

## СОДЕРЖАНИЕ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Ю.В. Попыванова, О.Г. Сизова ИММУНОМОДУЛЯТОР ИМУНОФАН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ .....	3
Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.А. Беляков, В.Н. Жуков СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМОТЕРОЛА И БЕРОДУАЛА ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ .....	8
Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев, В.Н. Жуков СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СУСПЕНЗИИ БУДЕСОНИДА ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР И СИСТЕМОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	15

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова, М.В. Попонин, Т.В. Глушкова, И.А. Яковлева, Т.Ю. Казаринова ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ .....	22
Н.К. Мазина, И.В. Шешунов, М.О. Колпащиков, С.А. Садакова РАЗРАБОТКА СИСТЕМОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ .....	25
А.К. Мартусевич, Н.Ф. Камакин, Ж.Г. Симонова МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В ВЫСЫХАЮЩИХ КАПЛЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ .....	32
Т.А. Першина, А.П. Спицин ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....	39

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

В.А. Головин ЗАРУБЕЖНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ САЙТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ .....	44
Е.А. Жукова, М.А. Попова, Е.Г. Шушканова ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОТЫ БЛИЖНЕГО И ДАЛЬНЕГО ЗРЕНИЯ У ШКОЛЬНИКОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВЫХ ЧЕТЫРЕХ ЛЕТ ОБУЧЕНИЯ .....	47
Е.А. Жукова, Е.Г. Шушканова, И.С. Емельянов, М.А. Попова ВОСПРИЯТИЕ РАЗМЕРА ЗРИТЕЛЬНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ШКОЛЬНИКАМИ С РАЗЛИЧНОЙ ОСТРОТОЙ ЗРЕНИЯ .....	51
М.П. Разин, Н.К. Сухих АЦИОБЕЗОАР КАК РЕДКАЯ ПРИЧИНА ОБТУРАЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ .....	56

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов

КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ НОРМАТИВОВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И  
ЕДИНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ,  
КОМПЛЕКСНОМ, СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ..... 57

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.Н. Шевнин, О.Л. Игнатова

ЭНТАЛЬПИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ  
ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ..... 62

# КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.61-002.3-053.5-085:615.37

Я.Ю. Иллек, А.В. Галанина, Ю.В. Попыванова,  
О.Г. Сизова

## ИММУНОМОДУЛЯТОР ИМУНОФАН В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Y.Y. Illek, A.V. Galanina, Y.V. Popyvanova,  
O.G. Sizova

## IMMUNOMODULATOR IMUNOFAN IN COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH CHRONICAL PYELONEPHRITIS

*Кафедра педиатрии Кировской  
государственной медицинской академии*

Включение имунофана в комплексное лечение детей с хроническим пиелонефритом приводит к нормализации показателей системного иммунитета и значительно увеличивает продолжительность клинико-лабораторной ремиссии.

**Ключевые слова:** дети, хронический пиелонефрит, имунофан, иммунологическая реактивность, ремиссия.

Imunofan inclusion in the complex treatment of children with chronical pyelonephritis normalizes immune system and increases the duration of the clinical and laboratory remission.

**Key words:** children, chronical pyelonephritis, imunofan, immunological reactivity, remission.

В развитии пиелонефрита важное значение придается вирулентной и массивной инфекции, способной преодолеть порог сопротивляемости организма и нарушению микроциркуляции в почках. У детей, больных пиелонефритом, отмечаются иммунные нарушения и иммунопатологические реакции [3], оказывающие большое влияние на течение и прогноз заболевания, что необходимо учитывать при разработке плана комплексного лечения пациентов. В литературе представлены данные [1, 2, 3, 4, 6], указывающие на эффективность комплексного лечения с включением иммуностимулирующих и иммуномодулирующих препаратов у взрослых лиц и детей с обструктивным и необструктивным пиелонефритом. Однако остается неисследованным влияние иммуномодулятора нового поколения имунофана, обладающего противовоспалительным, иммунокорригирующим, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями [5], на состояние иммунологической реактивности и течение процесса у детей с необструктивным хроническим пиелонефритом. В этой связи мы поставили перед собой цель сравнить эффективность комплексной общепринятой терапии и комплексного лечения в сочетании с имунофаном у детей, страдающих необструктивным хроническим пиелонефритом.

### Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением в городской и областной детских клинических больницах г. Кирова в период с

2005 по 2010 г. находились 73 девочки в возрасте 8-12 лет с рецидивирующим течением необструктивного хронического пиелонефрита (ХП).

У больных хроническим пиелонефритом изучали данные анамнеза и общеклинические показатели, проводили клинико-лабораторные, рентгенологические и ультразвуковые исследования. Вместе с тем у пациентов в первые 1-2 дня пребывания в стационаре (активная стадия заболевания), за 1-2 дня перед выпиской (стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии) и через 1 месяц после выписки из стационара (стадия полной клинико-лабораторной ремиссии) исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов (Т-л и В-л) в крови (унифицированный метод), CD4- и CD8-лимфоцитов (CD4-л и CD8-л) в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител ЛТ4 и ЛТ8), уровни иммуноглобулинов (Ig) G, A, M в сыворотке крови (метод радиальной иммунодиффузии с моноспецифическими антисыворотками) и концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации в растворе полиэтиленгликоля), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов (с использованием в качестве фагоцитируемого объекта частиц латекса), уровни интерферона-альфа (ИФН- $\alpha$ ), интерлейкина-1бета (ИЛ-1 $\beta$ ) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови (метод иммуоферментного анализа). Результаты исследования показателей иммунитета у больных хроническим пиелонефритом сравнивали с данными, полученными у 183 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области. Катамнестическое наблюдение больных хроническим пиелонефритом осуществлялось в течение года.

Наблюдаемые больные хроническим пиелонефритом были подразделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первой группе больных ХП (43 пациента) назначали комплексное общепринятое лечение: диета с небольшим ограничением белка и поваренной соли в течение 5-7 дней, исключение из рациона острых, соленых и аллергизирующих блюд, питье минеральной воды «Нишне-Ивкинская» в течение 2 недель, дезинтоксикационная терапия в течение 3-5 дней, антибактериальная терапия (амоксиклав или цефалексин в течение 12-14 дней), препараты, ликвидирующие вторичную митохондриальную недостаточность (кудесан, рибофлавин, L-карнитин или димесфон) и растительные адаптогены (настойка элеутерококка или жень-шеня) в течение 1 месяца; после выписки пациентам продолжалось лечение, начатое в стационаре, и проводилась противорецидивная терапия (фурагин в чередовании с нитроксолином (по 2 недели) в течение 6 месяцев, препараты интерферона, поливитамины). Второй группе больных ХП (30 пациентов), наряду с указанным выше комплексным лечением, проводили курсы инъекций имунофана. Первый курс иммуномодулирующей терапии (подкожные инъекции 0,005% раствора имунофана в дозе 0,1 мл на 1 год жизни (не более 1,0 мл), один раз в день, через два дня на третий, всего 5 инъекций) начинали со второго дня пребывания больных в стационаре, второй курс иммуномодулирующей терапии имунофаном проводили через три месяца после выписки пациентов из стационара.

### Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые дети состояли на учете по поводу хронического пиелонефрита у участкового педиатра и нефролога, они неоднократно получали курсы лечения в стационаре и противорецидивную терапию. Общая длительность болезни у пациентов колебалась от 3 до 6 лет, составляя в среднем  $4,3 \pm 0,1$  лет. Почти у четверти наблюдаемых детей с хроническим пиелонефритом (24%) была выявлена наследственная отягощенность по заболеваниям мочевой системы (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь у близких родственников). У большинства пациентов (69%) была установлена связь возникновения пиелонефрита с острой респираторной инфекцией, у 12% пациентов – с циститом, у 10% пациентов – с вульвовагинитом. Рецидивы заболевания возникали у них 3-4 раза в год (в среднем  $3,6 \pm 0,1$

рецидива в течение года) и были связаны, как правило, с острой респираторной инфекцией.

При поступлении в стационар у пациентов отмечались клинические проявления и сдвиги лабораторных показателей, свойственные II-III степени активности пиелонефрита. При проведении ультразвукового исследования и экскреторной урографии у пациентов были выявлены изменения, характерные для хронического пиелонефритического процесса, а при исследовании биохимических показателей были получены результаты, свидетельствующие о сохранной функции почек. При посевах мочи у большинства больных хроническим пиелонефритом выделялась кишечная палочка, у остальных больных – энтерококк, стафилококк, микробная ассоциация кишечной палочки и стафилококка (рис. 1).

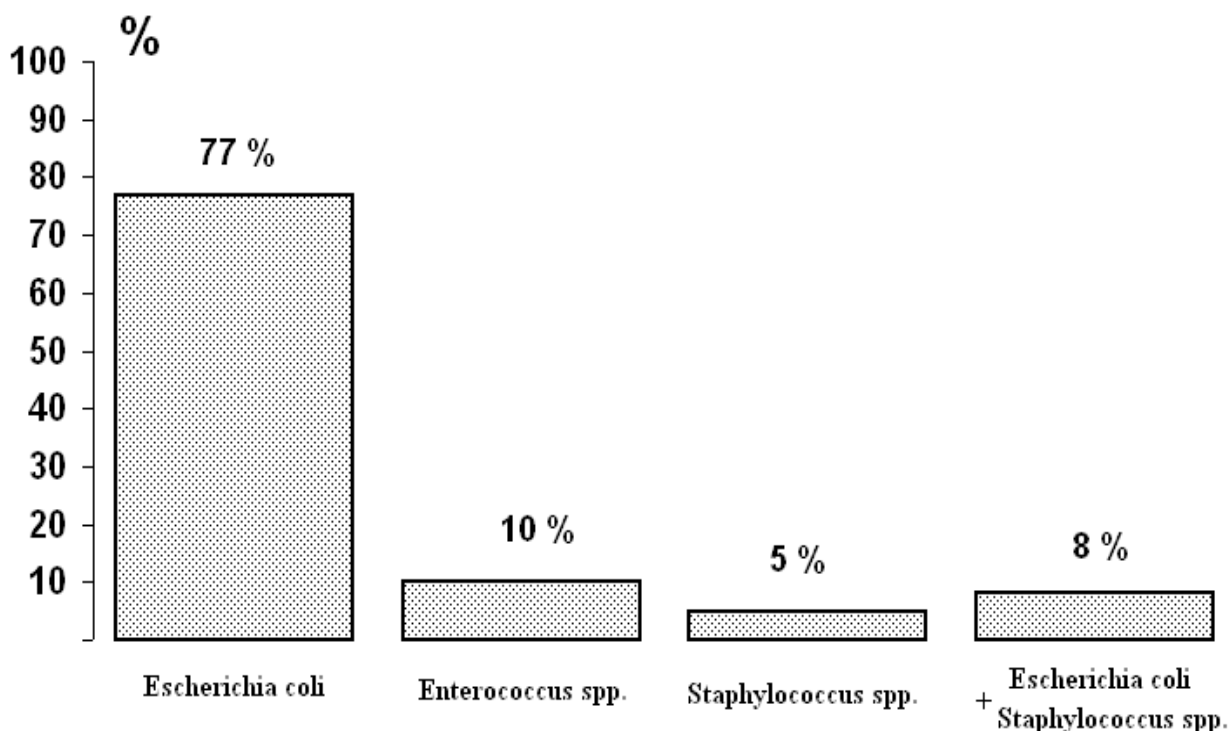


Рис. 1. Результаты посевов мочи у больных ХП

Проведенные исследования позволили установить, что у общей группы детей с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания регистрировались выраженные изменения параметров иммунологической реактивности. Сдвиги показателей клеточного звена иммунитета у пациентов проявлялись в уменьшении относительного количества Т-л при увеличении абсолютного количества этих клеток, уменьшении относительного количества CD4-л в крови, а сдвиги показателей гуморального звена иммунитета – в уменьшении относительного и абсолютного количества В-л в крови, снижении уровня IgG и повышении уровня IgM, повышении концентрации ЦИК в сыворотке крови. Вместе с тем у детей с хроническим пиелонефритом в активной стадии заболевания отмечались признаки снижения неспецифической антибактериальной резистентности (значительное снижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста) и противовирусной резистентности (значительное снижение уровня ИФН-α в сыворотке крови) на фоне резко выраженного повышения уровней провос-

палительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α) в сыворотке крови.

Исследования показали, что у первой и второй групп больных хроническим пиелонефритом в стадиях частичной и полной клинико-лабораторной ремиссии констатировались неоднозначные сдвиги параметров системного иммунитета. Кроме того, у первой и второй групп больных хроническим пиелонефритом наблюдалась неодинаковая продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии.

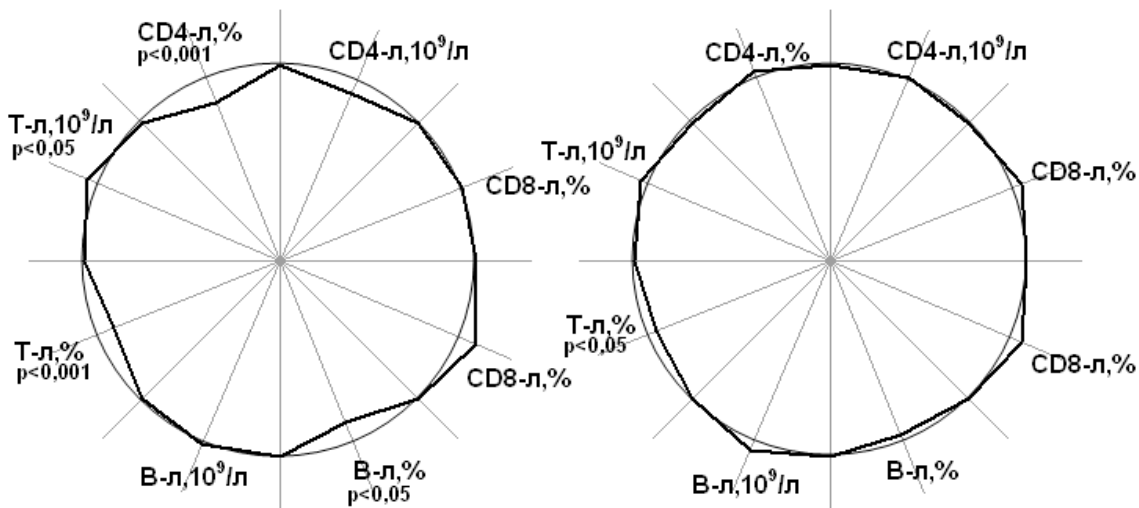
Изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рис. 2 и 3), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии проявлялись в уменьшении относительного количества Т-л при увеличении абсолютного количества этих клеток, уменьшении относительного количества CD4-л в крови, уменьшении относительного и абсолютного количества В-л в крови, снижении уровня IgG и повышении уровня IgM,

повышении концентрации ЦИК в сыворотке крови. В то же время у второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммунофаном (рис. 2 и 3), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатировалось только небольшое уменьшение относительного количества Т-л в крови и снижение уровня IgG в сыворотке крови при отсутствии достоверных сдвигов других показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

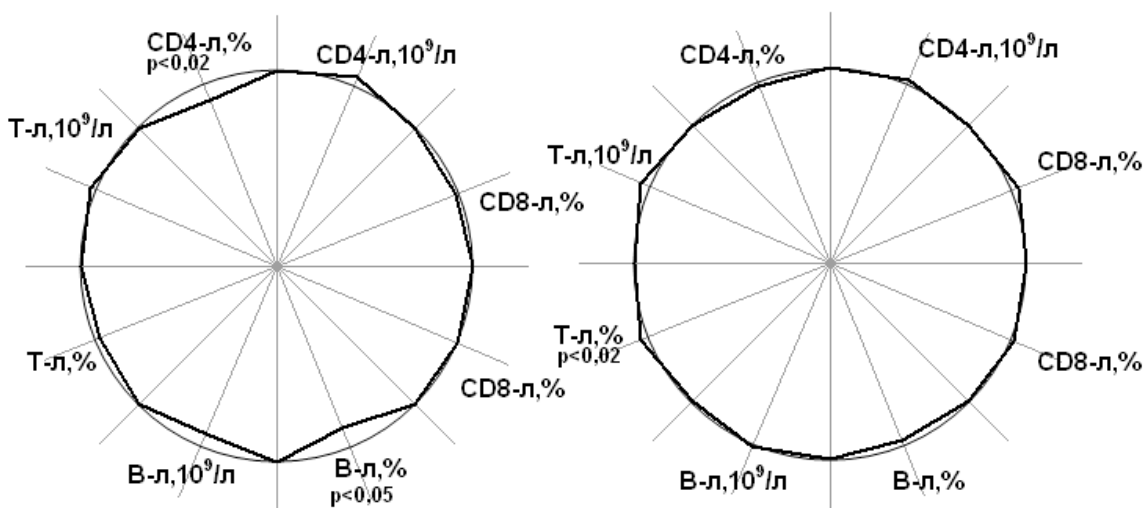
В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию

(рис. 2 и 3), обнаруживалось достоверное уменьшение относительного количества CD4-л и В-л в крови, снижение уровня IgG и повышение концентрации ЦИК в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией иммунофаном (рис. 2 и 3), в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии отмечалось увеличение относительного количества Т-л в крови и повышение уровня IgG в сыворотке крови; другие показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов второй группы существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей.

### стадия частичной клинико-лабораторной ремиссии



### стадия полной клинико-лабораторной ремиссии



получавшие  
общепринятую терапию

получавшие лечение  
с иммунофаном

Рисунок 2. Популяции и субпопуляции лимфоцитов в крови у первой и второй групп больных ХП

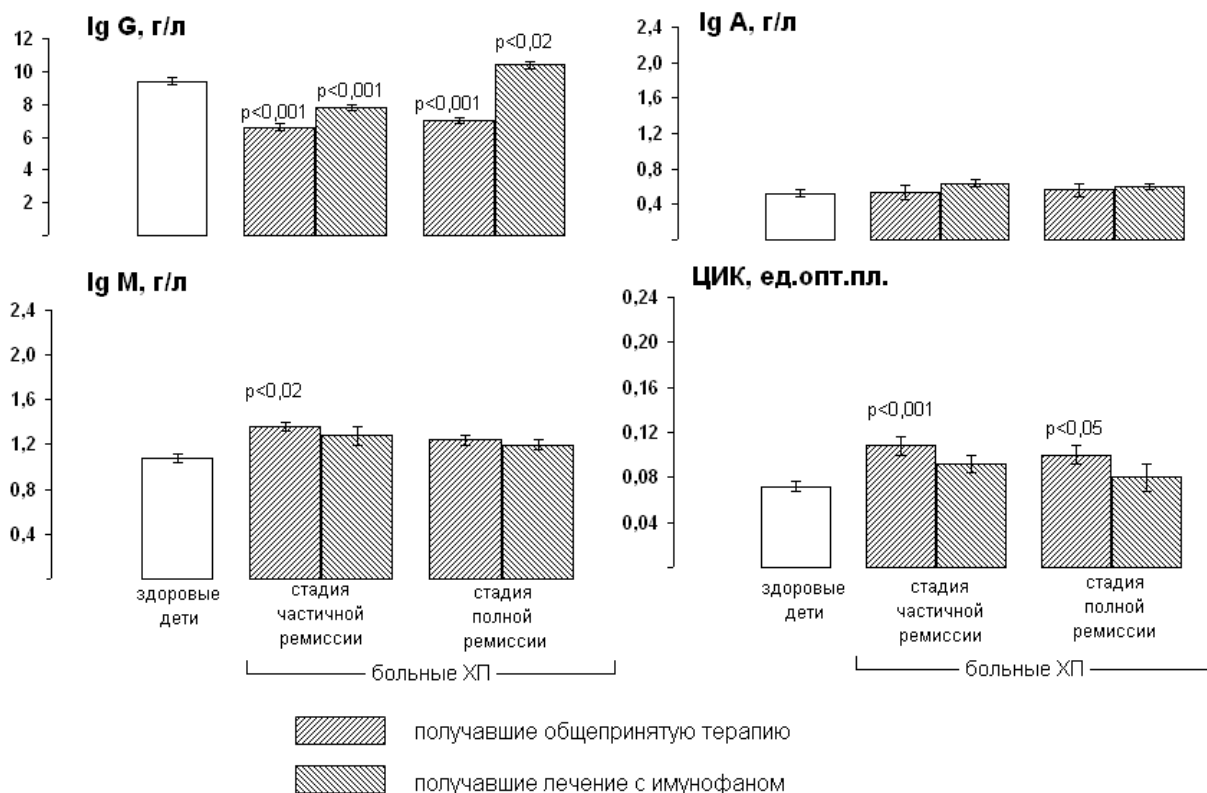


Рис. 3. Уровни IgG, IgA, IgM и концентрация ЦИК в сыворотке крови у первой и второй групп больных ХП

Сдвиги показателей неспецифической антибактериальной и противовирусной резистентности у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рис. 4 и 5), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии нашли отражение в выраженном снижении значений ФАН, ФИ и НСТ-теста, уровня ИФН-α в сыворотке крови; наряду в этом у пациентов первой группы в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатировалось резко выраженное повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α)

в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией иммунофаном (рис. 4 и 5), в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии показатели ФАН, ФИ и НСТ-теста и уровень ИФН-α в сыворотке крови существенно не отличались от этих параметров у практически здоровых детей, а уровни ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови были значительно ниже, чем у пациентов первой группы, получавших комплексную общепринятую терапию.

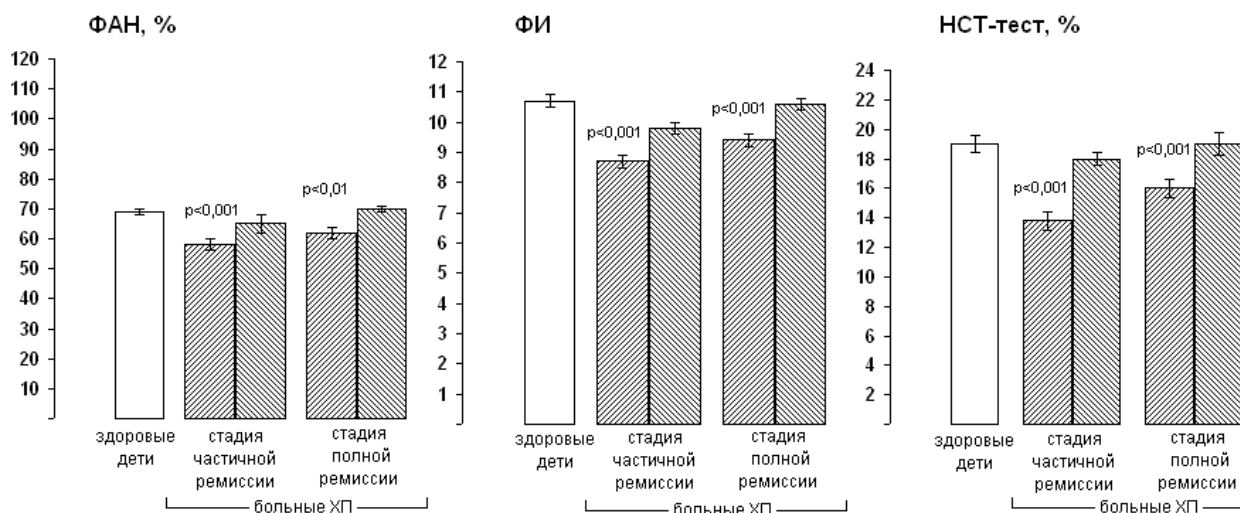


Рис. 4. Показатели ФАН, ФИ и НСТ-теста у первой и второй групп больных ХП

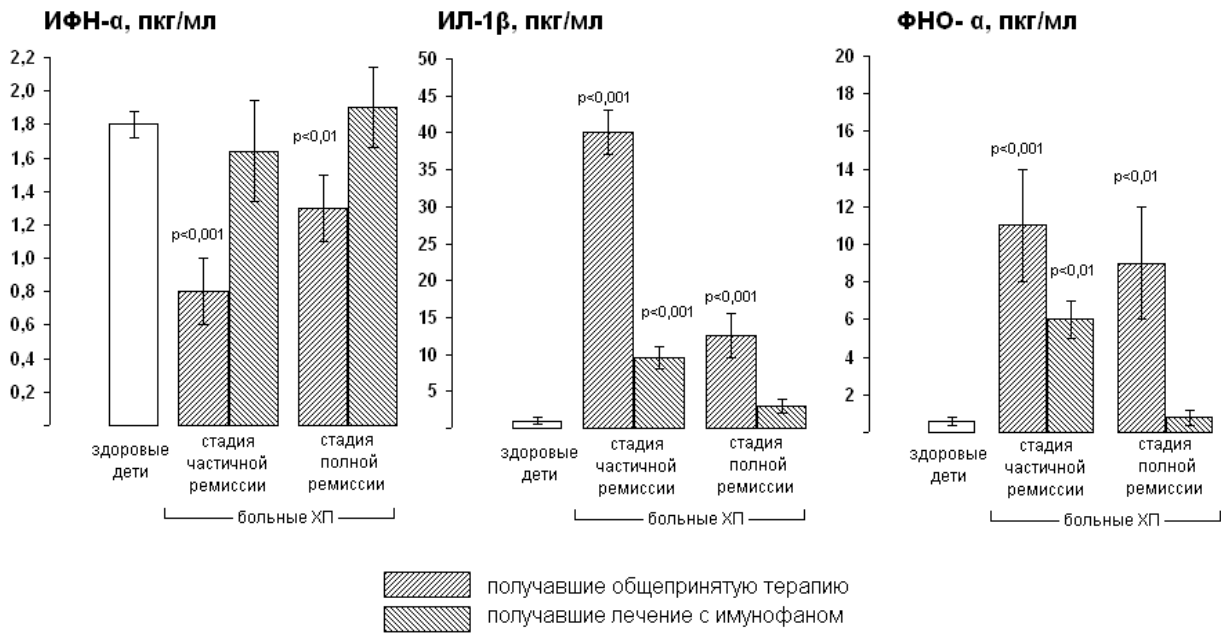


Рис. 5. Уровни ИФН-α, ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови у первой и второй групп больных ХП

В стадии полной клинико-лабораторной ремиссии у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рис. 4 и 5), сохранялось достоверное понижение показателей ФАН, ФИ и НСТ-теста, снижение уровня ИФН-α на фоне значительного повышения уровней ИЛ-1β и ФНО-α в сыворотке крови. У второй группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодулирующей терапией иммунофаном (рис. 4 и 5), в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии показатели фагоцитоза и уровни цитокинов в сыворотке крови существенно не отличались от указанных показателей им-

мунологической реактивности у практически здоровых детей.

