолжалось в течение 7 месяцев и завершилось выпадением инвагината наружу через задний проход.

Больная Г. 49 лет доставлена машиной скорой медицинской помощи 8.01.01. в отделение колопроктологии с диагнозом: Выпадение прямой кишки. Рак прямой кишки 4 ст. с распадом?

Из анамнеза выяснено, что за полгода до поступления, в мае 2000 года, проходила медосмотр в связи с поступлением на работу, была признана здоровой, весила 82,6 кг. В начале июня 2000 года впервые появились кратковременные боли в животе и частый жидкий стул с примесью крови. 11.06.00 обратилась к врачу и была госпитализирована в инфекционную больницу с подозрением на кишечную инфекцию, где лечилась в течение 3-х недель. Инфекционные заболевания были исключены, однако состояние больной не улучшилось, жидкий стул оставался, похудела на 10 кг. С диагнозом энтероколит была выписана домой. Продолжала работать уборщицей в магазине, жидкий стул до 5 раз в сутки сохранялся, вес снижался. В связи с резкой слабостью, потерей сил 1.12.00 вынуждена была уволиться с работы, т.к. значительно похудела, ослабла и не могла выходить из дома. В середине декабря уже не было сил вставать с кровати, совсем перестала есть, т.к. пропал аппетит, лежала в кровати и, со слов больной, "ждала смерть", считая себя неизлечимо больной, но за медицинской помощью не обращалась.

Утром 08.01.01 из заднего прохода при очередном натуживании выпало большое образование красного цвета, в этот же день поступила в стационар.

При поступлении состояние больной крайне тяжелое, резко истощена, кахектична. Кожные покровы бледные, сухие, тургор кожи снижен. Вес 35 кг, температура 36°. Дыхание везикулярное, ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца глухие, тахикардия до 130 ударов в минуту. Пульс на лучевых

и сонных артериях четко не определялся, А.Д. - 90/80 мм рт ст. Язык сухой, обложен. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Из заднего прохода выстоит образование цилиндрической формы 17 на 7 см. мягкоэластической консистенции. Передняя поверхность его покрыта слизистой оболочкой, сзади - мелкобугристое, грязно-серого цвета в виде язвенной поверхности. В прямую кишку уходит ножка от выпавшего образования толщиной до 2-3 см. При пальцевом исследовании прямой кишки начало ножки не достигается. Анальное отверстие зияет. Тубус ректоскопа введен на 20см., далее в кишке кал желтого цвета. Слизистая бледно-розовая, ножка выпавшего образования красного цвета (Рис. 1).

При поступлении в крови: гемоглобин 67г%, эритроциты 2,35.10.12, лейкоциты 6,6 . 10.9 , П-11, С-56, Э-0, М-4, Л-24. СОЭ 65 мм. в час. Общий белок 37 г/л. Анализ мочи - без особенностей. При ФГС - эрозивно-геморрагический гастрит.

Установлен предварительный диагноз: Выпадение из прямой кишки опухоли толстого кишечника (Рак?), кахексия. Учитывая крайне тяжелое состояние больной, дальнейшее обследование с целью уточнения диагноза не представлялось возможным. Принято решение готовить больную к операции. В течение 3-х суток проводилась инфузионная терапия до 4-х литров в сутки растворов электролитов, глюкозы, полиглюкина, аминокислот. 11.01.01 больная взята в операционную. Выполнена срединная лапаротомия. В брюшной полости выявлено незначительное количество серозного выпота. Петли тонкого кишечника и толстая кишка раздуты газом. Подвздошная кишка инвагинирована в слепую. По ходу толстой кишки, начиная от слепой, в ее просвете определялся напряженный плотный тяж типа струны, который стягивал всю толстую кишку в виде кисета. В области инвагината стенка слепой кишки отёчна.

После пересечения со стороны промежности ножки выпавшего образования толстая кишка сразу расправилась, пальпируемый ранее тяж сократился. Пересеченная ножка сократилась до слепой кишки.

Выполнена резекция илеоцекального угла вместе с инвагинатом. Конец восходящей кишки ушит наглухо, а подвздошная кишка, в виде концевой илеостомы, выведена на брюшную стенку в правой подвздошной области.

Удаленная опухоль размерами 17 x 8 x 7см. на разрезе белесого цвета, неоднородна. Ножка опухоли до 20см. длиной, 2,5см. шириной, исходит из подвздошной кишки.

В послеоперационном периоде продолжена интенсивная трансфузионная терапия, перелито: 1 литр протеина, 1 литр альбумина, растворы глюкозы, электролитов. Состояние больной про-

грессивно улучшалось. Появился аппетит, илеостомы нормально функционировала. Рана зажила первичным заживлением. Больная начала ходить, прибыла в весе до 42 кг.



Рис. 1. Инвагинированный полип, вытавший из прямой кишки

При гистологическом исследовании удаленного образования выявлено полиповидное образование подвздошной кишки, представленное фиброзной тканью без эпителиальной выстилки с выраженным ангиоматозом стромы, крупными кровоизлияниями и очагами некроза. В строме, преимущественно по периферии, определяются воспалительные инфильтраты, представленные лимфоцитами, макрофагами и небольшим количеством нейтрофилов. Поверхность образования с некрозами, участками изъязвления и единичными колониями бактерий.

Данное образование может быть отнесено к воспалительному фиброзному полипу подвздошной кишки.