Результаты катамнестического наблюдения показали, что у первой группы больных хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию (рис. 6), продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии составляла 3-4 месяца (в среднем  $3,4 \pm 0,1$  месяца). У второй группы больных хроническим пиелонефритом, которым наряду с комплексным общепринятым лечением были проведены два курса инъекций иммунофана (рис. 6), продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии составляла 6-9 месяцев (в среднем  $7,6 \pm 0,4$  месяца).

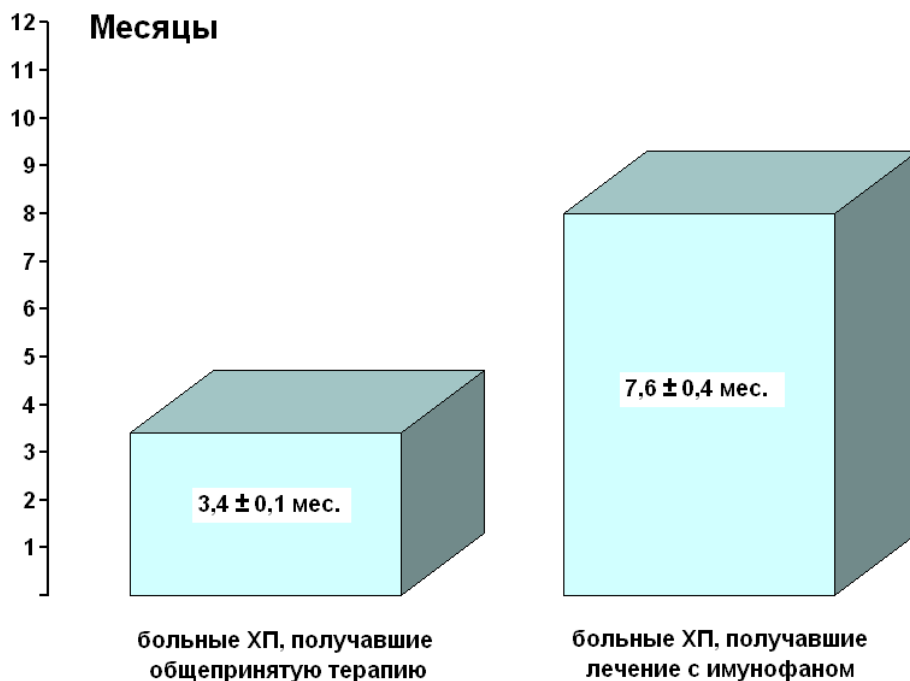


Рис. 6. Продолжительность полной клинико-лабораторной ремиссии у первой и второй групп больных ХП

**Выводы**

1. У группы детей с хроническим пиелонефритом, получавших комплексную общепринятую терапию, в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии выявляются сдвиги показателей системного иммунитета, близкие по своим выраженности и характеру тем, которые регистрировались в активной стадии заболевания. Значительные изменения параметров иммунологической реактивности сохраняются у них и в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии.

2. У группы больных хроническим пиелонефритом, в комплексное лечение которых была включена иммуномодулирующая терапия имунофаном, в стадии частичной клинико-лабораторной ремиссии констатируется выраженная тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, неспецифической резистентности и уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, а в стадии полной клинико-лабораторной ремиссии – нормализация параметров иммунологической реактивности.

3. Включение иммуномодулятора имунофана в комплексное лечение детей с рецидивирующим течением хронического пиелонефрита обеспечивает увеличение продолжительности полной клинико-лабораторной ремиссии более чем в два раза по сравнению с её продолжительностью у пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию.

**Список литературы**

1. Жмуров В.А., Корочкина Ю.В., Ортенберг Э.А., Добровольская М.Д., Жмуров Д.В., Афлетунова В.Н. Иммуномодулирующая терапия и рациональная антибиотикотерапия при инфекции мочевыводящих путей. Аллергология и иммунология, 2008, т. 9, № 3. 312 с.
2. Звягинцева Е.В., Рязанцева Е.В., Кочеткова Т.Е., Рязанцева И.В. Иммуномодулирующая терапия при хроническом калькулёзном пиелонефрите. Сборник научных трудов «Актуальные проблемы управления здоровьем населения». Нижний Новгород, 2009. С. 130–133.
3. Иллек Я.Ю., Разин М.П., Зайцева Г.А., Галанина А.В. Хронический пиелонефрит в детском возрасте. Киров, 2009. 144 с.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Диагностика и лечение пиелонефрита у детей (пособие для врачей). Москва, 2007. 43 с.
5. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г., Тутельян А.В., Доминина В.В. Имунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. Москва, 1998. 198 с.
6. Папаян А.В., Эрман М.В., Аничкова И.В., Столова Э.Н., Соловьёв А.А., Стяжкина И.С., Мунхалова Я.А. Инфекция органов мочевой системы у детей (этиопатогенез, диагностика и лечение): пособие для врачей. Санкт-Петербург, 2001. 55 с.

**Сведения об авторах**

1. **Иллек Ян Юрьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Кировской ГМА, e-mail: yanillek@yandex.ru.
2. **Галанина Алёна Васильевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: alenagalaniina@narod.ru.
3. **Попыванова Юлия Викторовна** – аспирант кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: snake@mail.ru.
4. **Сизова Оксана Григорьевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Кировской ГМА, e-mail: sydsyd@rambler.ru.

Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев,  
В.А. Беляков, В.Н. Жуков

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМОТЕРОЛА И БЕРОДУАЛА ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

E.V. Lyapunova, I.V. Popova, A.N. Tokarev,  
V.A. Belyakov, V.N. Zhukov

## COMPARATIVE EFFICACY OF USING FORMOTEROL AND BERODUAL IN CASE OF AVERAGE RECRUDESCENCE OF BRONCHIAL ALLERGY AMONG CHILDREN

Кировская государственная медицинская  
академия

У 55 детей при среднетяжелом приступе бронхиальной астмы проведено открытое сравнительное исследование терапевтической эффективности формотерола (первая группа, n=28) и беродуала (вторая группа, n=27). Эффективность терапии оценивалась по динамике ведущих клинических симптомов болезни, физикальным данным и показателям функции внешнего дыхания. Установлено, что формотерол обладает сходным по скорости появления бронхолитическим эффектом и более продолжительным, чем у беродуала, что позволяет использовать его для неотложной терапии при среднетяжелом обострении бронхиальной обструкции.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, приступ, эффективность.

The main goal of current research is to investigate comparative efficacy of using formoterol (first group, n=28) and berodual therapy (second group, n=27) in case of average recrudescence of bronchial allergy among children. Therapy efficiency was measured by leading clinical symptoms dynamics, physical and breath function factors. It was found that formoterol has similar broncholytic effect which lasts longer than berodual. It appears to be more appropriate to use formoterol for average recrudescence bronchial allergy treatment among children.

**Keywords:** bronchial allergy, children, recrudescence, efficacy.

Важнейшим направлением в терапии бронхиальной астмы (БА) является бронхолитическая терапия, где центральное место занимают  $\beta_2$ -агонисты. На сегодня известно значительное количество  $\beta_2$ -агонистов, которые отличаются по скорости бронхолитического эффекта, длительности действия, частоте побочных эффектов и способам доставки. Для врачей достаточно остро стоит вопрос правильного выбора того или иного лекарственного препарата при лечении БА, в связи с чем необходимы сравнительные рандомизированные исследования. Современные руководства рекомендуют



использовать  $\beta_2$ -агонисты короткого действия ( $\beta_2$ -КД) у больных с БА в приступный период. При этом указывается на недостаточность исследований, посвященных использованию  $\beta_2$ -агониста длительного действия ( $\beta_2$ -ДД) – формотерола, как препарата сочетающего эффекты быстрого и продолжительного бронхолитического эффекта [1,2,3,4]. Таким образом, вопросы, связанные с эффективностью бронхолитической и противовоспалительной терапии в период обострения БА у детей, диктуют необходимость проведения сравнительного исследования, которое позволит оптимизировать выбор лекарственного препарата с позиции эффективности и безопасности.

Целью работы являлось сравнение эффективности формотерола и беродуала при среднетяжелом обострении БА у детей.

### Материалы и методы

У 55 детей со среднетяжелым обострением БА в рандомизированном открытом сравнительном исследовании в параллельных группах изучена эффективность

формотерола и беродуала. Рандомизация детей осуществлялась по мере поступления в стационар. В ходе рандомизации были сформированы 2 группы детей, сопоставимые по возрасту, полу и соответствующие критериям отбора (табл. 1).

Признаками среднетяжелого обострения БА являлись: одышка с затрудненным выдохом не менее 12 часов, ощущение сдавления, приступообразный кашель, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, свистящее дыхание, физикальные изменения в легких, увеличение частоты дыхания и сердечных сокращений по сравнению с возрастной нормой. Исходные показатели объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ) в отсутствие использования препаратов  $> 60\%$ , от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг салбутамола составлял  $\geq 12\%$ ; суточная бронхолабильность  $\geq 20\%$ . Применение ингаляционного салбутамола в качестве препарата, облегчающего симптомы, не менее 1 раза в сутки. Критерии исключения: обострение БА, требующее применения системных кортикостероидов и/или в/в эуфиллина, сочетанные инфекции (пневмонии, синуситы).

Таблица 1

#### Исходные характеристики пациентов с тяжелым обострением персистирующей бронхиальной астмы

Характеристики	Группы	
	первая	вторая
Количество больных	28	27
Возраст, лет	7,7±1,2	7,9±1,4
Длительность БА, лет	2,5±1,5	2,6±1,8
Соотношение мальчики/девочки, %	68/32	67/33
Число обострений за последний год в среднем в месяц	4,2±1,3	4,4±1,2
$ОФВ_1$ , %	69,0±1,8	65,8±1,9
ФЖЕЛ, %	70,9±1,9	70,1±1,7
ПСВ, %	68,6±2,0	70,4±2,0
СПБ %	72,8±2,1	73,5±1,7
СЛБ %	25,4±4,6	26,9±4,4
Частота дыхания в минуту	27,6±0,6	28,5±0,4
Частота сердечных сокращений в минуту	111,3±3,9	108,6±3,6

У детей с обострением БА при поступлении в стационар, до получения изучаемых медикаментозных средств, а в дальнейшем после их применения через 5, 10, 15, 20, 30, 60 минут, далее через каждые 2 часа, а потом посуточно проводилась пикфлоуметрия и оценивались симптомы: кашель, одышка, дистанционные хрипы и физикальные изменения в легких с расчетом клинического индекса (КИ), который определялся путем суммирования баллов (от 0 до 4 баллов) по каждому из оцениваемых симптомов.

28 детям 1-й группы назначался беродуал через компрессорный небулайзер в возрастной дозировке в течение первого часа, а в дальнейшем через 4-6 часов во время бодрствования. В течение 1 часа оценивалась эффективность бронхолитической терапии. У 4 (14%) детей, у которых не удалось достичь уменьшения выраженности симптомов БА, улучшения общего состояния, прироста показателей пикфлоуметрии  $> 20\%$  была проведена переоцен-

ка степени тяжести приступа и назначены ГКС. Эти дети не включались в группу со среднетяжелым обострением, а наблюдались, как имеющие тяжелое обострение БА.

27 детей 2-й группы получали формотерол в дозе 12 мкг через аэролайзер. В течение часа оценивался эффект от проводимой терапии. У 5 (19%) детей была пересмотрена тяжесть приступа в связи с недостаточной эффективностью бронхолитической терапии. Повторная ингаляция формотерола осуществлялась через 12 часов. У детей допускалось дополнительное использование салбутамола через дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), не более 4 ингаляций в сутки.

По мере улучшения бронхиальной проходимости дети переводились на базисную терапию в среднем на 4,7±0,8 сутки флотиказоном пропионатом через дозированный ингалятор со спейсером в средних (250-500 мкг) или высоких (более 500 мкг) дозах в зависимости от возраста, длительности течения и тяжести БА (рис. 1).

**СКРИНИНГ**

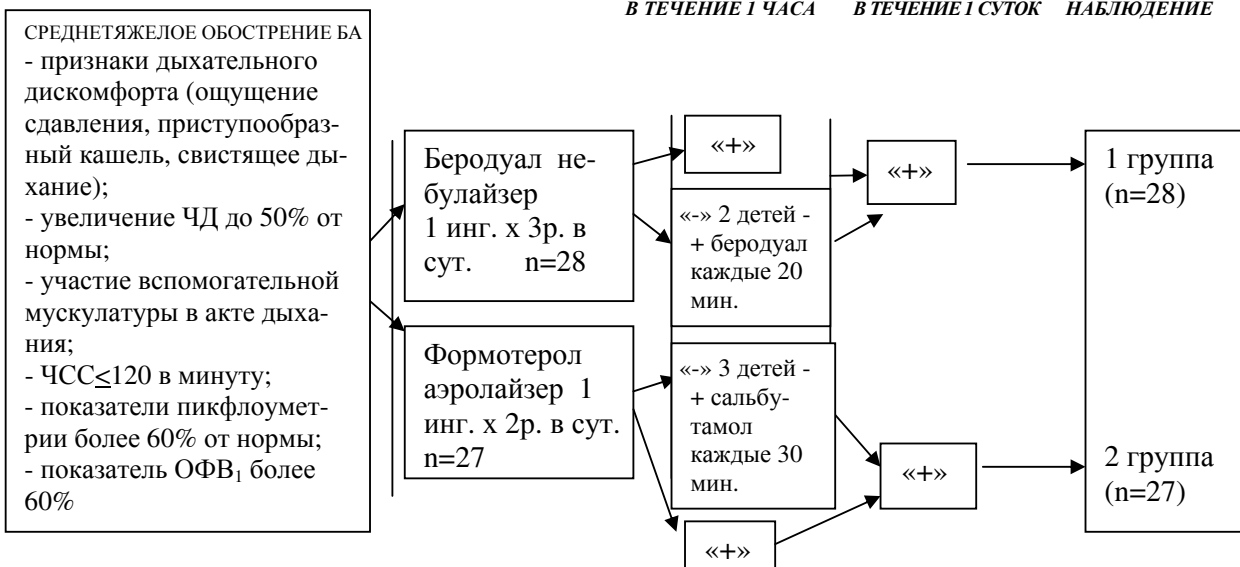


Рис. 1. Дизайн исследования при лечении среднетяжелого обострения бронхиальной астмы у детей

Оценку эффективности терапии проводили по динамике ведущих клинических симптомов болезни (кашель, одышка), физикальным данным (наличие хрипов в легких) и показателей функции внешнего дыхания (ФВД): форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ),  $ОФВ_1$ , пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время приступа БА и через 7 дней после лечения. Проводили мониторинг пикфлоуметрии с оценкой показателей среднесуточной бронхопроходимости (СПБ) и суточной лабильности бронхов (СЛБ).

Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных. Оценку показателей проводили с применением парного критерия Стьюдента, методом прямых (при сравнении результатов до и после лечения) и непрямых разностей (при сравнении групп). Нормальность распределения в группах анализирова-

лась методом Пирсона. По показателям спирометрии было проведено построение линий тренда, которые позволяют графически отображать тенденции данных и прогнозировать их изменения на основе регрессионного анализа.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Наблюдение за детьми в течение 1 часа после ингаляции бронхолитика показало, что только у 2 (7%) детей 1-й группы потребовались повторные ингаляции беродуала через небулайзер каждые 20 минут. Во 2-й группе 3 (11%) детям дополнительно проведены ингаляции салбутамола через ДАИ со спейсером через 30 минут. При дальнейшем наблюдении этих детей в течение часа отмечалось повышение КИ и ПСВ до среднего уровня в группах, что позволило продолжить лечение этих детей с применением беродуала и формотерола (рис. 2).

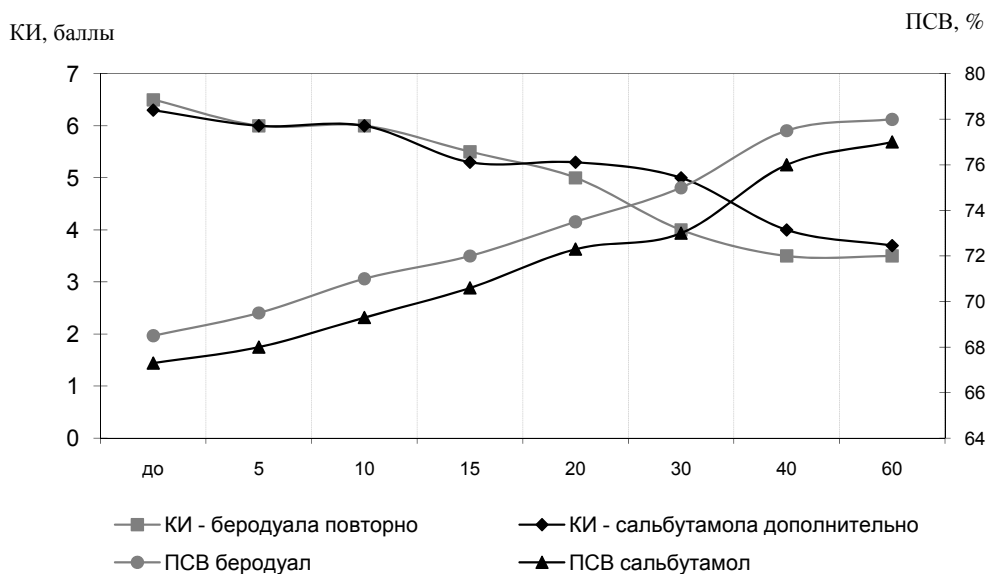


Рис. 2. Изменение клинического индекса и пиковой скорости выдоха у детей на фоне дополнительных ингаляций салбутамола и беродуала

В первые часы наблюдения одышка уменьшалась более быстрыми темпами по сравнению с кашлем и хрипами в легких. У детей 1-й группы после ингаляции беродуала одышка значительно уменьшилась к 10 минуте, по сравнению с детьми 2-й группы ( $p < 0,05$ ). В то же время к 30 минуте состояние было сходным по балльной оценке. Через 1-2 часа после ингаляций, как при назначении беродуала, так и формотерола, количество баллов было сходным у 68% детей обеих групп. Динамика кашля и хрипов в первые

сутки в обеих группах также имела сходный характер.

Для оценки общей динамики симптомов оценивался КИ. В течение первых 10 минут отмечалось достоверно более выраженное уменьшение КИ у детей 1-й группы (с  $5,9 \pm 0,7$  до  $4,2 \pm 0,4$  баллов), по сравнению со 2-й (с  $5,7 \pm 0,8$  до  $4,9 \pm 0,4$  баллов,  $p < 0,05$ ), а через 24 часа наблюдения КИ достоверно уменьшился до  $2,1 \pm 0,4$  баллов в 1-й группе и до  $2,0 \pm 0,4$  во 2-й ( $p < 0,001$ , рис. 3).

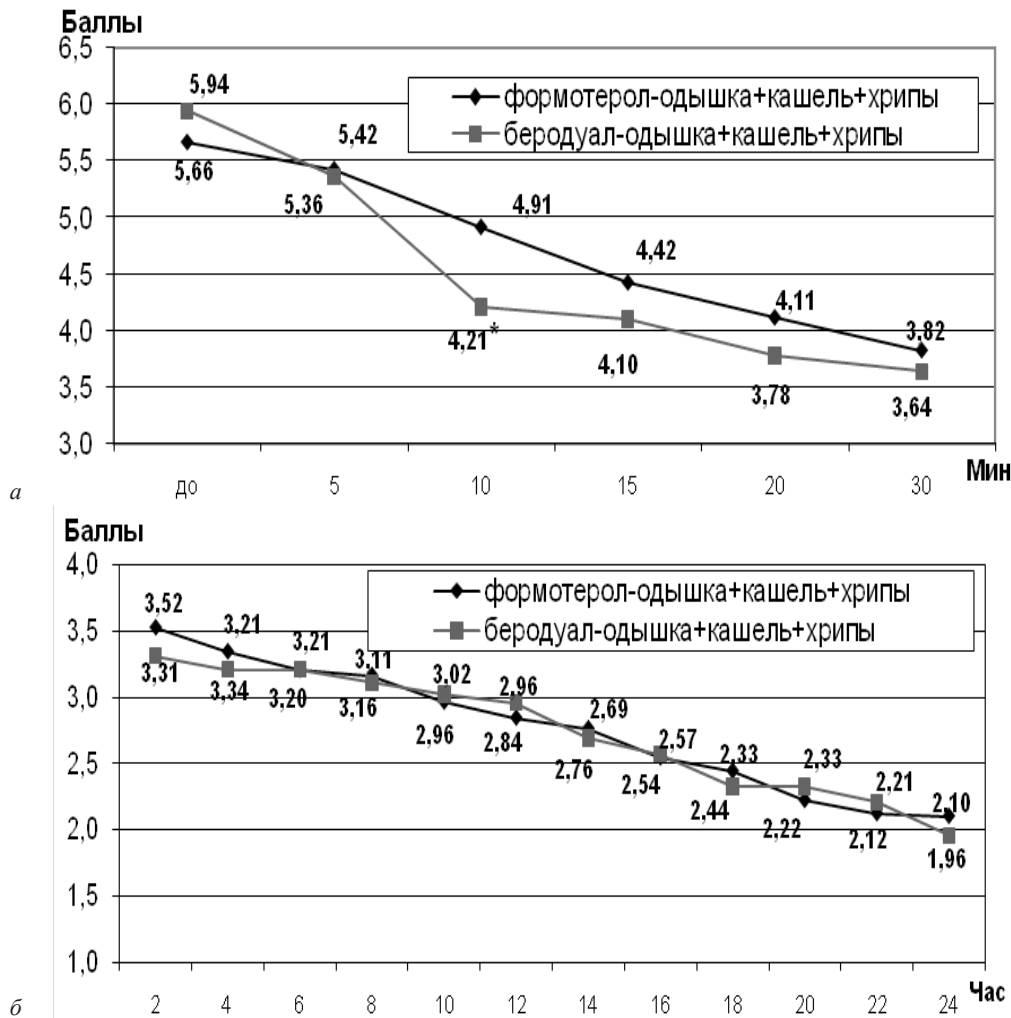


Рис. 3. Динамика клинического индекса у детей, получивших формотерол и беродуал в течение первого часа (а) и первых суток (б).

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами.

К концу первых суток одышка купировалась у 64% детей 1-й и у 66% детей 2-й группы. Сохранялось участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания лишь у 21% детей 1-й и 19% – 2-й группы. У 92% детей сохранялся удлиненный выдох 92%. Исходно тахикардия отмечалась у 86% детей. Через 20 минут после ингаляции бронхолитиков ЧСС возросла с  $111,3 \pm 3,9$  до  $118,6 \pm 4,2$  в 1-й и с  $108,6 \pm 3,6$  до  $116,9 \pm 4,7$  во 2-й группе ( $p > 0,05$ ). Через 1 час после ингаляций отмечалось снижение ЧСС до  $105,1 \pm 3,4$  в 1-й и  $104,6 \pm 4,2$  во 2-й группе. Только у 29% детей в 1-й и 30% 2-й группе к этому времени ЧСС достигала возрастных норм. К концу первых суток у 16 (57%) детей 1-й и 15 (56%)

детей 2-й группы сохранялась тахикардия. На неприятные ощущения в области сердца жаловались 2 (7%) ребенка из 1-й и 1 (4%) из 2-й группы. По данным ЭКГ-исследования выявлено, что ни у одного больного не было достоверно значимых изменений, связанных с применением бронхолитиков (табл. 2).

При мониторинговании ПСВ также уже через 10 минут после ингаляции отмечался достоверный прирост с  $139,4 \pm 4,6$  до  $170,4 \pm 4,5$  л/мин в 1-й и с  $136,9 \pm 5,6$  до  $166,5 \pm 5,8$  л/мин во 2-й группе ( $p < 0,001$ ), а максимальный прирост ПСВ зафиксирован через 30 минут, при этом значения ПСВ составили в 1-й группе  $193,2 \pm 5,0$  и во 2-й  $181,9 \pm 5,8$  л/мин (рис. 4 а).

**Клиническая эффективность терапии больных бронхиальной астмой в первые сутки**

Клинические признаки	Группа	Число больных с сохраняющимися клиническими симптомами в динамике по часам, в %				
		До	1	6	12	24
Одышка	1	100	93	72	64	36
	2	100	93	67	63	33
Тахикардия	1	86	72	64	57	57
	2	85	70	66	59	56
Участие вспомогательной мускулатуры	1	89	61	50	29	21
	2	85	70	48	30	19
Удлиненный выдох	1	100	93	86	75	71
	2	100	96	85	74	66

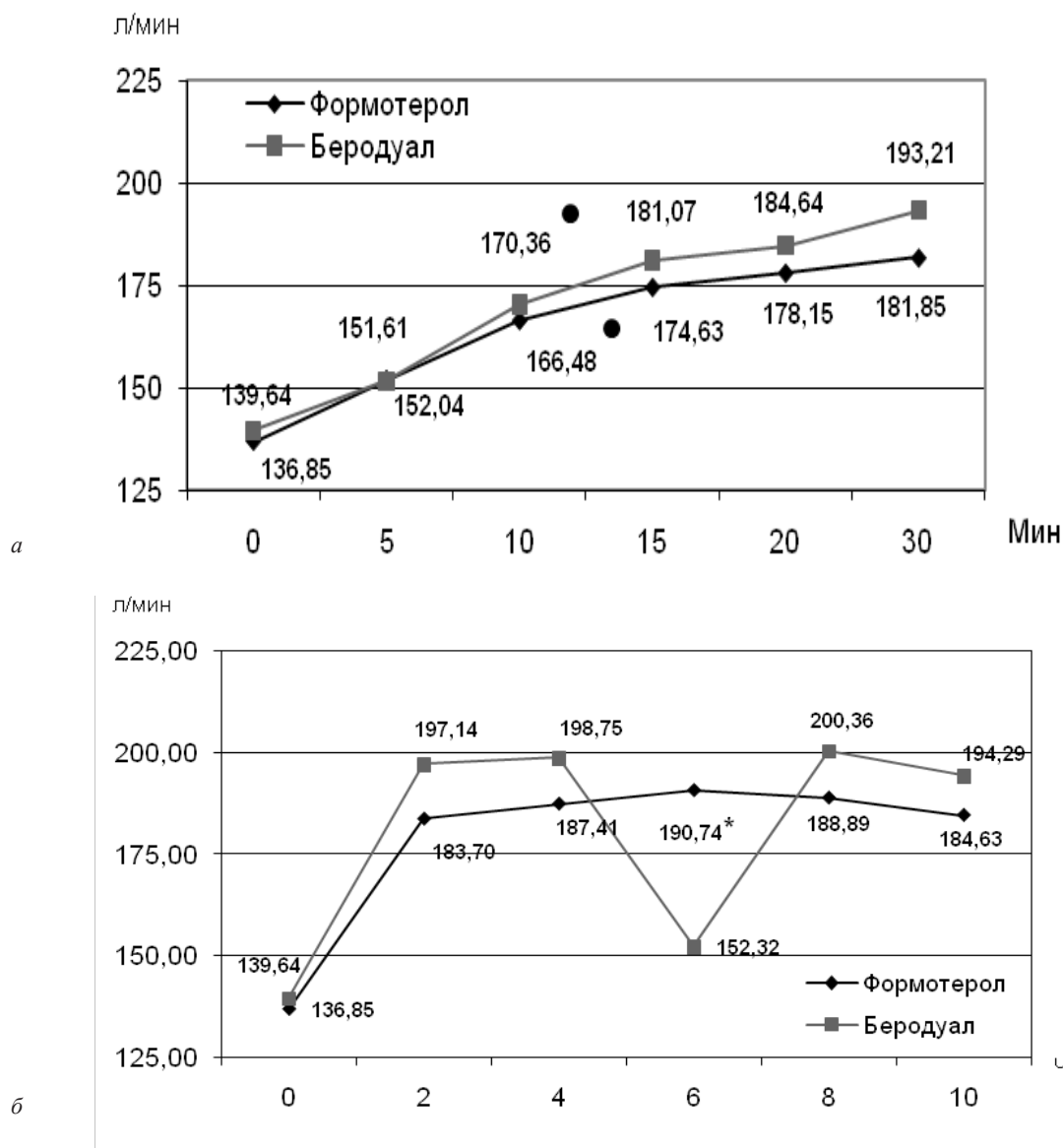


Рис. 4. Динамика пиковой скорости выдоха у детей до и после ингаляции формотерола и беродуала.

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей в группах, • –  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после ингаляции бронхолитика

Уровень увеличения ПСВ носил индивидуальный характер. Через 20 минут после 1-й ингаляции у большинства детей 1-й (64%) и 2-й (59%) групп показатели ПСВ увеличились на 16-40%, у меньшего количества детей (29% и 26% соответственно) ПСВ увеличилась на

41-60%. Только у 1 больного, получавшего формотерол, ПСВ увеличилась на 62,5%. Вместе с тем детям, имевшим наименьшие приросты (до 15%), были назначены дополнительные ингаляции беродуала в 1-й и сальбутамола во 2-й группе (рис. 5).

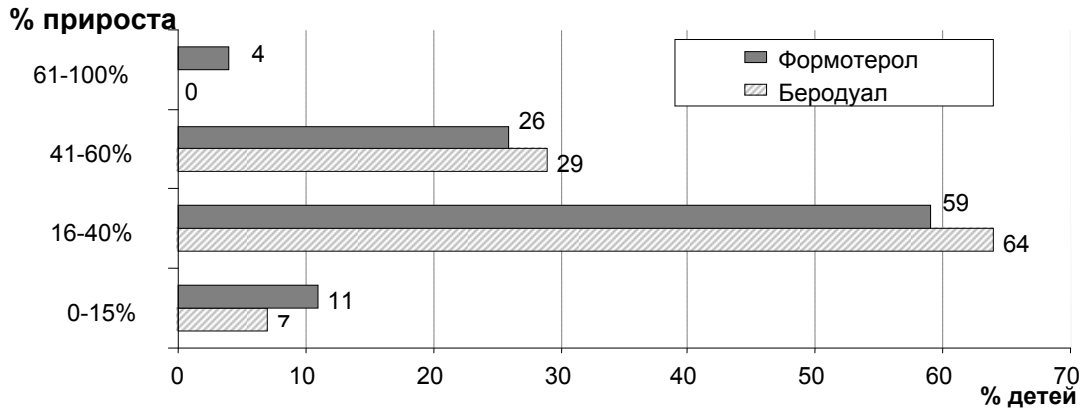


Рис. 5. Бронхолитический эффект формотерола и беродуала при однократной ингаляции

Мониторингирование ПСВ в течение первых суток показало, что в группе детей, получающих беродуал, бронхолитический эффект сохранялся в среднем до  $3,7 \pm 0,3$  часа, с возвращением к исходному значению через 6 часов. У детей, получающих формотерол, бронхолитический эффект сохранялся до  $9,1 \pm 0,7$  часов, после которого хотя и отмечалось некоторое снижение ПСВ, однако он не возвращался к исходным показателям (рис. 4 б).

При анализе симптомов в последующие дни вы-

явлено, что дневные симптомы уменьшались в обеих группах, при этом не было достоверной разницы между ними. КИ дневных симптомов к 10 суткам уменьшился с  $7,41 \pm 0,72$  до  $0,76 \pm 0,32$  в 1-й и с  $7,52 \pm 0,66$  до  $0,80 \pm 0,34$  баллов во 2 группе (рис. 6 а). Вместе с тем, КИ ночных симптомов был достоверно ниже уже на вторые сутки у детей 2-й группы, составляя  $3,84 \pm 0,58$ , а в 1-й –  $5,34 \pm 0,66$  баллов ( $p < 0,05$ ). Значения КИ ночных симптомов достигали сходных значений к 7-8 суткам (рис. 6 б).

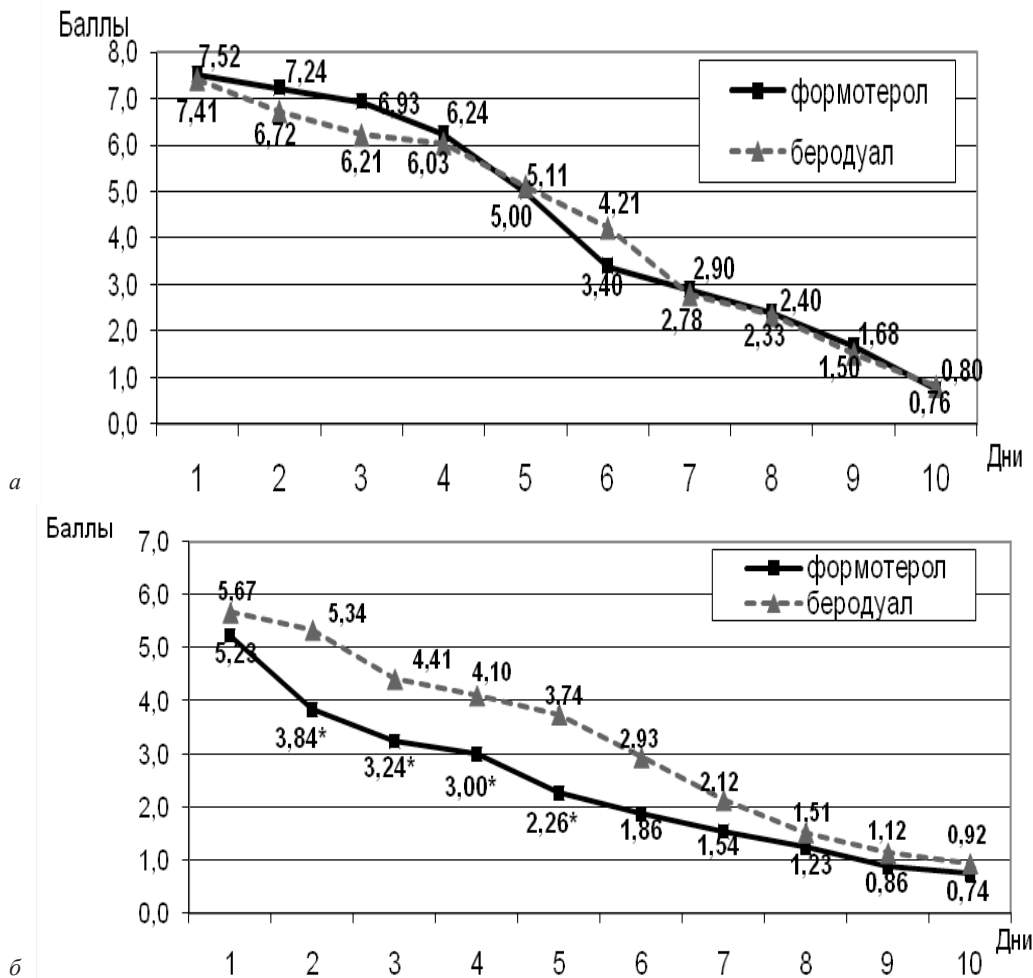


Рис. 6. Динамика клинического индекса дневных (а) и ночных (б) симптомов у детей, получавших в связи обострением формотерол или беродуал (в баллах)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами.

На основании полученных данных можно предположить, что использование формотерола у детей с БА в период обострения даёт определенные преимущества в контроле за ночными симптомами. Изучение динамики клинических проявлений показало, что к 4 суткам в обе-

их группах происходило полное купирование одышки, тахикардии, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, однако сохранялся удлиненный выдох у 10 (36%) детей 1-й и 9 (33%) детей 2-й группы. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

### Распределение больных с бронхиальной астмой по эффективности терапии

Клинические признаки	Группа	Количество больных с сохраняющимися клиническими симптомами, в %					
		До	Сутки				
			1	2	3	4	5
Одышка	1	100	36	7	4	0	0
	2	100	33	7	4	0	0
Тахикардия	1	100	57	18	7	0	0
	2	100	56	15	4	0	0
Участие вспомогательной мускулатуры	1	89	21	4	0	0	0
	2	85	19	7	0	0	0
Удлиненный выдох	1	100	71	50	43	36	28
	2	100	66	56	41	33	26

При анализе показателей пикфлоуметрии установлено, что после обострения при проведении регулярной бронхолитической терапии отмечался ежедневный суточный прирост ПСВ. Выявлено, что на 2 и 3 день утренние значения ПСВ были достоверно выше в группе детей, получавших формотерол.

К 4-5 дню у 92% детей ПСВ достигало возрастной нормы при сохраняющихся временных колебаниях бронхолабильности, в это же время детям назначалась противовоспалительная терапия.

Прирост показателей ФВД был достоверным уже через 24 часа после начала лечения в обеих группах ( $p < 0,001$ ). По данным спирометрии, ОФВ<sub>1</sub> достигал возрастных значений в первые сутки у 1 ребенка 1-й груп-

пы и 2 детей 2-й группы. К 7 дню происходила дальнейшая нормализация спирометрии, при этом нормальный ОФВ<sub>1</sub> (>80%) регистрировалась у 21 (81%) ребенка 1-й и 18 (75%) детей 2-й группы. К 14 дню лишь у 2 детей в 1-й и во 2-й группе сохранялись обструктивные явления (ОФВ<sub>1</sub> менее 80%). В 1-й группе с момента поступления к 14 дню наблюдения показатель ОФВ<sub>1</sub> в среднем увеличился с  $69,0 \pm 1,8\%$  до  $89,7 \pm 1,9\%$ , ФЖЕЛ с  $70,9 \pm 1,9\%$  до  $88,1 \pm 2,1\%$ , ПСВ с  $68,6 \pm 2,0\%$  до  $91,4 \pm 1,9\%$ . Во 2-й группе соответственно ОФВ<sub>1</sub> с  $65,8 \pm 1,9\%$  до  $88,7 \pm 2,2\%$ , ФЖЕЛ с  $70,1 \pm 1,7$  до  $87,7 \pm 2,0\%$ , ПСВ с  $70,4 \pm 2,0\%$  до  $88,3 \pm 2,0\%$ . В течение всего времени наблюдения не было зарегистрировано достоверных различий в показателях ФВД между группами (табл. 4).

Таблица 4

### Показатели функции внешнего дыхания (M±m, в % от должного)

Показатели	До лечения	1 сутки	% прироста	7 сутки	% прироста	14 сутки	% прироста	
ОФВ <sub>1</sub>	1	69,0±1,8	78,3±2,1*	9,1	86,1±2,1	17,1	89,7±1,9	20,7
	2	65,5±1,9	77,1±2,2*	11,3	83,9±2,3	18,1	88,7±2,2	22,9
ФЖЕЛ	1	70,9±1,9	77,5±2,1*	6,6	82,8±2,1	11,9	88,1±2,1	17,2
	2	70,1±1,7	75,3±1,7*	5,2	83,5±1,9	13,4	97,7±2,0	17,6
ПСВ	1	68,6±2,0	76,3±1,9*	7,7	84,9±2,3	16,3	91,4±1,9	22,8
	2	70,4±2,0	75,4±2,0*	5,0	84,1±1,8	13,7	88,3±2,0	17,9

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей до и после.

### Выводы

1. У большинства детей бронхолитическая терапия комбинированным короткодействующим бронхолитиком (беродуал) является высокоэффективной.
2. β<sub>2</sub>-ДД с быстрым началом действия (формотерол) оказывает сходный с беродуалом клинико-функциональный эффект в начале терапии через 30 минут.
3. У детей со среднетяжелым обострением БА после ликвидации острого приступа необходимы повторные ингаляции беродуала - 3 раза в день с интервалом 4-5 часов или формотерола - 2 раза в день с интервалом 9-10 часов с пикфлоуметрическим контролем.
4. Формотерол более эффективно контролирует

ночные симптомы БА, чем беродуал, так как имеет продолжительность действия 8-10 часов.

### Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). /Под. Ред. Чучалина А.Г. М., 2002. 160 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2004. 46 с.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2008. 107 с.

4. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Thorax 2003. № 58. P. 1-92.

#### Сведения об авторах

1. **Ляпунова Елена Вячеславовна** – к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: elenlyapunov@mail.ru.

2. **Попова Ирина Викторовна** – к.м.н., доцент, Кировская ГМА, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: pivkirov@yandex.ru.

3. **Токарев Алексей Николаевич** – к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: tan\_propeda@mail.ru.

4. **Беляков Владимир Александрович** – к.м.н., доцент, Кировская ГМА, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: ivc@kirovgma.ru.

5. **Жуков Владимир Николаевич** – к.м.н., врач-педиатр, 610020, Россия, Кировская область, город Киров, улица Володарского, 60, (8332) 35-81-44, e-mail: vzhukov@list.ru.

УДК 616.248-053.2-08

Е.В. Ляпунова, И.В. Попова, А.Н. Токарев,  
В.Н. Жуков

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СУСПЕНЗИИ БУДЕСониДА ЧЕРЕЗ НЕБУлайЗЕР И СИСТЕМОЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

E.V. Lyapunova, I.V. Popova, A.N. Tokarev, V.N. Zhukov

### COMPARATIVE EFFICACY OF USING BUDESONIDE COARSE DISPERSION THROUGH NEBULISER AND SYSTEMATIC GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN CASE OF RECRUDESCENCE OF BRONCHIAL ALLERGY AMONG CHILDREN

Кировская государственная медицинская  
академия

У 89 детей при тяжелом приступе бронхиальной астмы проведено открытое сравнительное исследование терапевтической эффективности небулизированного пульмикорта (первая группа, n=45) и перорального

преднизолона (вторая группа, n=44). Эффективность терапии оценивалась по динамике ведущих клинических симптомов болезни, физикальным данным и показателям функции внешнего дыхания. У детей, получающих суспензию пульмикорта, купирование симптомов, нормализация показателей функции внешнего дыхания отмечались в меньшие сроки, чем при использовании перорального преднизолона. Таким образом, применение суспензии пульмикорта через небулайзер является более эффективным, чем применение системных глюкокортикостероидов при купировании тяжелого приступа бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, приступ, небулайзер, будесонид.

Present research was developed to investigate comparative efficacy of using budesonide coarse dispersion through nebuliser (first group, n=45) and peroral prednisolone therapy (second group, n=44) in case of recrudescence of bronchial allergy among 89 children. Therapy efficiency was measured by leading clinical symptoms dynamics, physical and breath function factors. Children treated with budesonide coarse dispersion recovered in shorter period of time than those who had peroral prednisolone therapy. Therefore using budesonide coarse dispersion through nebuliser is more reasonable than systematic glucocorticosteroid therapy to treat recrudescence of bronchial allergy.

**Keywords:** bronchial allergy, children, recrudescence, nebuliser, budesonide.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении бронхиальной астмы (БА) у детей, в настоящее время остаются нерешенными многие вопросы терапии БА, постоянно продолжается поиск новых эффективных медикаментозных средств, совершенствуются способы их доставки. Данные об эффективности различных доз, режимов ведения и длительности лечения БА с использованием современных ингаляционных глюкокортикостероидных (ИГКС) и бронхолитических препаратов в основном касаются взрослых больных [1, 2, 3]. При недостаточном эффекте бронхолитиков для купирования приступов БА дополнительно применяются глюкокортикостероиды (ГКС). Традиционно с этой целью назначаются системные ГКС (СГКС). Наряду с хорошей их эффективностью, они обладают такими недостатками, как замедленное действие и риск развития побочных эффектов. Альтернативно СГКС в настоящее время для лечения тяжелого обострения БА появилась возможность использования ИГКС – будесонида через небулайзер. Однако в отдельных исследованиях отсутствует сравнение эффективности ингаляционного и системного путей введения ГКС. Остается актуальной разработка эффективного режима и тактики назначения препаратов у детей для купирования обострения БА с оценкой их эффективности и безопасности [4, 5, 6, 7, 8].

Целью данной работы являлось сравнение эффективности небулизированного ГКС (будесонида) и перорального ГКС (преднизолона) при тяжелом обострении БА у детей.

#### Материалы и методы

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах у 89 детей с тяжелым обострением БА эффективности ИГКС (будесонида) и СГКС (преднизолона). Рандомизация детей осуществлялась по мере поступления в стационар. В ходе рандомизации были сформированы 2 группы детей, сопоставимые по возрасту, полу и соответствующие критериям отбора (таб. 1).

Исходные характеристики пациентов с тяжелым обострением персистирующей бронхиальной астмы

Характеристики	Группы	
	первая	вторая
Количество больных	45	44
Возраст, лет	8,6±1,7	8,4±1,8
Длительность БА, лет	2,8±1,9	2,8±1,8
Соотношение мальчики/девочки, %	62/38	66/34
Число обострений за последний год в среднем в месяц	7,8±0,9	7,6±0,7
ОФВ <sub>1</sub> , %	39,1±2,5	40,5±2,8
ФЖЕЛ, %	40,7±2,6	39,0±2,3
ПСВ	41,3±2,4	41,0±2,6
СПБ %	54,3±3,8	54,1±2,8
СЛБ %	29,4±5,2	28,1±5,9
Частота дыхания в минуту	35,4±3,2	36,1±3,4
Частота сердечных сокращений в минуту	139,5±5,6	138,6±6,4
Тяжесть БА, в % к числу больных:		
среднетяжелая	38	45
тяжелая	62	55

Тяжелое обострение БА характеризовалось вынужденным положением, экспираторной одышкой (более >50% от возрастной нормы), участием вспомогательной мускулатуры, увеличением ЧСС >120 в минуту, выраженным свистящим дыханием или ослаблением проведения дыхания, пикфлоуметрический показатель был менее 60%. Исходные показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) составляли в отсутствие использования препаратов менее 60% от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг салбутамола составлял  $\geq 12\%$ ; суточная бронхолабильность  $\geq 30\%$ . Из исследования исключались пациенты с сочетанной бактериальной инфекцией (пневмонии, синуситы).

Детям 1 группы (n=45) назначался будесонид в виде суспензии через компрессорный небулайзер в дозе 0,5 мг x 2 раза в сутки. Длительность применения будесонида составила 4,5±0,9 дней. Дети 2 группы (n=44) получали преднизолон внутрь однократно, в утренние часы в суточной дозе 0,8-1 мг/кг. В течение 3 дней давалась

полная доза, затем при стабилизации состояния проводилось её уменьшение в течение 2-3 дней. В среднем курс лечения преднизолоном составлял 4,4±1,2 дня.