Через месяц после первой операции, не выписывая больную из стационара, 14.02.01 выполнена восстановительная операция, наложен илеоасцендоанастомоз. Рана зажила первичным заживлением. Состояние больной прогрессивно улучшалось. Прибыла в весе до 54,5 кг, стала активной. В удовлетворительном состоянии выписана домой 6.03.01.

В настоящее время, спустя 4,5 года после операции, пациентка чувствует себя хорошо, продолжает трудиться.

Описанное наблюдение представляет интерес, во-первых, необычайно продолжительным (7 месяцев!) развитием инвагинации, что привело больную в крайне тяжёлое состояние, близкое к инкурабельному, во-вторых, довольно атипичной клинической картиной и, в-третьих, тем, что причиной инвагинации явился гигантских размеров фиброзный полип подвздошной кишки.

В доступной нам литературе описания подобных состояний обнаружить не удалось.

#### Summary

### RARE CASE OF IVAGINATION OF ILIUM INTO THE CAECUM

*M. V. Sheinkman*

*Kirov State Medical Academy*

There was presented the case of 49-year female patient who was hospitalized with the clinic of invagination of a huge fibrous polyp of the ilium into the caecum for 7 months. As the result of the process polyp prolapsed through the rectum and the anus. The patient condition progressively worsened during the previous 7 months. She lost almost 50% of her weight. On admission to the hospital she weighed 35 kg. She recovered due to the two-stage surgery.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Кировская государственная академия является учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник», который издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам, библиотекам медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность журнала 4 раза в год, объем 70 стр.

Журнал предназначен как для научной медицинской общественности, так и для широкого круга читателей: преподавателей медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. «Вятский медицинский вестник» адресован не только профессионалам, но будет интересен и молодым специалистам, только начинающим свой путь в практической или научной медицине. В журнале много места отводится материалам обучающего и справочного характера, публикуются лекции и теоретические обзоры по актуальным проблемам клинической медицины ведущих ученых-специалистов Кировской государственной медицинской академии и других ВУЗов России. На его страницах рассматриваются новые направления развития медицины, эффективные методы диагностики и лечения широкого круга заболеваний у детей и взрослых. Журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, по гигиене, по вопросам этики, духовности, а также по истории медицины Волго-Вятского региона.

**Авторам, желающим опубликовать свои материалы в нашем журнале, рекомендуем принять во внимание следующие сведения:**

1. Редакция журнала ставит в известность своих авторов, что статьи, представляемые в «Вятский медицинский вестник», должны соответствовать «Единым требованиям к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»\*. Статьи, не отвечающие «Единым требованиям ...», по правилам нашего журнала не принимаются к печати.

2. Рукопись, поступающая в журнал, должна иметь визу и печать учреждения, в котором выполнена работа, и экспертное заключение о возможности опубликования. В случае, если статья написана единственным автором, и он является соискателем, аспирантом или сотрудником без ученой степени, то необходима виза от научного руководителя или заведующего кафедрой. С первого номера 2005 года публикации в журнале платные (1000 знаков – 25 рублей). Всем авторам надлежит подписать статью, расшифровав Ф.И.О., одному из них следует указать контактные телефоны и электронный адрес для переписки.

3. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

4. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете с распечаткой на бумажном носителе, оформленной согласно п.п. 2 и 4-6.

5. Авторам просим придерживаться следующих правил:

а) на дискете запишите только конечную версию рукописи, согласно требованиям п.п. 5 и 6;

б) приложите распечатанную версию, записанную на дискете с печатью и визой учреждения, подписанную всеми авторами, руководителями, как сказано в п. 2;

в) все разделы статьи тщательно выверите;

г) дайте файлу понятное название (по фамилии автора), укажите на наклейке дискеты название файла;

д) рукопись печатайте через 1 интервал во всем тексте, включая титульную страницу, резюме, текст, список литературы, таблицы и подписи к рисункам. Нумерация страниц последовательная, начиная с титульной, в верхнем правом углу каждой страницы. Для печати используйте текстовый редактор WinWord, шрифт Times New Roman, размером 14;

е) заголовок статьи оформляйте следующим образом:

- укажите фамилию, инициалы каждого автора;

- название статьи;

- название учреждения, где выполнялась работа;

6. Текст должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций – 15 страниц, оригинальных



– 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы. После списка литературы обязательно резюме на русском и английском языках размером 150-200 знаков.

\* - см. International committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. - 1997. - vol. 126. - P. 36-47. или Международный журнал медицинской практики. - 1997. - №5. - С. 53-64. За уточнением можно обращаться в научную часть КГМА.

**Рукописи направляйте по адресу: 610000, г. Киров, ул. К. Маркса, 112,  
Кировская государственная медицинская академия, Редакция журнала "Вятский медицинский вестник", к. 722, ответственному секретарю Мазиной Н.К.**

На страницах журнала предполагается размещение рекламы о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, сведения о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем Вас к публикации перечисленной информации на страницах нашего журнала в виде статьи, доклада или рекламы.

**Тарифы на размещение рекламного материала**

| Площадь на полосе          | Черно-белая печать, руб    |
|----------------------------|----------------------------|
| <b>1/1 210*280 мм (A4)</b> | <b>2500</b>                |
| <b>1/2</b>                 | <b>2000</b>                |
| <b>1/4</b>                 | <b>1000</b>                |
| <b>1/8</b>                 | <b>500</b>                 |
| <b>1/16</b>                | <b>250</b>                 |
| <b>Текстовая реклама</b>   | <b>50 руб. за 1 кв.см.</b> |

Мнение редакции и авторов может не совпадать