В качестве бронхолитической терапии больные обеих групп получали беродуал через небулайзер в возрастных дозировках. В течение первого часа ингаляции беродуалом проводились от 1 до 3 раз с интервалом 20 минут, а в дальнейшем через 4-6 часов во время бодрствования. Дети 1 группы получали с первой ингаляцией одновременно будесонид и беродуал. Продолжительность ингаляции составляла 5-10 минут до полного использования раствора. По мере улучшения бронхиальной проходимости больные переводились на базисную терапию флютиказоном пропионатом через дозированный ингалятор со спейсером в средних (250-500 мкг) или высоких (более 500 мкг) дозах. Двум детям из 2 группы в первый час не удалось достичь положительного бронхолитического эффекта и в алгоритм терапии было включено введение внутривенно эуфиллина и преднизолона. Эти больные не включались в общий анализ (рис. 1).

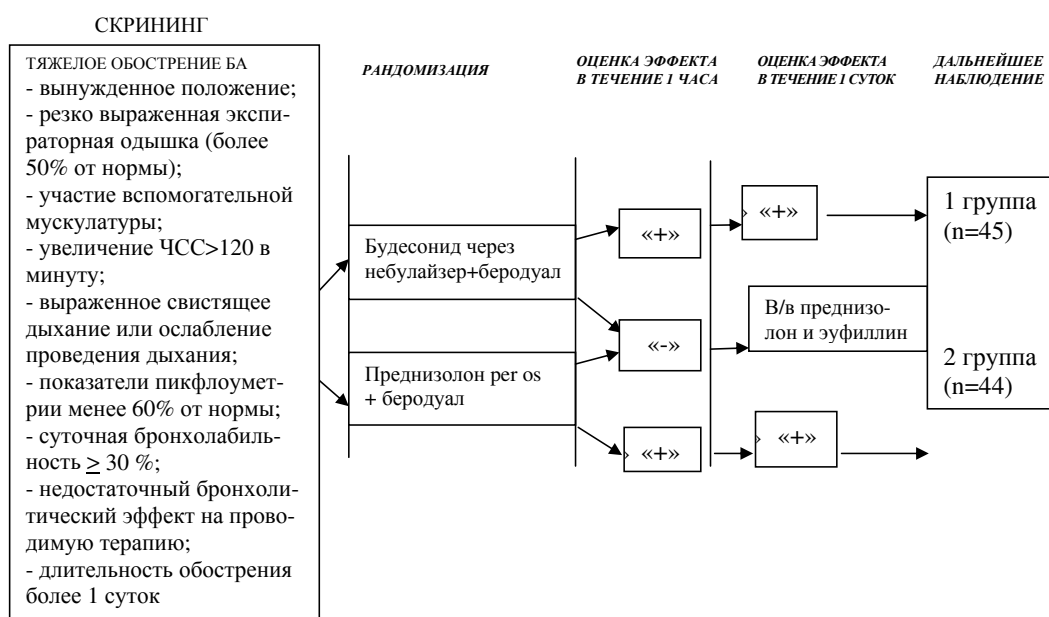


Рис. 1. Дизайн исследования при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы у детей



Оценку эффективности терапии проводили по динамике ведущих клинических симптомов болезни (кашель, одышка), физикальным данным (наличие хрипов в легких) и показателей функции внешнего дыхания (ФВД): форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время приступа БА и через 7 дней после лечения. Проводили мониторинг пикфлоуметрии с оценкой показателей среднесуточной бронхопроходимости (СПБ) и суточной лабильности бронхов (СЛБ).

Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных. Оценку показателей проводили с применением парного критерия Стьюдента, методом прямых (при сравнении результатов до и после лечения) и непрямых разностей (при сравнении групп). Нормальность распределения в группах анализировалась методом Пирсона. По показателям спирометрии было про-

ведено построение линий тренда, которые позволяют графически отображать тенденции данных и прогнозировать их изменения на основе регрессионного анализа. Данные представлены в форме среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка.

### Результаты исследования и их обсуждение

Как в 1 группе, так и во 2 группе отмечалось достоверное снижение клинического индекса (КИ). Уже через 20 минут после первой ингаляции было более выраженное снижение КИ в 1 группе на  $2,9 \pm 0,4$ , во 2 на  $1,3 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ). Наибольшие различия КИ между группами сравнения отмечались через 2 часа. Из 44 детей 2-й группы 28 (64%) потребовались дополнительные ингаляции беродуала в течение первого часа. На протяжении первых суток наблюдения отмечались изменения КИ как в 1, так и во 2 группе, при этом к концу первых суток сохранялись достоверные различия КИ между группами (рис. 2).

### Баллы

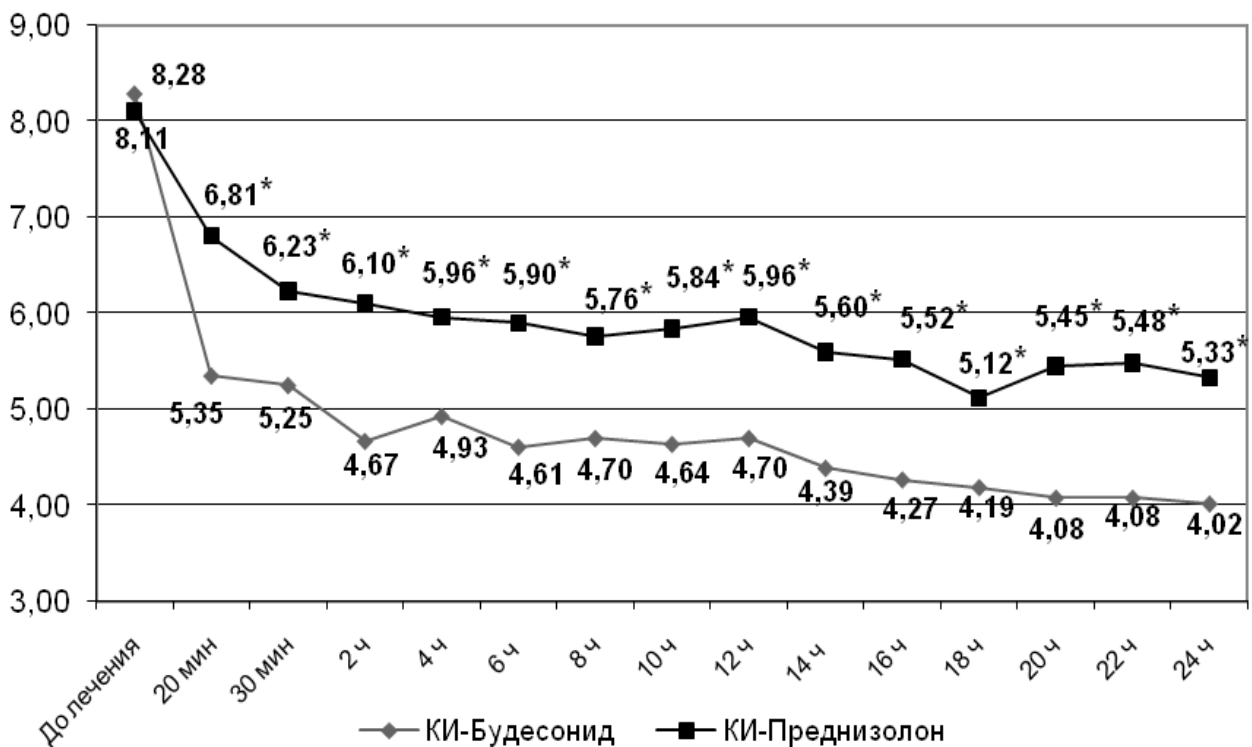


Рис. 2. Клинический индекс в первые сутки у детей, получавших будесонид и преднизолон

Примечание: \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами.

Для оценки скорости наступления и длительности бронхолитического эффекта проводилось мониторирование ПСВ. Достоверный прирост ПСВ отмечался через 10 минут с  $115,3 \pm 5,5$  до  $137,1 \pm 5,6$  л/мин ( $p < 0,05$ ) в 1-й и с  $115,3 \pm 5,4$  до  $136,8 \pm 5,5$  к 20 минуте ( $p < 0,05$ ) во 2-й группе. Максимальные приросты ПСВ в обеих группах отмечались через 30 минут. Так, в 1 группе ПСВ увеличилась по сравнению с исходными значениями на 33,7%, во 2 — на 20,2%. ПСВ увеличивалась в течение суток в 1 и во 2 группе, при этом отмечались достовер-

ные различия при сравнении показателей между ними (рис. 3).

В выраженности дневных симптомов БА установлены достоверные различия между группами, которые сохранялись до 5 суток, при этом КИ составлял в 1-й группе  $3,9 \pm 0,6$ , а во 2-й —  $5,12 \pm 0,8$  баллов (рис. 4 а), также отмечалось снижение проявлений симптомов в ночное время. Ночные симптомы были достоверно менее выражены уже на 2-4 сутки у детей 1 группы и к 4 суткам КИ составлял в 1 группе  $3,8 \pm 0,5$  и во 2 группе —  $5,5 \pm 0,7$  баллов (рис. 4 б).

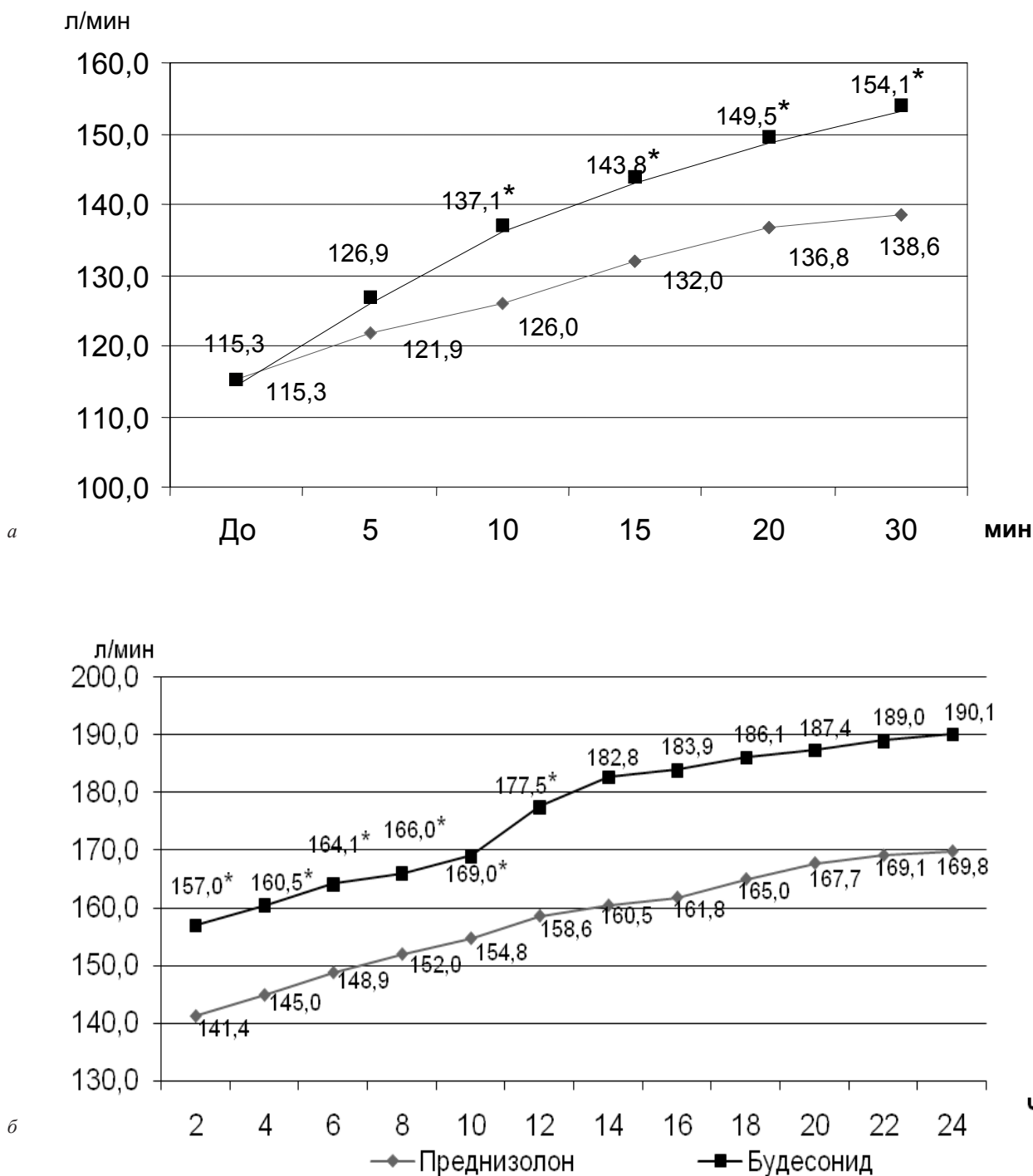


Рис. 3. Динамика пиковой скорости выдоха в первые сутки у детей, получавших в связи с обострением будесонид и преднизолон

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами

Изучение динамики клинических проявлений БА показало, что они купировались у большинства детей к 4 суткам, более длительно сохранялись следующие клинические проявления: удлиненный выдох, тахикардия, вздутие грудной клетки. К 5 суткам всем детям 1 группы удалось полностью купировать одышку, а во 2 группе у 8 (18%) детей она еще сохранялась (табл. 2).

У детей 1 группы показатель СПБ достигал «зеленой» зоны (СПБ > 80%) к 5 дню, у детей 2 группы к 8 дню. Показатель СПБ достигал к 10 дню значений 91,1% у детей 1 группы и 85,2% у детей 2 группы (рис. 5). При достижении ПСВ возрастной нормы детям начиналась проводиться противовоспалительная терапия.

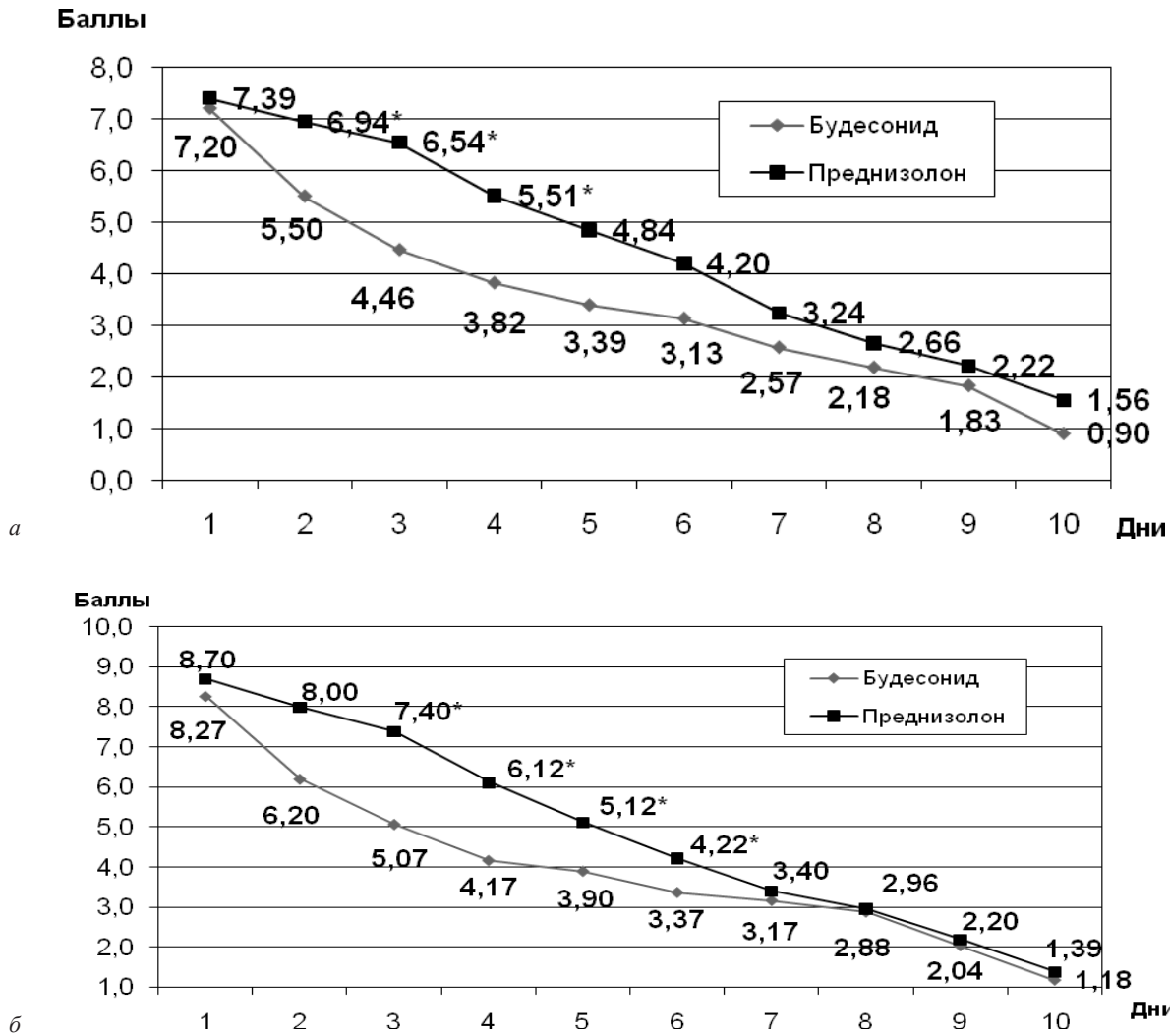


Рис. 4. Динамика клинического индекса дневных (а) и ночных (б) симптомов у детей, получавших в связи обострением будесонид и преднизолон (в баллах).

Примечание: \* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами.

Таблица 2

**Распределение больных с бронхиальной астмой по эффективности терапии**

Клинические признаки	Группы	Количество больных с сохраняющимися клиническими симптомами, в %								
		по часам			по суткам					
		До	6	12	1	2	3	4	5	6
Одышка	1	100	89	80	53	40	20	11	0	0
	2	100	95	91	66	48	27	20	18	9
Тахикардия	1	100	84	78	51	36	16	11	9	4
	2	100	95	91	61	41	23	16	9	9
Участие вспомогательной мускулатуры	1	100	73	47	18	11	9	7	4	0
	2	100	84	80	36	25	9	2	2	0
Удлиненный выдох	1	100	91	84	76	60	29	22	18	9
	2	100	97	93	84	68	39	25	27	16
Ограничение физической активности	1	100	71	47	27	16	7	0	0	0
	2	100	77	59	34	23	18	7	5	0
Ограничение речи	1	93	36	17	4	0	0	0	0	0
	2	93	41	27	14	5	0	0	0	0
Вздутие грудной клетки	1	100	64	49	27	13	2	0	0	0
	2	100	75	64	39	25	9	9	7	5

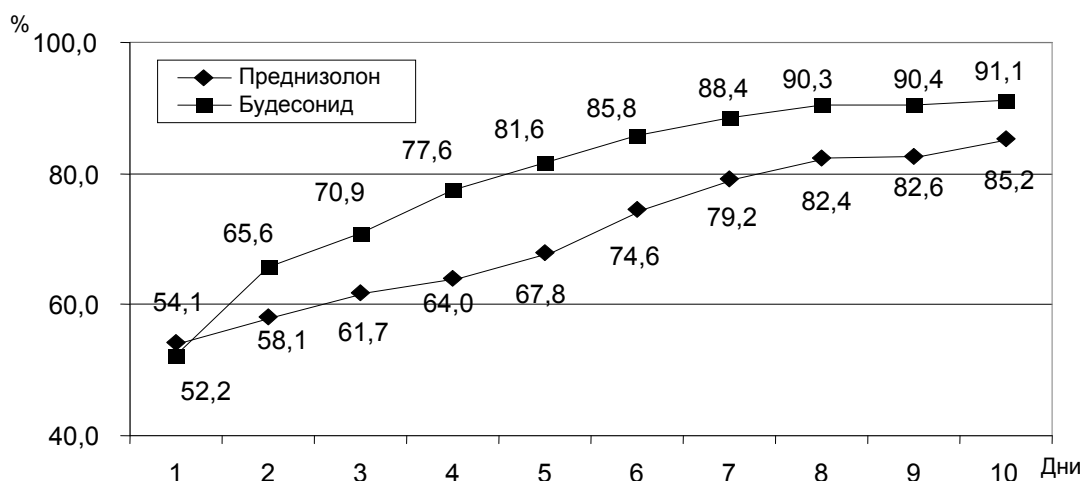


Рис. 5. Среднесуточная проходимость бронхов у детей

По данным спирометрии, приросты показателей ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ были достоверными уже через 24 часа после начала лечения в обеих группах, при этом в 1 группе ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 19,2±2,1%, ПСВ – на 19,0±2,2% (p<0,001), во 2 – на 8,4±1,9% и 11,4±1,8% (p<0,05). К 7 дню происходила дальней-

шая нормализация ФВД. К 14 дню средние значения показателей ФВД достигали возрастной нормы в обеих группах и составляли в 1-й группе ОФВ<sub>1</sub> 91,7±2,3%, ФЖЕЛ – 93,1±2,4%, ПСВ – 91,6±2,3%, во 2-й – 80,7±2,5%, 93,3±2,6%, 83,4±2,6% соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания (M±m, в % от должного)

Показатели		До лечения	1 сутки	% прироста	7 сутки	% прироста	14 сутки	% прироста
ОФВ <sub>1</sub>	1	53,1±2,5	72,3±2,5*	19,2	84,2±2,7*	31,1	91,7±2,3*	38,6
	2	55,5±2,8	63,9±2,6	8,4	75,6±2,7	20,1	80,7±2,5	25,2
ФЖЕЛ	1	74,2±3,6	82,2±3,6	8,0	92,9±2,6	18,7	93,1±2,4	18,9
	2	76,0±3,3	80,7±3,6	4,7	90,6±2,5	14,6	93,3±2,6	17,3
ПСВ	1	55,3±2,4	74,3±2,5*	19,0	84,9±2,5*	29,6	91,6±2,3	36,3
	2	56,8±2,6	68,2±2,6	11,4	77,2±2,3	20,4	83,4±2,6	26,6

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении с показателями 2-й группы.

В ходе лечения у 3 (7%) детей 2 группы были отмечены неприятные ощущения в эпигастральной области, у 1 (2%) ребенка периодические боли в животе. В 1-й группе нежелательных побочных явлений зарегистрировано не было.

Быстрое купирование основных клинических симптомов обострения БА (исчезновение кашля и одышки, хрипов в легких), улучшение функциональных показателей позволили сократить время пребывания в стационаре у детей 1 группы по сравнению с детьми 2 группы.

Таким образом, использование системных и ингаляционных ГКС в комбинации с быстродействующими бронхолитиками является эффективным при лечении тяжелых обострений БА у детей. Применение суспензии будесонида через небулайзер в комплексном лечении тяжелых обострений БА у детей показало более высокую клиническую эффективность и безопасность по сравнению с назначением перорального преднизолона.

### Список литературы

1. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера, 2002. 160 с.
2. Балаболкин И.И. Рациональная фармакотерапия у детей, страдающих бронхиальной аст-

мой // Педиатрическая фармакология. 2003. № 1. С. 61-64.

3. Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Петровский Ф.И. Новый взгляд на проблему детской астмы: течение заболевания, функция легких и роль ранней фармакотерапии // Пульмонология. 2003. № 3. С. 105–109.

4. Серeda В.П., Свистов А.С. Эффективность небулизированного будесонида в терапии обострений бронхиальной астмы: проспективное, контролируемое исследование // Аллергология. 2004. № 2. С. 17–23.

5. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. 2002. № 3. С. 88–92.

6. Передельская О.А. Оценка эффективности и безопасности небулайзерной терапии бронхолитиками и суспензией пульмикорта при лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.

7. Edmonds M.L., Camargo C.A., Pollack C.V. et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review) // The cochrane Library. 2003. Issue 2. ab002308–20021.

8. Hendeles L., Sherman J. Are inhaled corticosteroids effective for acute asthma in children? // J. Pediatr. 2003. № 142. Supl. 3. P. 26–32.

---

**Сведения об авторах**

1. **Ляпунова Елена Вячеславовна** – к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: elenlyapunov@mail.ru.

2. **Попова Ирина Викторовна** – к.м.н., доцент, Кировская ГМА, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город

Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: pivkirov@yandex.ru.

3. **Токарев Алексей Николаевич** – к.м.н., Кировская ГМА, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, 610027, Россия, Кировская область, город Киров, улица К. Маркса, 112, (8332) 67-91-27, e-mail: tan\_propeda@mail.ru.

4. **Жуков Владимир Николаевич** – к.м.н., врач-педиатр, 610020, Россия, Кировская область, город Киров, улица Володарского, 60, (8332) 35-81-44, e-mail: vzhukov@list.ru.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

.34-036.11-022-079.4

А.Л. Бондаренко<sup>1</sup>, О.Н. Любезнова<sup>1</sup>, М.В. Попонин<sup>2</sup>,  
Т.В. Глушкова<sup>2</sup>, И.А. Яковлева<sup>1</sup>, Т.Ю. Казаринова<sup>1</sup>

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

A.L. Bondarenko<sup>1</sup>, O.N. Lyubeznova<sup>1</sup>, M.V. Poponin<sup>2</sup>,  
T.V. Glushkova<sup>2</sup>, I.A. Jakovleva<sup>1</sup>, T.YU. Kazarinova<sup>1</sup>

## DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF ACUTE ENTERIC INFECTIONS

<sup>1</sup> Кировская государственная медицинская  
академия, г. Киров

<sup>2</sup> Кировская инфекционная клиническая  
больница, г. Киров

Целью настоящего исследования был анализ ошибочных диагнозов острых кишечных инфекций в отделении кишечных инфекций Кировской инфекционной клинической больницы. В 2008–2009 гг. в отделение кишечных инфекций поступило 2517 человек, из них 75 (3%) с ошибочным диагнозом, у которых впоследствии наиболее часто выявлялись острая хирургическая патология (33,3%), заболевания дыхательной системы (22,7%) и желудочно-кишечного тракта (18,7%), а также болезни почек (8,0%).

**Ключевые слова:** острые кишечные инфекции, ошибки в диагностике.

The purpose of the present research is analysis of error diagnoses of acute enteric infections in enteric infections department of Kirov infectious clinical hospital. In 2008–2009 2517 people were admitted to enteric infections department, 75 (3%) of them had error diagnosis and subsequently most often were defined: acute surgical pathology (33,3%), respiratory infections (22,7%), gastrointestinal issues (18,7%), and also kidney diseases (8,0%).

**Keywords:** acute enteric infections, diagnostic errors.

Многие хирургические, гинекологические, нефрологические, сердечно-сосудистые заболевания протекают под маской острых кишечных инфекций (ОКИ), особенно в начальном периоде. Поэтому любой врач может ошибиться при постановке диагноза. По данным литературы, ошибки в диагностике ОКИ составляют 2,5–15% [1,4]. Имеется достаточно мало публикаций по дифференциальной диагностике ОКИ с хирургической, терапевтической и другой патологией [1, 2, 3, 4].

Целью настоящего исследования был анализ ошибочных диагнозов острых кишечных инфекций на примере отделения кишечных инфекций Кировской инфекционной клинической больницы (КИКБ).

### Материалы и методы

Были проанализированы истории болезни 75 пациентов, поступивших в КИКБ в 2008–2009 гг. с ошибочным диагнозом ОКИ. Всего за два года в

отделение кишечных инфекций поступило 2517 человек, из них 3% с ошибочным диагнозом. Возраст пациентов варьировал от 17 до 85 лет. Среди них мужчин было 37, женщин – 38. В исследование не включали тех больных, диагноз у которых был изменен уже в приемном покое, а они переведены в стационар соответственно профилю.

Нами был рассмотрен спектр нозологий, протекающих под маской ОКИ, причины врачебных ошибок, а также сроки постановки больным правильного диагноза.

### Результаты и обсуждение

Структура заболеваний, протекающих под маской ОКИ, представлена на рисунке 1.

Наиболее многочисленную группу (n=25) составили больные с острой хирургической патологией. В данной группе пациентов наиболее важно как можно быстрее поставить правильный диагноз, так как в большинстве случаев требуется срочное хирургическое вмешательство.

В этой группе встречались следующие заболевания: острый аппендицит – 72%, острая кишечная непроходимость – 12%, объемное образование печени, тромбоз мезентериальных сосудов, острый панкреатит, острый холецистит – по 4%.

Практически три четверти пациентов с хирургической патологией составили больные острым аппендицитом. Среди них чаще встречались мужчины (55,6%) молодого (18–29 лет) возраста. Заболевание начиналось остро. Все больные предъявляли жалобы на боли в животе различной локализации: в правой подвздошной области (38,9%), околопупочной области (27,8%), в эпигастрии (22,2%), в нижних отделах живота (11,1%). Жидкий стул отмечался более чем у половины пациентов (66,7%), появлялся в первые дни заболевания, но был не чаще 2 раз в сутки. Тошнота была в 61,1% случаев, рвота в 44,4%. Температура тела повышалась у половины пациентов, из них в 30% случаев лихорадка была фебрильной, в 70% – субфебрильной. Симптом Щеткина-Блюмберга определялся в 22,2% случаев. В общем анализе крови были отмечены воспалительные изменения (средний лейкоцитоз –  $10,2 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Таким образом, основная клиническая особенность аппендицита – это преобладание болевого синдрома над диарейным.

Пациенты с острой кишечной непроходимостью в группе хирургических больных составили 12,0%. Эта тяжелая патология требует экстренного хирургического вмешательства и имеет неблагоприятный прогноз. В нашем исследовании заболевание наблюдалось у лиц старшего и пожилого возраста (53–79 лет). Все больные поступили в стационар с заболеванием, продолжительность которого была более 24 часов, отмечались жалобы на боль в животе, жидкий стул. Боли были локализованы в эпигастрии, околопупочной, подвздошных областях, часто пациенты жаловались на боль «по всему животу». Температурная реакция была не выражена. Лихорадка отмечалась только у трети пациентов и повышалась до субфебрильных цифр. Достаточно постоянным симптомом была рвота, она регистрировалась у 2/3 пациентов. В общем анализе крови средний лейкоцитоз составил  $11,1 \pm 1,9 \cdot 10^9/\text{л}$ . В кале у большинства (75%) пациентов обнаружены лейкоциты и слизь. К сожалению

нию, у большинства пациентов диагноз был поставлен лишь на 3-й день госпитализации.

Таким образом, дифференцируя ОКИ с хирургической патологией, врачу необходимо обращать внимание на выраженность синдромов, на преобладание болевого синдрома над диарейным и интоксикационно-воспалительным, а также на отсутствие положительной динамики от проводимой регидратационной и симптоматической терапии. Подобные рекомендации описаны и другими авторами [1, 4].

Второй по значимости в нашем исследовании оказалась группа больных с подозрением на ОКИ, у которых в последующем был поставлен диагноз «Острая пневмония» (n=17). **Верный диагноз в первый день госпитализации** был поставлен только 5,9% пациентов, на второй – 11,7%, а 23,5% случаев были диагностированы лишь на 7 сутки. В структуре заболеваемости преобладали мужчины (64,7%). Среди больных были лица разного возраста, но чаще старше 60 лет (36,4%).

Пациенты предъявляли жалобы на рвоту (76,5%), жидкий стул без патологических примесей (58,8%). Примерно половина пациентов жаловались на боль в животе различной локализации. Интоксикационно-воспалительный синдром был выражен у большинства пациентов (70,6%), причем у 41,2% температура тела повышалась выше 38,0°C. Необходимо отметить, что у половины при поступлении был кашель, из них в 25% случаев продуктивный. 11,8% пациентов жаловались на боль в грудной клетке, такая же доля жалоб приходилась на миалгии и артралгии. При аускультации выслушивалось либо жесткое, либо ослабленное везикулярное дыхание и хрипы. Важно, что у многих больных была тяжелая сопутствующая патология, такая, как хронический вирусный гепатит и цирроз печени, ишемическая болезнь сердца, а также хронический панкреатит, хронический бронхит. Данную группу пациентов отличают неблагоприятные социальные условия жизни и труда: 35,3% – лица, злоупотребляющие алкоголем, 11,8% – неработающие лица, один пациент не имел постоянного места жительства, другой работал вахтовым методом с неудовлетворительными условиями жизни.

Таким образом, причиной ошибок послужила нетипичная клиническая картина (сочетание катарального синдрома и поражения желудочно-кишечного тракта), обусловленная пожилым возрастом, сопутствующими заболеваниями, алкогольной интоксикацией, энтеро- и ферментопатиями, а также имел место недостаточный сбор анамнеза жизни с целью выявления сопутствующей патологии.

Нередко под маской ОКИ протекают обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Таких пациентов в исследуемой нами группе было 14 человек. Среди них соотношение мужчин и женщин было одинаковым. Большинство заболевших были среднего и пожилого возраста.

Окончательные диагнозы были разнообразными: неспецифический язвенный колит (НЯК) (35,7%), хронический холецистит (28,6%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (14,3%), болезнь Крона (14,3%), хронический панкреатит (7,1%).

Большинство больных жаловались на боли в животе разнообразной локализации (83,3%). Тошнота и рвота встречались у 42,8% пациентов. Повышение температуры тела до субфебрильных цифр отмечалось в 4 раза чаще, чем до фебрильных (57,1% и 14,3%). Жидкий стул был зарегистрирован у 78,6% больных, чаще он был

водянистым, однако в ряде случаев с примесью крови (больные с НЯК и болезнью Крона). В общем анализе крови уровень лейкоцитов составил  $7,9 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ –  $24 \pm 1,8 \text{ мм/ч}$ . Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта отмечены в анамнезе у 50% пациентов. У остальных больных хроническая гастроэнтерологическая патология была впервые выявлена лишь в нашей больнице.

Анализируя ошибки в группе больных с обострениями хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, следует отметить, что для постановки правильного диагноза необходимо в первую очередь тщательно собрать анамнез, так как большинство больных указывали на то, что подобные эпизоды болей уже были у них в прошлом. Кроме того, следует учитывать слабо-выраженную температурную реакцию, либо отсутствие лихорадки, что мало характерно для острых кишечных инфекций.

В группу больных с урологической патологией (n=6) **были включены пациенты с острым и хроническим пиелонефритом**. Две трети составили женщины в возрасте от 20 до 80 лет. Причем пациенты с острым процессом были молодого возраста, а с хроническим – в возрасте от 70 до 80 лет.

Все пациенты отмечали острое начало болезни. Боли в животе отмечались у 5 человек, чаще внизу живота, ноющего характера. Постоянным симптомом была рвота, на неё жаловались четверо больных. Частота стула, как правило, не превышала 1–2 раза в сутки, но жидкий стул встречался у большинства больных (4 человека). По характеру стул был чаще водянистый. В 1/3 случаев отмечалось снижение диуреза. Отеков ни у кого не было. У половины больных температура тела повышалась до фебрильных цифр и только у одного до субфебрильных. В кале у 1/3 больных обнаружены лейкоциты. У всех больных отмечался мочевого синдром.

В группе больных с заболеваниями почек следует отметить такую особенность, как сочетание рвоты, болей внизу живота и водянистого стула. При инфекционной патологии либо боли внизу живота сопровождаются скудным стулом с патологическими примесями, либо водянистый стул – болями в области желудка и по ходу кишечника, а рвота сочетается с болями в эпигастрии. Кроме того, у больных с патологией почек частота стула не превышала 2 раз в сутки, а в общем анализе мочи уже при поступлении выявлялось большое количество лейкоцитов.

В группе онкологических больных (n=4) **количество мужчин превалировало над женщинами (3:1)**. Возраст всех пациентов – старше 60 лет. У троих больных отмечались боли в животе, у всех был жидкий стул, у одного – с кровью. Пациенты предъявляли такие жалобы, как потеря аппетита, слабость, тошнота, субфебрильная лихорадка, похудание. В анамнезе у двух человек уже был факт онкологического заболевания.

При дифференциальном диагнозе ОКИ с онкологической патологией необходимо обращать внимание на возраст пациента (как правило, это люди старшего возраста), на наличие таких жалоб, как слабость, потеря массы тела, а также на продолжительность болезни и отсутствие эффекта от этиотропной терапии. Обязательно требуется пальцевое исследование прямой кишки и ректоскопия [1, 3].

Больные с острой сердечно-сосудистой и неврологической патологией составили немногочисленную группу – 4% от общего числа пациентов (n=3). Два па-

циента с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и один с инфарктом миокарда. Приводим клинический пример, демонстрирующий диагностический поиск при поступлении больного с диагнозом «пищевая токсикоинфекция».

Пациентка, 62 года, первично была госпитализирована в отделение кишечных инфекций с диагнозом «Пищевая токсикоинфекция» 22.02.2008 года на 1-й день болезни. Заболеванию началось остро. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что контакт с инфекционными больными отрицает, накануне употребляла салат из свежей капусты. Страдает гипертонической болезнью в течение 15 лет. Из жалоб отмечено: тошнота и рвота в положении стоя пищей, слизью и жёлчью до 8 раз за сутки, жидкий стул водянистого характера 1 раз, слабость, головокружение. Температура тела – 37,2°C. При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледные. В ротоглотке без особенностей. В лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс – 78, АД – 140/90 мм.рт.ст. Язык суховат, обложен беловатым налётом. Живот мягкий, несколько болезненный в

эпигастриальной области. Печень и селезёнка не увеличены. Неустойчива в позе Ромберга. В ОАК – лейкоциты –  $9,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 21 мм/ч. Диагноз «Острое нарушение мозгового кровообращения» был поставлен после осмотра невролога на 2 день пребывания в стационаре. Больная переведена в неврологическое отделение.

В данном случае действительно клиника напоминала синдром гастрита, однако врачам должны были насторожить тошнота и рвота при перемене положения тела, что характерно для рвоты центрального, а не периферического генеза.

В заключение следует отметить, что врачи нередко рассматривают симптомы и синдромы отдельно друг от друга, не придавая должного значения их совокупности, а также их выраженности и последовательности появления у каждого конкретного больного. Диагностический поиск начинается тогда, когда врач не видит значительного улучшения в состоянии пациента и эффекта от назначенного лечения. Необходимо отметить, что качественный сбор эпидемиологического анамнеза, а также анамнеза настоящего заболевания и жизни пациента способствуют ранней и качественной постановке диагноза.

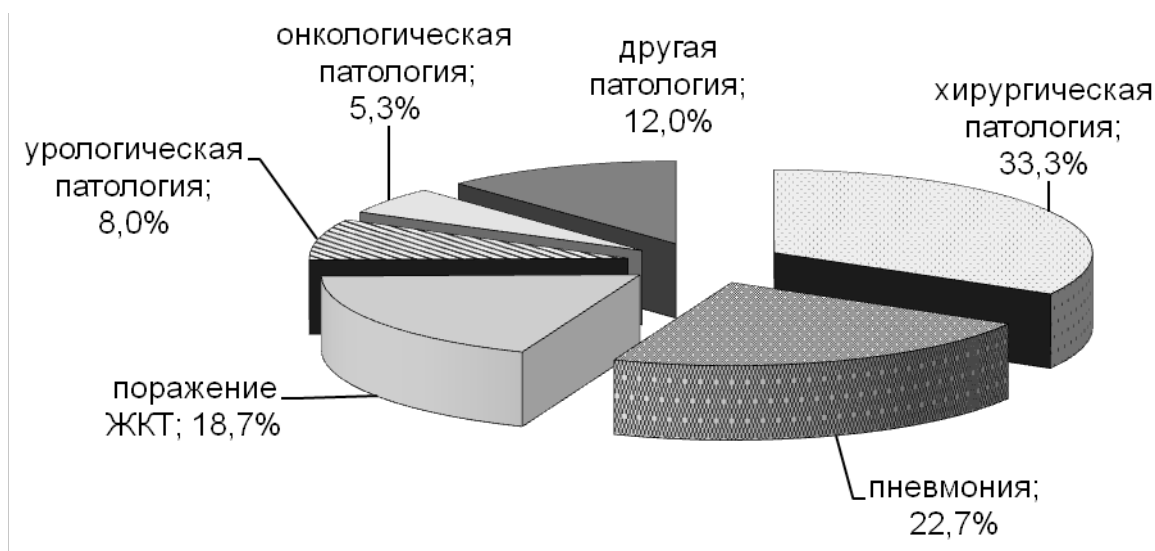


Рис. 1. Структура заболеваний, протекающих под маской ОКИ (n=75)

### Выводы

1. В 2008 – 2009 гг. в отделение кишечных инфекций КИКБ поступило 2517 человек, из них 75 (3%) с ошибочным диагнозом, у которых впоследствии были выявлены: острая хирургическая патология (33,3%), заболевания дыхательной системы (22,7%) и желудочно-кишечного тракта (18,7%), а также болезни почек (8%).

2. Основными причинами ошибочного диагноза были:

- недооценка болевого синдрома и его превалирование над другими;
- недооценка выраженности и динамики основных симптомов и синдромов болезни в первые часы заболевания;
- недооценка анамнестических данных (возраст пациента, наличие хронической желудочно-кишечной или сердечно-сосудистой патологии в анамнезе).

### Список литературы

1. Самсон А.А., Глаз О.С. Дифференциальная диагностика синдрома диареи // Медицина неотложных состояний. 2006. №3(4). С. 12–15.

2. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Винакмен Ю.А. Маски инфекционных болезней. М. 2003. 200 с.

3. Шувалова Е.П., Осипова Г.И., Змушко Е.И. Ошибки в диагностике кишечных инфекций. М. 2001. 224 с.

4. Юцук Н.Д., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции: диагностика и лечение. М. 2001. 304 с.

5. Юцук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. М. 2009. 244 с.

### Сведения об авторах:

1. **Бондаренко Алла Львовна** – заведующая кафедрой инфекционных болезней ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор.

2. **Любезнова Ольга Николаевна** – ассистент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России, к.м.н. Электронный адрес: [lyubolga@mail.ru](mailto:lyubolga@mail.ru)

3. **Попонин Михаил Васильевич** – заведующий кишечным отделением Кировской инфекционной клинической больницы.

4. **Глушкова Татьяна Владимировна** – врач-ординатор кишечного отделения Кировской инфекционной клинической больницы.



5. **Яковлева Ирина Александровна** – студентка 6 курса лечебного факультета ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России.

6. **Казаринова Татьяна Юрьевна** – студентка 6 курса лечебного факультета ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России.

УДК: 615.212.7+615.214.2+612.084

Н.К. Мазина, И.В. Шешунов, М.О. Колпашчиков,  
С.А. Садакова

## РАЗРАБОТКА СИСТЕМНОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ПСИХОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

N.K. Mazina, I.V. Sheshunov, M.O. Kolpashchikov,  
S.A. Sadakova

## DEVELOPMENT OF SYSTEM APPROACH TO RESEARCH PSYCHOTROPIC EFFECT OF SMOKING MIXES ON LABORATORY ANIMALS

*Кировская государственная медицинская академия, г. Киров*

Проведены исследования экстракта курительной смеси, содержащей синтетические психоактивные вещества JWH250 и JWH203, с целью установления их воздействия на психомоторные и вегетативные функции животных. Установлено, что вещества вызывают длительный анальгетический эффект, обладают сильным депримирующим действием на нервную систему и, возможно, являются галлюциногенами. Разработан системный подход к оценке активности психоактивных веществ, включающий многофакторный анализ совокупности показателей двигательной и психоэмоциональной активности, а также вегетативных функций лабораторных животных (мышей и крыс).

**Ключевые слова:** психоактивные вещества, системный подход, многофакторный анализ, лабораторные животные.

Current research was conducted to determine psychomotor and vegetative changes caused by smoking mix extract which contains synthetic psychoactive substances JWH250 and JWH203 among animals. It was found that these drugs cause long lasting analgetic effect, induce strong depressive effect on the nervous system, and possibly promote hallucinating. The system approach was developed to assess psychotropic substances activity including multifactorial analysis of complex results of motional and psychoemotional activity and also vegetative functions of laboratory animals (mice and rats).

**Key words:** psychoactive substances, system approach, multifactorial analysis, laboratory animals.

Во многих регионах России стремительно растет уровень потребления различных психоактивных ве-

ществ (ПВ), в том числе в составе курительных смесей. Их компоненты оказывают наркотическое действие, при регулярном приеме вызывают психическую и физическую зависимость [8, 10, 12, 15, 17], сопровождающуюся тяжелыми соматическими расстройствами [3, 6, 16, 18]. Анализ мотивов и обстоятельств, приводящих к систематическому употреблению курительных смесей в разных странах, свидетельствует о социальном неблагополучии общества, часть которого стремится уйти от решения своих проблем [7, 8, 10, 13, 15].

Темпы синтеза новых ПВ и их получения из растительного сырья резко опережают законодательное регулирование регистрации, сертификации и ограничения их оборота. Это наносит вред психическому и физическому здоровью населения и ввиду роста масштабов явления угрожает безопасности государства. В последние годы среди синтетических аналогов наркотических средств широкое распространение приобрели соединения индольного ряда (например, серия JWH). Из них в Российской Федерации на 29.07.2010 г. запрещены 20 средств, признанных наркотическими, хотя по оценкам специалистов распространяемое количество аналогов гораздо больше [23]. Основной задачей сегодня является оперативное получение необходимой информации о вредных свойствах новых ПВ для своевременного запрета их распространения на территории России.

Биомедицинские исследования новых соединений начинают с определения их безопасности и специфичности действия в доклинических испытаниях на лабораторных животных разных видов. Использование таких тест-систем в отношении ПВ проблематично из-за неоднозначной интерпретации видовых специфических откликов и аппроксимации результатов на человека [5, 14, 19]. Дополнительным источником неопределенности является высокая индивидуальная изменчивость параметров, характеризующих функции центральной и вегетативной нервной системы биообъектов [19].

Цель работы заключалась в создании алгоритма комплексного изучения специфики психотропного действия новых ПВ, который отвечает требованиям информативности и снижает неопределенности при интерпретации данных (на примере веществ JWH-250 и JWH-203, содержащихся в курительной смеси Phoenix, распространяемой на территории г. Кирова и Кировской области).

### Материалы и методы

Исследовали компоненты, содержащиеся в составе курительной смеси Phoenix, которая была предоставлена для исследований Прокуратурой г. Кирова. Предварительно с помощью масспектрометрии установили, что в состав курительной смеси входят вещества JWH-250 и JWH-203, для которых описан ряд фармакологических эффектов [26]. После смыва этанолом и упаривания готовили тонкодисперсную эмульсию в системе твин-вода, предположительно содержащую, помимо JWH-250 и JWH-203, компоненты растительного происхождения с психотропными свойствами, дополняющими действие JWH-250 и JWH-203.

В качестве биомодели использовали беспородных белых мышей (вес 20±2 г) и крыс (вес 220±20 г), содержащихся в стандартных условиях вивария ГОУ ВПО Кировской ГМА Минздравсоцразвития России. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями гуманного обращения с животными [4, 19]. Эмульсию

вводили однократно внутривенно. Расчеты доз проводили в соответствии с коэффициентами пересчета равноэффективных доз для разных видов млекопитающих и человека [4, 19]. Доза для мышей 1,3 мг/кг, для крыс – 0,9 мг/кг. Объем инъекций (в мл) – 1% от массы тела. Дизайн исследования – анализ различий групп контрольных животных до и после введения JWH (или равного объема физиологического раствора) по параметрам, используемым при доклинических исследованиях психотропных свойств новых соединений [4, 5, 14, 19, 21, 22].

Допинговый эффект JWH оценивали по времени «принудительного плавания с нагрузкой» ( $T_{\text{пл}}$  в секундах) с нагрузкой, составляющей 10% от массы тела [4]. Уровень седации и возникновение приспособительных реакций оценивали в опыте «принудительное плавание». Использовали следующие показатели: время активного плавания ( $T_a$ ), количество периодов активного плавания ( $P_a$ ), число коротких периодов иммобилизации (дрейфа) менее 6 секунд (И), время пассивного плавания ( $T_p$ ), латентное время – появления первой иммобилизации ( $T_d$ ). Расчетный параметр – индекс депрессивности (ИД), который вычислялся как отношение И к  $P_a$ . Уменьшение значений ИД на 0,3 и более свидетельствует об угнетающем действии препарата [1].

В тесте «параллельные стенки» [19, 22] оценивали нейролептический эффект путем измерения времени (в секундах) удержания животного в неудобной позе на вертикальной поверхности ( $T_v$ ). Эмоциональную, двигательную активность и ориентировочно-исследовательское поведение мышей и крыс исследовали в тесте «Открытое поле» [14, 19, 21]. Подсчитывали количество различных поведенческих реакций – груминг (Г) как количество умываний, причёсываний и других элементов ухода, выглядывание в отверстия на полу (В), как реализация исследовательского рефлекса «что такое?», ориентировочная стойка ( $O_{\text{ст}}$ ), оглядывание ( $O_r$ ), карабкање на стенку барьера (К), количество попыток вылезти ( $P_v$ ) и горизонтальных ( $T_n$ ) перемещений, как способов выхода из незнакомой ситуации, и вертикальной ( $V_d$ ) двигательной активности (оглядывание – Огл. и карабкање – Кар.), количество фекальных болюсов (Ф), как реакция на стресс [14, 19].

Цель введения десятикратной разовой дозы JWH – установление его повреждающего действия на организм экспериментальных животных. Проявление токсического эффекта наблюдали в динамике: по отношению к боли, рвотным движениям, степени активности, испусканию беспричинных звуков, цвету слизистых, положению тела. Фиксация параметров: непрерывно в течение 2 часов после введения JWH, затем – через 15 часов, 24 часа и 48 часов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 6.0 [2]. Оценивали: среднее арифметическое (М), 95%-ный доверительный интервал (ДИ), стандартное отклонение и вид распределения, который определяли по критериям Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors и Shapiro-Wilk's. В случае отклонения от нормального распределения результаты представляли в формате Me [10; 90], где Me – медиана, [10; 90] – 10% и 90% процентиля. В зависимости от вида распределения сравнение групп

проводили по параметрическому критерию Student (t-Test for independent samples) или непараметрическим критериям Wald-Wolfowitz и Mann-Whitney U-test. За порог статистической значимости различий принимали уровень 0,05.

Психотропную активность JWH (с учетом индивидуальной изменчивости биообъектов по совокупности параметров-откликов) оценивали с помощью многомерного факторного анализа [11]. Абстрактно сопоставляли силу и направленность влияния внешних факторов (JWH, как первого фактора, и адаптации к условиям эксперимента, как второго) на сложную систему взаимоотношений параметров-откликов, характеризующих зоопсихические функции лабораторных животных. Данные формировали в матрицы с выделением группирующих факторов «JWH» и «Адаптация». Факторизацией матриц множественных корреляций показателей-откликов между собой и ковариаций с группирующими факторами выделяли латентные переменные ( $F_n$ ) – главные компоненты (ГК). Их количество, равное количеству параметров-откликов (n), в результате сжатия информации поглощало 100% дисперсии массива данных. Затем определяли минимальное количество  $F_n$ , описывающее 70% и более дисперсии массива, в соответствии с критериями адекватности математико-статистической модели в медико-биологических исследованиях [9]. В наших исследованиях, как правило, выделялось по 2-3 ГК, удовлетворяющих соотношению  $F_1 + F_2 + F_3 > 70\%$ , то есть описывающих изменчивость исходного массива. Ведущей ГК считалась  $F_1$ , если соответствовала условию  $F_1 > F_2 + F_3$ , поскольку ее вклад в дисперсию массива был более весомым. При невыполнении соотношения обе ГК ( $F_1$  и  $F_2$ ) интерпретировали как ведущие. Факторные нагрузки на ГК показателей-откликов определяли по величине их проекций на ГК и выявляли наиболее информативные (при уровне  $\geq 0,5$ ) [9, 11], что позволяло судить о силе взаимодействия группирующих факторов и их ассоциации (ковариации) с показателями, характеризующими зоопсихическую функцию и интерпретировать ГК. Совокупность животных в группах сравнения формализовали в виде точек на плоскости координат ГК ( $F_1$  и  $F_2$ ). Если группы дифференцировались под влиянием фактора входа на систему параметров-откликов, то следовало: во-первых, соблюдение адекватности математико-статистической модели исследуемого явления, во-вторых, направленность и сила действия JWH и адаптации относительно физиологической нормы.

## Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ полученных данных позволил однозначно выявить причину изменений изученных показателей у биомоделей – введение JWH, которое вызывало торможение их поведенческой активности и эмоциональных реакций, что свидетельствовало о депримирующем влиянии на центральную нервную систему.

При изучении допингового и нейролептического эффектов JWH и традиционном представлении данных (рис.1) проявилась высокая видовая и индивидуальная изменчивость показателей-откликов.

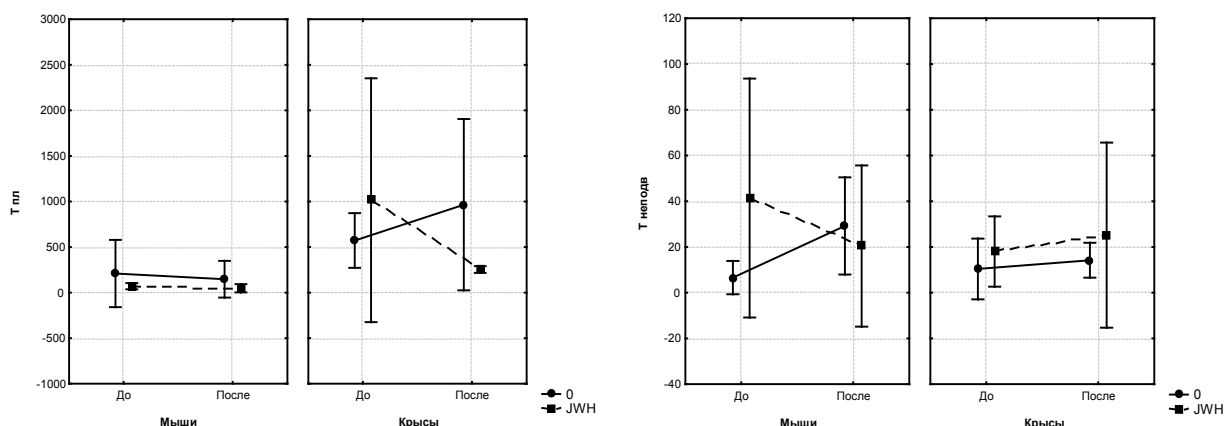


Рис.1. Физическая выносливость (слева) и «зависание» на параллельных стенках (справа) в зависимости от вида экспериментальных животных и введения JWN. T<sub>пл</sub> – время удержания на плаву в тесте принудительного плавания; T<sub>н</sub> – время нахождения в неудобном положении на вертикальных стенках; «до–после» – период наблюдения с учетом адаптации животных и введения JWN; вертикальные отрезки – 95% доверительные интервалы, сплошная линия – контроль с учетом адаптации, пунктирная – введение JWN.

У мышей допинговый эффект отсутствовал, поскольку T<sub>пл</sub> не зависело от введения препарата. У крыс наблюдали тенденцию к снижению устойчивости к физической нагрузке, но высокая индивидуальная изменчивость показателя затрудняла однозначную интерпретацию и описательную статистику результатов.

Более подробная дифференциация показателей в тесте «принудительное плавание» на мышах (табл. 1) позволила выявить статистически значимые различия (p<0,05) между контрольной и JWN группами и более

отчетливые тенденции, свидетельствующие об угнетении двигательной активности.

Действительно, значения показателей T<sub>а</sub> и ИД снижались на 8% и 18% (p>0,05), тогда как П<sub>а</sub> и И снижались более значимо и статистически достоверно – на 35% и 46%, соответственно (p<0,001). В противоположность этому, значения показателей T<sub>н</sub> и T<sub>д</sub> возрастали на 28% и 22%, соответственно (p>0,05). Совокупность изменений исследованных показателей указала на общее угнетение функций нервной системы мышей веществом JWN.

Таблица 1

**Влияние JWN на активность мышей в тесте «принудительное плавание»**

Группа сравнения	Значения показателей, Me [10; 90]*					
	T <sub>а</sub>	П <sub>а</sub>	И	T <sub>н</sub>	T <sub>д</sub>	ИД
К	232 [145; 279]	17 [11; 27]	28 [22; 34]	68 [22; 156]	64 [24; 175]	1,7 [1,2; 2,4]
JWN	214 [132; 278]	11 [7; 13] p=0,0014	15 [8; 19] p=0,000...	87 [22; 168]	78 [7; 130]	1,4 [0,9; 2,0]

Примечание: p – уровень статистической значимости различий, непараметрический критерий Mann-Whitney U Test; \* – ввиду отклонений от нормального распределения, показатели представлены в формате Me [10; 90] – где Me – медиана, [10; 90] – 10-й и 90-й процентиля; К – группа животных без препарата, JWN – группа животных через 40 минут после введения препарата; в группах сравнения – по 5 животных.

Дополнительные исследования более широкого спектра поведенческих реакций мышей в тесте «открытое поле» подтвердили угнетающий тип психотропного действия препарата (табл. 2) и позволили выявить специфику действия JWN на зоопсихические функции на фоне развития общей адаптации животных к условиям опыта. По мере привыкания к условиям опыта в группе контроля горизонтальная активность возрастала по периферии в 1,8 раза, в 2/3 арены – в 1,4 раза, по центру не изменялась. В группе JWN животные перемещались по периферии активнее лишь в 1,4 раза, а в 2/3 арены и по центру – на 40% и 60% менее активно. Вертикальная двигательная активность (оглядывание и карабканье) в группе контроля оставалась прежней, тогда как

в группе JWN практически отсутствовала. Движения на месте в обеих группах изменялись примерно одинаково. Груминг (короткий и длительный) в контрольной группе снижался на 40% и 60%, тогда как в группе JWN короткий снижался на 50%, а длительный совсем отсутствовал. Исследовательский рефлекс (В) в контрольной группе снижался на 60%, а в группе JWN – на 30%. Количество фекальных болосов в контроле не изменялось, тогда как в опытной группе они вовсе отсутствовали. Таким образом, косвенно оцениваемые на животных по совокупности показателей эмоциональная и двигательная активность, ориентировочно-исследовательское поведение и уровень тревожности (оценки опасности) под действием JWN у мышей существенно снижались.

Влияние JWH на спектр поведенческих реакций мышей в тесте «открытое поле»

Группа	Наблюде-ние в тесте	Значения показателей, Ме [10; 90]									
		Г <sub>n</sub>			В <sub>d</sub>		движе-ния на месте	Г		В	Ф
		перифе-рия	в 2/3	центр	Огл.	Кар.		Кор.	Дл.		
Контроль	до	18 [8; 22]	21 [5; 29]	4 [1; 12]	13 [2; 19]	9 [1; 22]	11 [7; 16]	8 [5; 10]	3 [1; 5]	25 [15; 35]	1 [0; 3]
	после	32 [12; 40] p=0,052	29 [10; 41]	4 [1; 9]	13 [4; 23]	8 [1; 17] p=0,015	5 [2; 13]	5 [1; 10] p=0,022	1 [0; 2] p=0,009	10 [7; 29] p=0,011	1 [0; 3]
Опыт	до	34 [17; 59]	38 [23; 54]	10 [13; 18]	14 [4; 24]	14 [4; 30]	3 [1; 6]	2 [1; 6]	1 [0; 2]	13 [8; 20]	1 [0; 2,5]
	JWH	46 [9; 81] p=0,037	22 [1; 58]	4 [0; 17]	2 [0; 24]	0 [0; 5] p=0,000	1 [0; 8]	1 [0; 3] p=0,016	0 [0; 1] p=0,004	9 [1; 39]	0 [0; 1,5]

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами до-после, непараметрический критерий Mann-Whitney U Test; \* – ввиду отклонений от нормального распределения, значения показателей в выборке представлены в формате Ме [10; 90], где Ме – медиана, [10; 90] – 10-й и 90-й процентиля, в группах сравнения – по 5 животных, сокращенные обозначения показателей – в разделе «Материалы и методы».

Изучение крыс в тесте «открытое поле» под- менчивость показателей была менее выраженной твердило депримирующее действие JWH, но из- (табл. 3).

Таблица 3

Влияние JWH на спектр поведенческих реакций крыс в тесте «открытое поле»

Группа	Наблюдение в тесте	Значения показателей, Ме* [10; 90]					
		Г <sub>n</sub>	В <sub>d</sub>		Г	В	Ф
			Огл.	Кар.			
Контроль	до	6[1; 24]	2[2; 8]	1[1; 2]	3[1; 9]	6[1; 13]	0[0; 0]
	после	4[2; 7]	1[0; 2] p=0,019	0[0; 1] p=0,005	2[1; 4]	2[1; 3]	0[0; 3]
Опыт	до	5[3; 30]	2[0; 6]	1[0; 1]	1[0; 4]	4[0; 8]	0[0; 0]
	после JWH	3[3; 21]	0[0; 1] p=0,034	0[0; 0] p=0,004	0[0; 1]	0[0; 3] p=0,054	0[0; 0]

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группами до-после, непараметрический критерий Mann-Whitney U Test; \* – ввиду отклонений от нормального распределения, значения показателей в выборке представлены в формате Ме [10; 90], где Ме – медиана, [10; 90] – 10-й и 90-й процентиля, в группах сравнения – по 5 животных, сокращенные обозначения показателей – в разделе «Материалы и методы».

По величине изменений горизонтальных перемещений и фекальных болюсов группы сравнения практически не различались. По мере привыкания к условиям опыта вертикальная активность снижалась, в группе JWH в большей мере. Груминг и исследовательский рефлекс после введения JWH исчезали. Следовательно, направленность изменения основных пара-

метров эмоциональной активности и ориентировочно-исследовательского поведения у крыс совпадала с таковыми у мышей, однако диапазон изменений был меньше.

В опыте с десятикратной разовой дозой JWH не вызывал летального исхода, но оказывал выраженный анальгетический эффект и побуждал к неадекватному

поведению (табл. 4). Согласно наблюдениям, начиная с 12 минуты после внутрибрюшинного введения JWH, болевая чувствительность у большинства крыс отсутствовала. Некоторые явления (покачивания головой, снижение двигательной активности, беспричинный писк, заторможенная реакция на звуковой раздражитель) могут указывать на галлюциногенный эффект у животных.

Крысы были крайне угнетены, слабо реагировали на раздражители (звук, покалывание, тормошение), длительное время замирали в неудобной позе. Отмечено выпучивание глаз, гиперемия конъюнктивы, рвотные движения, что, возможно, явилось результатом повышения артериального давления и нарушения терморегуляции.

Таблица 4

**Динамика изменений состояния крыс после введения десятикратной разовой дозы JWH**

Время после введения JWH (минуты)	Состояние животного	Описание эффекта
1	2	3
5	Общее состояние	Наблюдается экзофтальм (выпучивание глаз), незначительное снижение двигательной активности
12	Болевая чувствительность	У 4 из 5 животных отсутствует.
	Общее состояние	Крыса №1 впала в ступор. Непроизвольные движения головой (покачивание) у №3.
18	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
	Общее состояние	Животные угнетены, отказываются от еды и питья, неподвижны, заторможены. Крыса №3 пищит без причины.
28	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
	Общее состояние	У крысы №2 произвольные движения головой (покачивание). Крыса №3 пищит без причины постоянно, а крысы №2, 4 – периодически.
38	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных. Появилась тактильная чувствительность.
	Общее состояние	Крысы №2 и №3 пищат без причины постоянно.
45	Звуковой раздражитель	Реакция положительная у всех животных – меняют положение тела, но вскоре замирают и впадают в ступор.
48	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
58	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
68	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
82	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
90	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
	Звуковой раздражитель	Положительная реакция у всех животных – некоторое время перемещаются.
115	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных
	Общее состояние	Животные угнетены, не едят, не пьют, медленно перемещаются
15 часов	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных.
	Общее состояние	Неактивные, отказываются от еды и питья, ведут себя спокойно
24 часа	Болевая чувствительность	Отсутствует у всех животных, кроме одного.
48 часов	Болевая чувствительность	Положительная
	Общее состояние	Животные угнетены, немного пьют, не едят. Поведение неактивное.

Системный подход к изучению психотропной активности JWH с учетом индивидуальной изменчивости и видовой специфики ответных реакций реализовали в ходе многофакторного анализа, позволяющего выявить информативность параметров-откликов, а также силу и направленность воздействия JWH.

По определению [4] тест «принудительное плавание» позволяет выявить способность соединений влиять на адапционный ресурс организма. Допинговое действие способствует увеличению времени плавания. Если препарат угнетает функции систем организма, задействованных в этом тесте (мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной), время плавания снижается. Так же информативна поведенческая активность, по которой можно косвенно судить о психостимулирующих или угнетающих свойствах веществ.

Факторизация матриц множественных корреляций показателей-откликов, характеризующих статус мышей в тесте «принудительное плавание», позволила сжать информацию массива данных до двух латентных переменных  $F_1$  и  $F_2$ , поглотивших 73% дисперсии (рис. 2). Факторные нагрузки множественных корреляций всех показателей-откликов на выделенные ГК были значимы ( $>0,5$ ), следовательно, информативными для дифференциации групп сравнения в системе координат  $F_1$  и  $F_2$ . Фактор JWH оказался в реципрокных отношениях с множественными корреляциями всех показателей-откликов, что отражало множественное его депримирующее действие на адапционный ресурс организма, поведенческие реакции и отсутствие допингового эффекта.

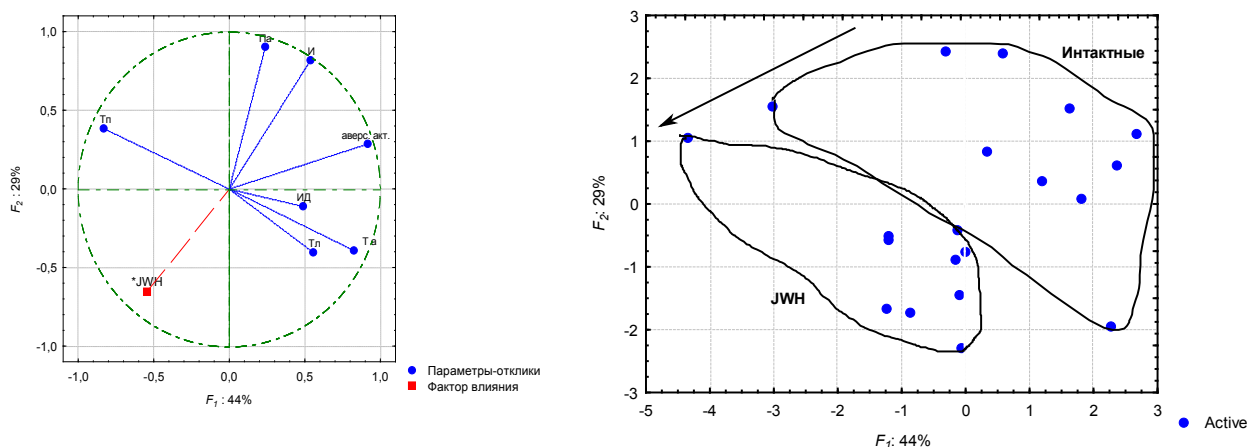


Рис. 2. Результаты многофакторного анализа влияния JWH на мышей по совокупности параметров-откликов в тесте «принудительное плавание». Слева – информативность показателей-откликов и взаимодействие фактора влияния «JWH» с  $F_1$  и  $F_2$ ; справа – дифференциация групп сравнения в координатах  $F_1$  и  $F_2$ . Стрелка – вектор общего действия JWH.

Группы сравнения мышей, описанные по совокупности всех информативных показателей-откликов и формально представленные в виде скопления точек в координатах  $F_1$  и  $F_2$ , оказались полностью дифференцированными в соответствии с направленностью вектора общего угнетающего действия JWH.

Показатели, характеризующие эмоциональную

активность и ориентировочно-исследовательское поведение мышей в тесте «открытое поле», также обладали высокой информативностью, поскольку их множественные корреляции оказывали значимые ( $>0,5$ ) факторные нагрузки на ГК, а сами латентные переменные  $F_1$  и  $F_2$  поглощали 75% общей дисперсии массива данных (рис. 3).

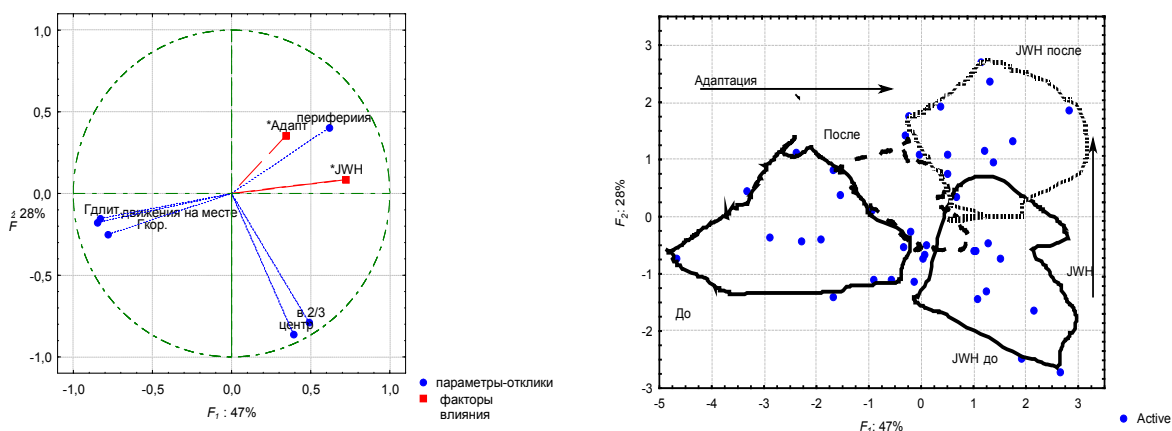


Рис. 3. Результаты многофакторного анализа влияния препарата JWH на поведение мышей в тесте «открытое поле». Слева – информативность показателей-откликов и взаимодействие факторов влияния «JWH» и «Адаптация» по отношению к  $F_1$  и  $F_2$ ; справа – дифференциация групп сравнения в координатах  $F_1$  и  $F_2$ . Стрелки – векторы факторов влияния.

Внешние факторы «Адаптация» и «JWH» имели одинаковый знак факторных нагрузок на  $F_1$ , но модуль вектора «JWH» был почти в 2 раза выше, что свидетельствовало о большей силе его действия.

Группы сравнения, абстрактно представленные в виде скоплений точек в координатах  $F_1$  и  $F_2$  до и после воздействия, отчетливо дифференцировались, а векторы внешних факторов были направлены перпендикулярно друг к другу, что отражало различия в их происхождении и влиянии на организм.

Факторная структура массива данных по эмоциональной активности и ориентировочно-исследовательскому поведению крыс в тесте «открытое поле»

(рис. 4) отличалась от таковой у мышей. Хотя сжатие информации до двух латентных переменных  $F_1$  и  $F_2$  привело к поглощению общей дисперсии массива на 70% и все исследованные показатели-отклики оказались информативными, согласно их факторным нагрузкам ( $>0,5$ ) на ГК, фактор «Адаптация» был ковариантен  $F_1$ , а «JWH» –  $F_2$ . В системе координат выделенных ГК группы сравнения крыс дифференцировались менее отчетливо, чем группы сравнения мышей. Это, на наш взгляд, отражает видовую специфичность и разную силу проявлений депримирующего психотропного действия JWH на лабораторных животных.

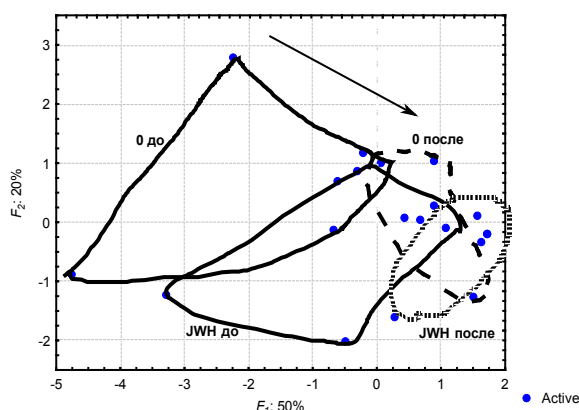
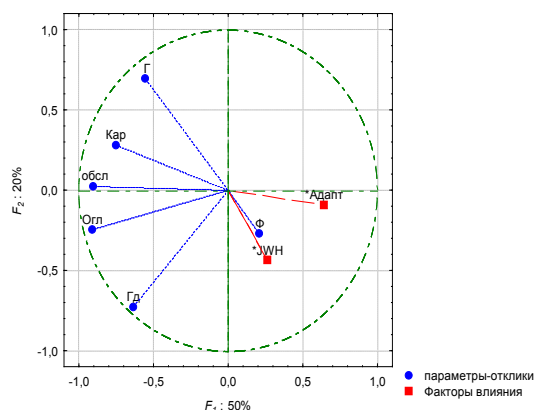


Рис. 4. Результаты многофакторного анализа влияния препарата JWH на поведение крыс в тесте «открытое поле». Слева – информативность показателей-откликов и взаимодействие факторов влияния «JWH» и «Адаптация» по отношению к  $F_1$  и  $F_2$ ; справа – дифференциация групп сравнения в координатах  $F_1$  и  $F_2$ .

Таким образом, компоненты, содержащиеся в курительной смеси Phoenix оказывают угнетающее действие на эмоциональную активность и ориентировочно-исследовательское поведение животных. Десятикратная доза компонентов, введенная однократно, вызывает длительное угнетающее действие на психомоторные функции, выраженный анальгетический эффект и вегетативные нарушения, возможно сопровождающиеся активацией блуждающего нерва, артериальной гипертензией и нарушением терморегуляции. Из этого следует, что вещества, содержащиеся в курительной смеси, несомненно представляют опасность. Поэтапное сопоставление количественных параметров методами описательной статистики и многомерного факторного анализа позволяет учитывать индивидуальную изменчивость показателей, характеризующих поведенческие реакции, описывать направленность и количественно оценивать силу психотропного действия ПАВ.

Авторы благодарят сотрудника Прокуратуры Кировской области Р.С. Саркитова и старшего эксперта ФСКН России М.Е. Сметанина за предоставление образцов для исследования и сведений об их химическом составе.

### Список литературы

1. Щетинин Е.В., Батулин В.А., Арушанян Э.Б. и др. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели «депрессивного» состояния. // Журн. высшей нервной деят. 1989. Т. 39, № 5. С. 958–964.
2. Боровиков В.П. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.
3. Величко А.Г., Ланцова Н.А., Тихомиров С.М. Патология внутренних органов у больных наркоманиями и

токсикоманиями // Проблемы современной наркологии. Сборник научных трудов. М., 1991. С. 99–101.

4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск: Издательство Челябинского государственного педагогического университета, 2000. С. 26–35.
5. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000. С. 153–158.
6. Врублевский А.Г., Анохина И.П., Нужный В.П. Соматические последствия потребления психоактивных веществ // Токсикологический вестник. 1995. № 4. С. 2–5.
7. Вышинский К.В. Изучение распространенности употребления психоактивных веществ на примере города Москвы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1999. 24 с.
8. Гоберник Э.С., Селедцов А.М. Факторы формирования психопатологических расстройств при различных видах наркомании, токсикоманий // Медицинские аспекты проблемы наркологии. М., 1991. С. 34–36.
9. Григорьев С.Г. Многомерное математико-статистическое моделирование сложных медицинских систем: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2003. 42 с.
10. Елисеев И.М. О социально-трудовой дезадаптации у больных полинаркоманиями // В сб.: Клинические аспекты социальной реадaptации психических больных. М., 1976. С. 151–161.
11. Жуковская В.М., Мучник И.Б. Факторный анализ в социально-экономических исследованиях. М.: Статистика, 1976. 151 с.
12. Козлов А.А. Клинические проявления изменений личности у больных наркоманиями. Дисс. канд. мед. наук. М., 1999.

13. Козлов А.А., Рохлина М.Я. «Наркоманическая» личность // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2000. № 7 С. 23–27.

14. Кремневская С.И., Гельман В.Я., Зацепин Э.П., Королев С.М. Выделение различных компонентов ориентировочной реакции крыс в условиях открытого поля. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова 1991. Т. 77. № 2. С 124–129.

15. Морозова С. Психоактивные вещества. Каковы факторы риска? // [www.szkolazhizni/active/0/n-33466](http://www.szkolazhizni/active/0/n-33466). (Дата обращения 18.07.2011).

16. Непесова О.Б., Беркелиева С.Ч. Поражения печени при наркомании // Здоровоохранение Туркменистана. 1992. № 5. С. 36–38.

17. Попов Ю.В., Вид В.Д. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психоактивных веществ // Русский медицинский журнал. 1998. Январь. Т. 6. № 2. С. 88–101.

18. Рохлина М.Л., Козлов А.А., Катан И.Я. Клинико-социальные последствия наркомании // Вопросы наркологии. 1998. № 1. С. 11–20.

19. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. /под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд. перераб и доп. М: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 42 с.

20. Сейфулла Р.Д. Фармакологическая коррекция факторов, лимитирующих работоспособность человека. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. № 1. С. 3–12.

21. Суркова В.В. Изучение действия ГАМК и некоторых ее производных на физическую работоспособность и ее восстановление / В.В. Суркова, И.Н. Тюренков // Тр. ВГМИ. 1979. Т. XXXI, вып. 3. С. 133–136.

22. Хаунина Р.А. Фенибут новый транквилизатор / Р.А. Хаунина, И.П. Лапин // Хим.-фарм. журн. – 1976. – № 12. С. 125–127.

23. Чейли Э. Психотропные средства. // [www.narcon.ru/publ/info/247](http://www.narcon.ru/publ/info/247). Дата обращения 25.05.2011.

24. Laurence D.R., Bacharach A.L. (Ed.) Evaluation of results. Quantitative application to different species // Evaluation of drug activities : Pharmacometrics. – 1964. – vol.1. – P. 160–162.

25. Stone E.A., Manavalan S.J., Zhang Yi., Quarterman D. 1995. Beta-adrenoreceptors blockade mimics effects of stress on motor activity in mice // Neuropsychopharmacol. V. 12. P. 65–71.

26. <http://ru.wikipedia.org/wiki/> (Дата обращения 25.05.2011).

УДК 616 – 076:577.1

А.К. Мартусевич, Н.Ф. Камакин, Ж.Г. Симонова

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В ВЫСЫХАЮЩИХ КАПЛЯХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

A.K. Martusevich, N.F. Kamakin, Z.G. Simonova

## MOLECULAR MECHANISMS OF STRUCTURING IN DRYING DROPS OF BIOTIC SUBSTRATES

Кировская государственная медицинская  
академия

Нижегородский НИИ травматологии и  
ортопедии

Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы и данных многолетних собственных исследований, посвященных расшифровке молекулярных механизмов структуризации биологических субстратов организма человека и животных при дегидратации. Впервые с комплексных позиций рассмотрена роль протеинового компонента биосубстратов в их дегидратационной самоорганизации. Показано, что они выступают в качестве «стержневой» основы структуризации биожидкости, реализация кристаллогенных свойств которой регулируется системой многоуровневой модуляции.

**Ключевые слова:** биокристалломика, кристаллогенез, модуляция.

Research contains russian and foreign literature review and analysis of received investigation results devoted to determine molecular mechanisms of human and animals biotic substrates structuring in the process of dehydration. For the first time the role of biotic substrates protein component in its dehydration self-organization is illustrated complexly. It is shown, that these proteins appeared to be foundation in biotic substrates structuring, implementation of its crystallogeneous characteristics can be regulated by multilevel modulation system.

**Key words:** byokristallogyks, kristallogenesis, modulation.

### Введение

В настоящее время биокристаллоскопия остается научной дисциплиной, находящейся на эмпирическом этапе развития. Это связано с преимущественно прикладным акцентом работ, выполняемых в данной области биологии и медицины, направленным на максимально широкий охват физиологических и патологических состояний, для которых производится описание характера кристаллообразования биологических субстратов для последующего использования с диагностической целью [3, 13, 16, 24, 43, 44, 53, 54]. Предлагаемые теории кристаллизации биоматериала («Функциональная морфология биологических жидкостей» [43, 44]; теория самоорганизации белка «Протос» [34]) затрагивают лишь отдельные аспекты проблемы (свободное кристаллообразование биосред и кристаллизация белка соответственно). Однако целостная концепция, способная трактовать наблюдаемые изменения биокристаллогенеза с единых для всех субстратов и состояний позиций, в настоящее время отсутствует.

Расшифровка молекулярных механизмов структурообразования биологических субстратов при дегидратации последних требует проведения обширных экспериментальных исследований в области биокристаллоскопии, однако подобные работы единичны [19–21]. Важно отметить, что изучение характера воздействия различных факторов производилось избирательно, несистематично. Так, в отдельных сообщениях показаны особенности структуризации биосубстрата с учетом свойств подложки [4, 50], создания изоляции образца от внешней среды путем вакуумирования [37] или помещения в закрытую ячейку [1], влияния pH и осмолярности среды [6, 7, 53], магнитного поля [9], низкоинтенсивного и гелий-неонового лазерного излучения [8, 31] и других факторов. Эти воздействия принципиально различаются по механизму влияния на кристаллизацию биосреды, что затрудняет объединение полученных результатов в единый массив и составление общего представления о факторах, модулирующих биокристаллогенез. Кроме



того, систематизации данных существенно препятствует качественный описательный подход исследователей к анализу кристаллоскопических образцов, базирующийся на нахождении специфических признаков или маркеров изучаемых потенциальных триггеров. Сейчас практически единственным вариантом объективизации данных визуальной морфометрии является применение специализированных компьютерных программ обработки кристаллограмм и тезиграмм [10-12, 15, 42], но этот подход также не лишен недостатков. В частности, к их числу относятся высокая вариабельность кристаллических и аморфных структур в микропрепарате высушенной биологической жидкости [5], существенные трудности в унификации данного способа анализа к различным биосубстратам [11], невозможность фиксации возможных уникальных характеристик и/или структур фации и др. На возможность использования иных методов верификации результатов кристаллоскопии, основанных на учете физико-химических характеристик дегидратирующегося биосубстрата или уже сформированных биокристаллов, указывают лишь А.А. Девяткин с соавт. (рентгеноструктурный анализ [14]) и Т.А. Яхно с соавт. (акустомеханический импеданс [45, 57]). В то же время только интегративный физико-биохимический подход позволяет комплексно оценить процессы, приводящие к формированию кристаллоскопической и тезиграфической картины биоматериала, строго соответствующей всему массиву стабильных и динамических факторов, индивидуализированно связанных с состоянием организма человека.

### Роль протеинового компонента в кристаллогенезе биосред

На основании данных литературы и многолетних собственных изысканий в области экспериментальной биокристаллоскопии нами предполагается, что ведущая роль в формировании фации как информационно насыщенного отпечатка жидкой биологической ткани принадлежит белкам и протеинсодержащим соединениям [13, 18, 19, 32-34, 45-48]. При этом, с нашей точки зрения, остальные компоненты биологической среды, придающие последней выраженную гетерогенность, выступают в качестве универсальных или в различной степени специфичных модуляторов кристаллообразования [26-29].

В модельных экспериментах на белковых и белково-солевых растворах [6, 45, 57], а также при исследовании локализации протеинового компонента кристаллоскопической картины реальных биосубстратов [17, 20, 25, 33] было показано, что белки играют многогранную роль в генезе кристаллоскопической и тезиграфической фации.

В этом плане представляет интерес тот факт, что биосреды с высоким содержанием белка и растворы индивидуальных белков и их смесей образуют аналогичные дегидратационные картины. Подобное заключение позволяет сделать как наши собственные результаты, так и данные литературы [6, 45], что дополнительно обосновывает значимость протеинового компонента в процессах дегидратационной самоорганизации биологических сред.

Конкретизируя тезис о полифункциональности белков как базиса последующего биокристаллогенеза, необходимо подчеркнуть следующие моменты:

– белки создают ограниченное пространство для формирующейся фации, образуя особый сетчатый «каркас» по свободной, не соприкасающейся с подложкой,

поверхности образца («скин-слой» [17, 45]) и придавая высыхающей капле клиновидную пространственную конфигурацию [43];

– белки способны выступать в качестве самостоятельных активных центров кристаллообразования как в индивидуальном виде (монокристаллы), так и в форме соединений, в т. ч. комплексных, с другими компонентами биоматериала (гетерокристаллы). Это свойство протеинов в некоторых случаях может быть диагностически значимым при условии достаточной изученности вопроса о специфических морфотипах отдельных белков [24, 31, 37]. Примерами подобных заболеваний-кандидатов на специфическую кристаллодиагностику являются миеломная болезнь, миоглобинопатии, амилоидозы, другие болезни накопления и т. д.;

– белки могут являться модуляторами кристаллогенеза как протеиновых, так и небелковых элементов биологического субстрата [27-29]. Подобный кооперативный эффект, как указывалось выше, может приводить либо к образованию кристаллов, состоящих исключительно из модулируемого вещества, либо к формированию структур, представляющих собой результат сокристаллизации модулятора и преобразуемого соединения [28]. Последнее обстоятельство существенно затрудняет идентификацию химического состава новообразованных биокристаллов, т. к. позволяет получить информацию лишь в форме определенных условных параметров или в виде особых маркерных структур. Следует заметить, что это требует предварительной (до использования с диагностической или исследовательской целью) разработки оценочных параметров и/или нахождения маркерных элементов и характеристик.

В целом, подводя итог данному краткому описанию роли белковых молекул в биокристаллогенезе, можно свидетельствовать об их преобладающем значении в формировании кристаллоскопической и тезиграфической фации. Немаловажным моментом, дополнительно подчеркивающим принципиальное место протеинового компонента в формировании особенностей процесса и результата кристаллизации биологического субстрата, является тот факт, что присутствие в последнем белковых молекул непосредственно определяет и «маркирует» биогенность анализируемого материала.

### Понятие о кристаллопротеоме. Его состав

К диагностической ценности белков как компонентов биосред и биологических субстратов в последнее время привлечено значительное внимание научной общественности. Результатом этих изысканий стала молодая биологическая наука – протеомика, предметом изучения которой являются белки организма. Следует отметить, что акцент исследований данной дисциплины в настоящее время смещен в сторону выявления специфических маркеров патологических состояний, прежде всего, онкомаркеров [30]. Их выделение производится многочисленными высокотехнологичными инструментальными методами (ВЭЖХ, масс-спектрометрия, 3D-электрофорез и др.). С другой стороны, известная давно способность белков к образованию кристаллов в этом плане практически не используется, несмотря на имеющиеся значительные предпосылки [2, 12, 13, 23, 34-36, 49, 56]. Так, широко распространенный рентгеноструктурный анализ как способ определения состава различных элементов в своей основе содержит этапы получения и последующего исследования монокристаллов белков.

Все вышеперечисленное создает существенный

базис для нового перспективного направления биологии и биохимии – кристаллопротеомики. С наших позиций, кристаллопротеомика – биологическая дисциплина, интегрирующая методологию и методику протеомики и биокристалломики [26]. Под кристаллопротеомом мы предлагаем понимать кристаллическую структуру всех белков определенного биологического образца и целостного организма. Задачами данного направления могут стать:

- а) изучение общих закономерностей построения и функционирования кристаллопротеома;
- б) выяснение его особенностей при широком спектре физиологических и патологических состояний;
- в) оценка диагностической и прогностической информативности исследования кристаллопротеома биосред организма;
- г) раскрытие жидкокристаллической составляющей кристаллопротеома биосубстратов;
- д) уточнение возможностей применения знаний о кристаллопротеоме в создании методов управления его состоянием (прежде всего, по шкале «кристаллическое состояние – частичная кристалличность – жидкокристаллический статус – частичное ингибирование кристаллогенеза – полное торможение кристаллизации») в условиях *in vitro* и *in vivo*. **Экспериментальная реализация** установленных закономерностей и тенденций на биомоделях различного уровня организации (прионы,

микроорганизмы, грибы, растения, низшие и высшие животные);

е) обоснование потенциальных перспектив коррекции состояния живого организма и его частей путем воздействия на совокупность белков последнего.

Вышеперечисленные положения указывают на достаточно широкую область биологии и медицины, затрагиваемую при исследовании кристаллической структуры протеома клеток, тканей и организма в целом.

Рассматривая место и роль кристаллопротеома в процессах жизнедеятельности отдельных клеток (рис. 1), мы предполагаем, что он выступает в качестве реально действующего универсального мессенджера, осуществляющего посреднические функции между совокупностью относительно стабильной генетически детерминированной информацией (геномом) и метаболическими реакциями цитозоля и органелл. Кроме того, данный процесс реализации геномной информации не изолирован от влияния многочисленных разнородных факторов, имеющих как эндогенное происхождение (биотических), так и экзогенных (ксенобиотических). Каждый из них способен стать первичным (непосредственно воздействующим на физико-химические свойства белков) или вторичным (опосредованно через промежуточные соединения и/или процессы) модулятором состояния кристаллопротеома.

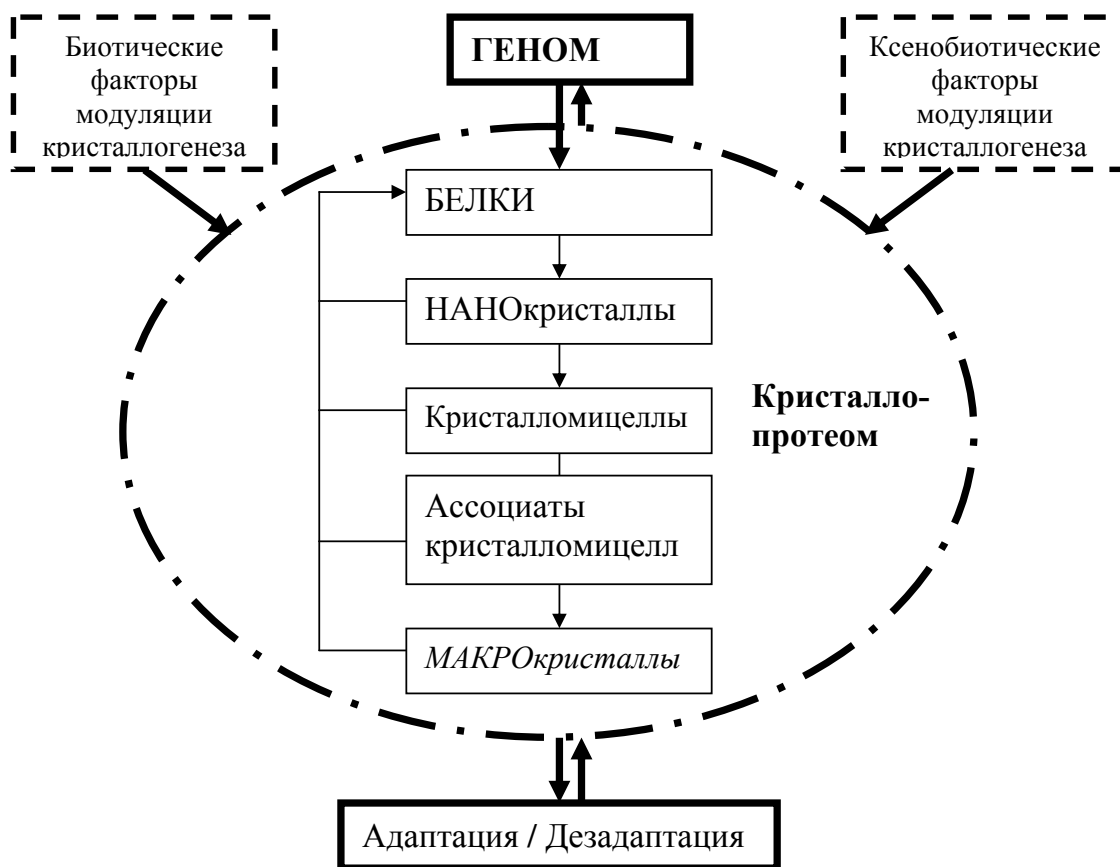


Рис. 1. Регуляторная роль кристаллопротеома в функционировании клеток и состав его кристаллических элементов

Особым аспектом проблемы является определение состава кристаллопротеома (рис. 1). В соответствии с нашими представлениями, белки, имея абсолютный размер в диапазоне 0,1-100 Å ( $10^{-11}$ - $10^{-8}$  м), в определенных условиях приобретают способность к образованию

первичных центров будущего биокристаллогенеза – нанокристаллов. Дальнейшая интеграция отдельных нанокристаллов приводит к формированию более крупных элементов – кристалломицелл [25]. Прогрессирование этого процесса способствует объединению указанных

частиц в ассоциаты, на следующем этапе формирующие крупные, достигающие в максимальном измерении нескольких миллиметров (например, кристаллы мочевой кислоты в синовиальной жидкости, кристаллы в растительных клетках при холододовом шоке [2, 22, 25, 32, 38-41, 47, 51]), макрокристаллы. Этот каскад может иметь обратимый характер и, по нашему мнению, обладает способностью стабилизироваться на *любой* из вышеперечисленных стадий.

Более того, мы считаем, что практически в любой момент в составе кристаллопротеома присутствуют все указанные элементы, тогда как принципиальным различием отдельных состояний является лишь их взаимное соотношение. Последний параметр, с наших позиций, и определяет характер и направленность регуляции элементами кристаллопротеома метаболических процессов на различных уровнях организации живой материи (в эволюционном ряду) и отдельных биосистем (молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органный, организменный и др.). Подобным образом могут обеспечиваться адаптивные или дезадаптивные (в зависимости от характера исходного информационного сигнала и его трансформации в результате воздействия комплекса биотических и ксенобиотических модификаторов) сдвиги функционального состояния отдельной клетки и целостного организма.

Таким образом, кристаллопротеом есть высокодинамичная само- и экзогенно регулируемая биохимическая система, сформированная совокупностью белков и играющая значительную роль в обеспечении и изменении жизнедеятельности организма и его отдельных элементов.

### Классификация и спектр потенциальных модуляторов кристаллогенеза биосубстратов

Продолжая дискуссию о многоуровневой модуляции кристаллопротеома, необходимо подчеркнуть, что массив воздействующих на него эндогенных и экзоген-

ных факторов чрезвычайно гетерогенен, причем эти агенты крайне разнородны по силе оказываемой трансформации исходного биоинформационного сигнала [25-29]. В целях их систематизации было произведено выделение 4 порядков модуляторов.

Классификация модуляторов биокристаллогенеза по уровню и силе воздействия

Модуляторы 0 порядка (геномные):

- генные мутации;
- конформационные преобразования генома;
- трансформация генома.

Модуляторы I порядка (белковые):

- \* дефектные белки;
- \* конформационная модификация белков;
- \* изменение синтеза белка.

Модуляторы II порядка (кристаллизационные, биотические, микроокружение кристаллогенеза):

1. электролитный состав;
2. химические преобразования в гетерогенной системе;
3. влияние концентрации и состояния полимерных небелковых молекул.

Модуляторы III порядка (агрегационные, ксенобиотические, микроокружение кристаллогенеза):

1. физические характеристики микроокружения биоматериала (давление, влажность, скорость потоков воздуха, pH, осмолярность, температура и т. д.);
2. дезагреганты;
3. водно-электролитный баланс биосреды;
4. антагонизм образующихся гетерологичных кристаллов

Для уточнения роли каждого порядка была создана принципиальная схема их действия (рис. 2), наглядно отображающая значимость отдельных групп факторов. В соответствии с данной схемой, модуляторами нулевого порядка признаются трансформации генетической информации, изменяющие сигнал еще на стадии его генерации. Результатом их действия является передаваемая статичная регуляторная информация.

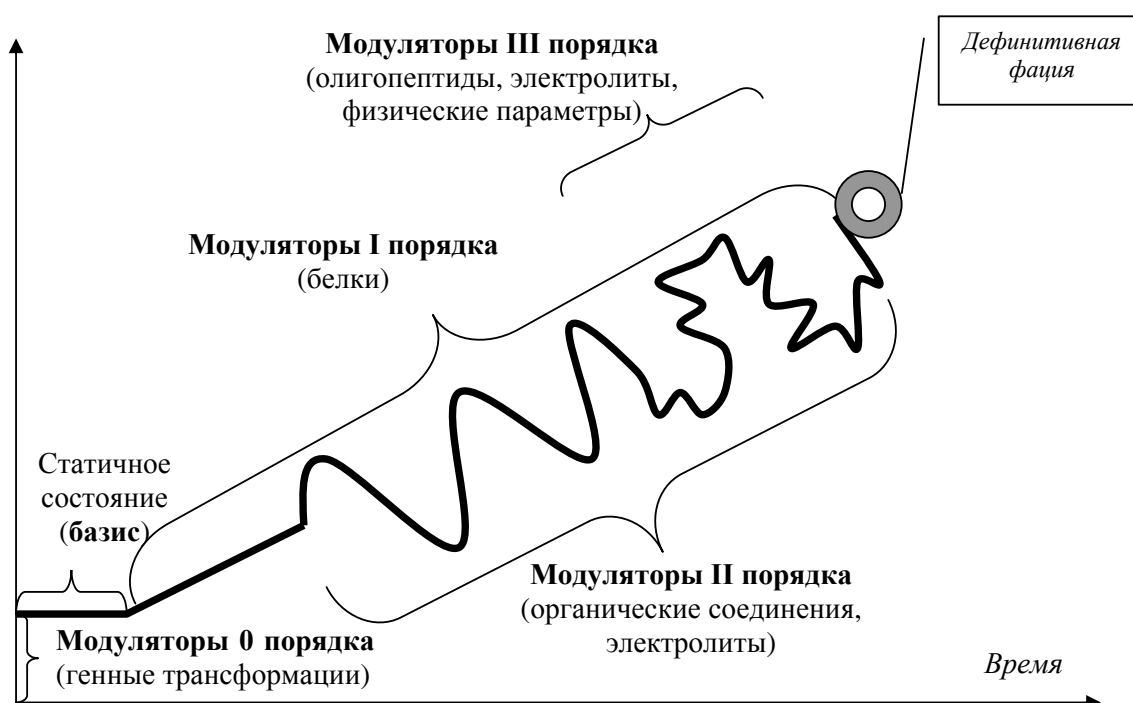


Рис. 2. Кристаллоскопическая фаза как результат многоуровневой модуляции

Следующим важнейшим фактором, оказывающим влияние на метаболический сигнал, выступают физико-химические особенности самих белков, образующих протеом. В этот первый порядок интегрированы их конформационные, ионизационные, структурные характеристики, наличие заместителей, комплексообразования, агрегации, денатурации части или всех протеинов и др.

В меньшей степени оказывают воздействие на биоинформацию, а, следовательно, на способность к кристаллизации экзо- и эндогенные небелковые компоненты биосистемы. К ним можно отнести различные соединения органического ряда и электролиты (второй порядок). Эти факторы оказывают умеренное и предположительно обратимое действие на биосигнал.

Наконец, минимальный вклад в трансформацию информации вносят агенты третьего порядка. К числу последних, по нашему мнению, могут быть причислены различные олигопептиды, некоторые электролиты и широкий спектр физических факторов (температура окружающей и внутренней среды, магнитные и элек-

трические поля, ионизирующие и лазерные излучения и др.).

Вся вышеперечисленная совокупность модуляторов и несет обобщенный метаболический сигнал, который в дальнейшем регистрируется и оценивается с помощью комплекса биокристаллоскопических методов.

В то же время приведенная классификация модулирующих факторов по модулю силы воздействия не позволяет исчерпывающе описать их спектр и характеристики, что представляется принципиально важным с позиций разработки методологии управления процессами биокристаллизации, что, в свою очередь, может приобрести большое теоретическое и прикладное значение. Именно поэтому возникает необходимость подразделения факторов модуляции по природе воздействующего агента. В связи с этим логичным представляется выделение 4 основных групп, каждая из которых включает ряд специфичных агентов (рис. 3). Несмотря на достаточную четкость их дифференциации, важно подчеркнуть, что в реальных условиях, прежде всего – *in vivo*, присутствуют исключительно смешанные воздействия.

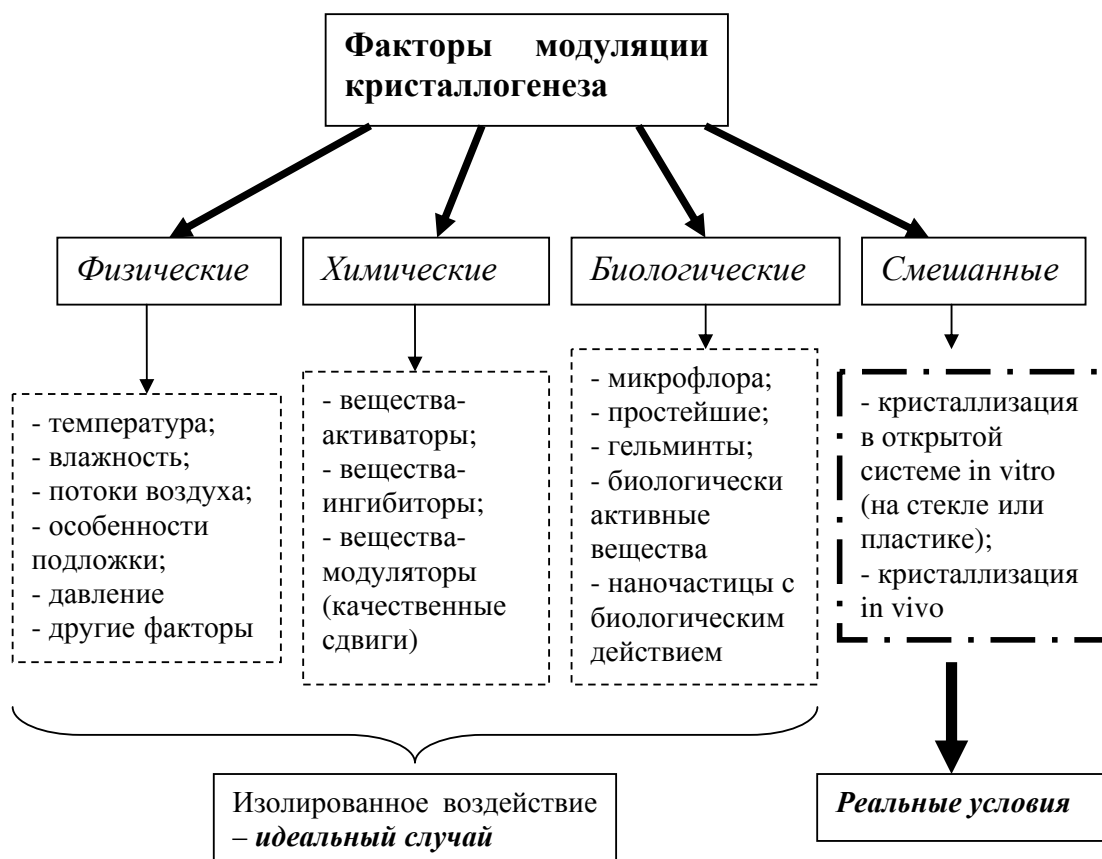


Рис. 3. Классификация модуляторов биокристаллогенеза по природе воздействующего агента

Формирование систематичных представлений о совокупности влияющих на протеом факторов является сугубо теоретической задачей, тогда как для решения практически значимых проблем первостепенное значение имеет изучение возможностей формирования направленного и управляемого биокристаллогенеза. Это обстоятельство диктует необходимость поиска и изучения отдельных факторов, способствующих сдвигу кристаллопротеома в сторону активации кристаллообразования либо его ингибирования (полного или частично). Относительно агентов активации биокристаллогенеза можно заметить, что они описаны недостаточно

полно, но можно предположить соответствие их функциональных групп выделенным ранее в качестве общих классов факторов модуляции био-ассоциированного кристаллообразования. Некоторые факторы ингибирования были нами классифицированы.

Факторы полного торможения биокристаллогенеза:

- I. Физические:
  1. «Двойная» и «тройная» точка.
  2. Неблагоприятные условия для кристаллизации.
  3. Благоприятные условия для деструкции кристаллов.

II. Химические:

1. Полимеризация органических соединений (в частности, аминокислот).
2. Комплексообразование и хелатообразование.
3. Введение сильных ингибиторов кристаллогенеза (например, озона в высоких концентрациях).
4. Введение деструкторов кристаллов.
5. Введение соединений, способствующих геле- или золеобразованию.
6. Гиперстимуляция образования аморфных тел.
7. Введение веществ, способствующих расслоению фаз (в частности, липиды и липоиды) – торможение образования кристалломицелл.
8. Введение дезагрегантов – торможение фазы агрегации кристалломицелл.
9. Введение деконформаторов белка.

III. Биологические:

1. Выделение живыми организмами метаболитов-сильных ингибиторов кристаллогенеза.
2. Биодegradация кристаллов живыми организмами.
3. Непосредственное вытеснение кристаллической решетки объемом биомассы (прежде всего, относительно микроорганизмов).

IV. Сочетание факторов.

Подчеркивая значимость классификации факторов модуляции по природе воздействующего агента, важно заметить, что они аналогичны и полностью (по групповому составу) сходны с активационными агентами. Стоит подчеркнуть, что данные воздействия потенциально могут вызвать как полное, так и частичное, в т. ч. локальное, ингибирование биокристаллогенеза.

Интегрируя все вышеприведенные представления о факторах, влияющих на формирование биогенных кристаллов в условиях *in vitro* и *in vivo*, а также данные литературы и результаты собственных многолетних исследований, нами и предлагается единая концепция, трактующая фундаментальные закономерности кристаллообразования, ассоциированного с живыми организмами, которая названа нами *холистической теорией биокристаллогенеза* [26].

Таким образом, многогранность и полифункциональность явления био-ассоциированной кристаллизации заставляет рассматривать биокристалл как носитель метаболической информации, где в качестве «стержня» выступают белковые структуры (кристаллопротеом), а дополняющими агентами являются многочисленные гетерогенные факторы химической, физической и биологической природы, синергетично создающие окончательный вид хранимой и переносимой изучаемыми структурами биоинформации. Подобный необычный взгляд на проблему биокристаллогенеза создает естественные и обоснованные предпосылки для использования новых возможностей биокибернетики.

**Список литературы**

1. Антропова И.П., Габинский Я.Л. Кристаллизация биожидкости в закрытой ячейке на примере слюны // Клиническая лабораторная диагностика. 1997. № 8. С. 36–38.
2. Артюшевская Н.И., Павлович О.В. Кристаллы холестерина сближают ишемическую болезнь сердца и ревматоидный артрит // Мед. новости. 2000. № 5. С. 30–33.
3. Барер Г.М., Денисов А.Б. Кристаллографический метод изучения слюны. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2008. 240 с.
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. Барер Г.М., Денисов А.Б., Стурова Т.М. Вари-

бельность кристаллических агрегатов ротовой жидкости в норме // Российский стоматологический журнал. 2003. № 1. С. 33–35.

6. Белова Л.М., Потехина Ю.П. Исследование конформационных изменений молекулы альбумина в различных условиях методом клиновидной дегидратации // Нижегородский медицинский журнал. 2003. № 3–4. С. 86–90.
7. Болгов С.В., Лошкарев В.П., Коротких Н.Г., Паишков А.Н. Влияние факторов внешней среды на кристаллизацию ротовой жидкости // Стоматология. 2002. Т. 81. С. 13–16.
8. Бритова А.А., Романюк В.Ю. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на процессы кристаллообразования // Лазерная медицина. – 2007. Т. 11, № 1. С. 26–29.
9. Бузверя М.Э., Шишпор И.В., Еришкова И.А. с соавт. Экспериментальное исследование влияния импульсного магнитного поля на структуру биологической жидкости // Мат. III Всеросс. научно-практ. конф. «Функциональная морфология биологических жидкостей». Москва. 2004. С. 14–16.
10. Бузверя М.Э., Шишпор И.В., Шатохина С.Н. с соавт. Морфометрический анализ фаций сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 9. С. 22–23.
11. Василиадис А., Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Автоматизированная программа аналогового поиска изображений при исследовании системной и локальной организации биологических жидкостей // Сб. научных трудов 2-й всероссийской научно-практической конференции «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». Москва. 2001. С. 10–11.
12. Волчецкий А.Л., Рувинова Л.Г., Спасенников Б.А. с соавт. Кристаллизация и кристаллография: медико-биологические аспекты. Архангельск, 1999. 374 с.
13. Воробьев А.В., Мартусевич А.К., Перетягин С.П. Кристаллогенез биологических жидкостей и субстратов в оценке состояния организма. Нижний Новгород: ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий», 2008. 384 с.
14. Девяткин А.А. с соавт. Результаты рентгено-спектрального микроанализа дегидратированных образцов водянистой влаги на различных стадиях развития старческой катаракты // Сб. науч. ст. научно-практ. конф. «Современные технологии в хирургии катаракты-2003». М. 2003. С. 104–109.
15. Денисов А.Б. Алгоритм оценки кристаллических фигур, полученных при высушивании смешанной слюны // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 136, № 7. С. 37–40.
16. Денисов А.Б., Барер Г.М., Селифанова Е.И. Особенности кристаллизации ротовой жидкости у больных сахарным диабетом в случае отсутствия кристаллических структур // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 140, № 7. С. 114–116.
17. Дерябина Н.И., Залесский М.Г. Содержание белковых компонентов в капле сыворотки крови при ее высушивании // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. XII, № 1. С. 85–87.
18. Дрокин С.И., Дзюба Б.Б., Гурина Т.М. с соавт. Особенности кристаллизации суспензии клеток, содержащих осмотически неактивные внутриклеточные структуры // Цитология. 2004. Т. 46, № 9. С. 787.
19. Залесский М.Г. Распределение минеральных и белковых компонентов в фации капли смеси мочи и диагностикума «ЛИТОС-система» // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. XII, № 2. С. 93–94.
20. Залесский М.Г., Гетлинг А.В. Конвентивные потоки в каплях воды и биологической жидкости («ЛИТОС-система») на твердой подложке // Вестник новых медицинских технологий. 2005. Т. XII, № 3–4. С. 43–45.
21. Залесский М.Г., Эмануэль В.Л., Краснова М.В. Физико-химические закономерности структуризации

капли биологической жидкости на примере диагностики «Литос-система» // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 8. С. 20–24.

22. Кононенко Е.В., Миронов Е.В. Дислокационно-дисклинационные механизмы преобразования текстуры биожидкости при агрегировании // Сб. науч. тр. 2-й всеросс. научно-практ. конф. «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». Москва. 2001. С. 21–26.

23. Легуш Э.Ф. Физико-химические закономерности кристаллизации солей металлов в присутствии биосубстрата: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа, 1998.

24. Мартусевич А.К. Биокристаллизация: гносеология, методология, информативность. Киров: Типография Вятской ГСХА, 2008. 150 с.

25. Мартусевич А.К. Процесс структурной самоорганизации биологических жидкостей при дегидратации: системный анализ // Информатика и системы управления. 2010. № 2. С. 31–34.

26. Мартусевич А.К., Воробьев А.В., Гришина А.А., Русских А.П. Физиология и патология кристаллостаза: общая парадигма и перспективы изучения // Вестник Нижегородского университета им Н.И. Лобачевского. 2010. № 1. С. 135–139.

27. Мартусевич А.К., Гришина А.А., Камакин Н.Ф. Модификация кристаллогенных свойств биожидкости субстратами содержащихся в ней ферментов // Информатика и системы управления. 2009. № 4. С. 84–86.

28. Мартусевич А.К., Зымин Ю.В. Исследование модуляции кристаллообразования биологической жидкости // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. XVII, № 4. С. 194–197.

29. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г. Кристаллогенные свойства биологической жидкости при введении химического агента // Современные технологии в медицине. 2011. № 1. С. 95–98.

30. Медведева Н.В., Ипатов О.М., Иванов Ю.Д., Дрожжин А.И., Арчаков А.И. Нанобиотехнология и наномедицина // Биомедицинская химия. 2006. Т. 52, Вып. 6. С. 529–546.

31. Миң 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.

32. Новиков А.Н. Механизм роста кристаллов льда в сложных биологических системах // Биофизика. 1991. Т. 36, № 1. С. 122–127.

33. Обухова Л.М. Роль протеинов в формировании структурного макропортрета плазмы крови при интоксикации организма: Автореф. ... докт. биол. наук. Н. Новгород, 2010. 48 с.

34. Ратис Е.Г. Белок и жизнь. Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка. М.: «МИЛТА – ПКП ГИТ», 2003. 368 с.

35. Ратис Е.Г. Самоорганизация и супермолекулярная химия пленки белка от нано- до макромасштаба // Журнал технической физики. 2004. Т. 74, Вып. 4. С. 117–122.

36. Рихванов Л.П. с соавт. Биоминерализация в организме человека и животных. Томск: Изд. дом «Тандем Арт», 2004. 498 с.

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

38. Тарасевич Ю.Ю. Механизмы и модели дегидратационной самоорганизации биологических жидкостей // Успехи физических наук. 2004. Т. 174, № 7. С. 779–790.

39. Тарасевич Ю.Ю., Аюпова А.К. Влияние диффузии на разделение компонентов биологической жидкости при клиновидной дегидратации // Журнал технической физики. 2003. Т. 73, Вып. 5. С. 13–18.

40. Трунова Т. И. Растение и низкотемпературный стресс. М.: Наука, 2007. 54 с.

41. Чашечкин Ю.Д. Природа формирования структур в неоднородных жидкостях // Сб. науч. тр. 2-й всеросс. научно-практ. конф. «Морфология биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения». Москва. 2001. С. 5–7.

42. Чухман Т.П., Свердлов С.М., Ильясова Н.Ю. с соавт. Компьютерный анализ и классификация изображений кристаллограмм слезной жидкости // Мат. III Всеросс. научно-практ. конф. «Функциональная морфология биологических жидкостей». Москва. 2004. С. 43–44.

43. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М.: Хризопраз, 2001. 304 с.

44. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Девяткин А.А. с соавт. Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза). М.: Медицина, 2004. 244 с.

45. Яхно Т.А. с соавт. Белок и соль: пространственно-временные события в высыхающей капле // Журнал технической физики. 2004. Т. 74, Вып. 8. С. 100–108.

46. Annarelli C. et al. Ion and molecular recognition effects on the crystallization of bovine serum albumin-salt mixtures // Cryst. Eng. 2000. Vol. 3, № 3. P. 173–194.

47. Annarelli C., Fornazero J., Bert J., Colombania J. Crack patterns in drying protein solution drops // Eur. Phys. J. E. 2001. Vol. 5. P. 599–603.

48. Bulone D., Martorana V., San Biagio P. L. Effects of intermediates on aggregation of native bovine serum albumin // Biophysical chemistry. 2001. Vol. 91. P. 61–69.

49. Come J. H., Fraser P. E., Lansbury P. T. Jr. A kinetic model for amyloid formation in the prion diseases: importance of seeding // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90, № 13. P. 5959–5963.

50. Ehrhardt P., Davis S.H. Non-isothermal spreading of liquid drops on horizontal plane // Journal of Fluid Mechanics. 1991. Vol. 229. P. 365–388.

51. Growth of crystals / Ed. Givargizov E. I., Melnikova A. M. New York: Kluwer Acad. Publ., 2002. 258 p.

52. Jones W. T., Resnick M. The characterization of soluble matrix proteins in selected human renal calculi using two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis // J. Urology. 1990. Vol. 144, № 4. P. 1010–1014.

53. Martusevich A.K., Kamakin N.F. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. Vol. 143, № 3. P. 385–388.

54. Martusevich A.K., Grishina A.A., Bochkareva A.V. Crystallography of biological fluid as a method of evaluating its physicochemical characteristics // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2007. Vol. 143, № 3. P. 385–388.

55. Pauchard L., Allain C. Stable and unstable surface evolution during the drying of a polymer solution drop // Phys. Rev. E. 2003. Vol. 68. P. 52801.

56. Shiekh F.A., Khullar M., Singh S.K. Lithogenesis: induction of renal calcifications by nanobacteria // Urol. Res. 2006. Vol. 34, № 1. P. 53–57.

57. Yakhno T.A. et al. The informative-capacity phenomenon of drying drops // IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine. 2004. Vol. 24, № 2. P. 96–104.

### Сведения об авторах

1. **Мартусевич Андрей Кимович** – к.м.н., с.н.с. отд. экспериментальной медицины ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития России. Адрес: г. Н.Новгород, Верхне-Волжская наб., д. 18. Тел. 8-909-144-91-82. E-mail: cryst-mart@yandex.ru

2. **Камакин Николай Федорович** – д.м.н., проф., зав. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России.

3. **Симонова Жанна Георгиевна** – к.м.н., асс. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России.

Т.А. Першина, А.П. Спицин

## ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОТЯГОЩЕННОСТЬЮ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Т.А. Pershina, A.P. Spitsin

## HEARTTHROB RATE AND CENTRAL CIRCULATORY DYNAMICS RESULTS DEPENDING ON PRIMARY VEGETATIVE TONUS AMONG YOUNG PEOPLE WITH GENETIC ARTERIAL HYPERTENSION PREDISPOSITION

*Кировская государственная медицинская  
академия*

В статье приведены результаты анализа показателей центральной гемодинамики в зависимости от величины ЧСС с учетом исходного вегетативного тонуса и пола у лиц молодого возраста с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии. Характер взаимодействий ЧСС и показателей гемодинамики зависят от пола и исходного вегетативного тонуса.

**Ключевые слова:** частота сердечных сокращений, вегетативная нервная система, наследственная отягощенность

Current article provides findings and analysis results describing central circulatory dynamics rates which depend on heartthrob rate considering primary vegetative tonus and gender among young people with genetic arterial hypertension predisposition. Correlation between heartthrob rate and central circulatory dynamics depends on gender and primary vegetative tonus.

**Key words:** Heartthrob rate, vegetative nervous system, genetic predisposition

### Введение

В последние годы частота сердечных сокращений (ЧСС) становится предметом все более пристального внимания и как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и как объект терапевтических воздействий, позволяющих улучшить прогноз у кардиологических больных [7].

Это не случайно, потому что частота сердечных сокращений является одной из фундаментальных физиологических характеристик человека, не только сердца [12-14]. Известно, что частота пульса (ЧСС) является не гомеостатической переменной, а регулирующим воздействием в системе барорефлекторной стабилизации АД. Поэтому величина этой переменной должна изменяться в широких пределах при действии различных возмущений, с

целью обеспечить постоянство АД [15]. В ЧСС одинаково важны ее диапазон колебаний в покое и изменения при стрессе [16]. Именно ЧСС покоя является одним из важнейших критериев резервов нашего организма и предиктором риска фатальных состояний [17, 18]. Повышение ЧСС покоя всегда ассоциируется с ухудшением здоровья: от простой физической детренированности до самых тяжелых заболеваний [13].

Частота сердечных сокращений имеет прямую связь с уровнем АД независимо от возраста и пола [18]. Повышение ЧСС объясняется автономным дисбалансом ЦНС-гиперактивацией симпатической и снижением активности парасимпатической систем [9, 10]. Несомненно, что ряд факторов, определяющих или провоцирующих активацию симпатической нервной системы, пока остаются в числе неизвестных. Однако определенная роль отводится генетическим факторам и образу жизни (социально-экономический статус, диета, уровень физической активности и т.д.). Оказалось, что у нормотензивных пациентов с отягощенной наследственностью по АГ имеется тенденция к гиперактивации симпатической нервной системы, в отличие от пациентов без подобного анамнеза [8].

За последние десятилетия представления о роли и значимости ЧСС в клинической практике существенно изменились. Новые исследования, однако, показывают, что снижение ЧСС, в том числе путем постоянного приема бета-блокаторов и препаратов некоторых других групп, у лиц с АГ связано с более высоким кардиоваскулярным риском и смертностью. В соответствии с опубликованными в последнее время данными замедление ЧСС при АГ ассоциируется с укорочением продолжительности жизни, большей частотой сердечных приступов, большим числом инсультов, увеличением частоты и тяжести сердечной недостаточности [15].

Таким образом, изучение связей числа сердечных сокращений (ЧСС) с различными показателями гемодинамики у здоровых лиц и во всяком случае у лиц, не предъявляющих каких-либо жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, является актуальным.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилась оценка показателей центральной гемодинамики у лиц молодого возраста в зависимости от диапазона ЧСС с учетом пола и наследственной отягощенности по артериальной гипертензии.

### Материалы и методы

В исследованиях приняли участие 127 студентов (41 мужчина и 86 женщин) 6 курса медицинского ВУЗа, не предъявлявшие жалоб на момент исследования, без соматической патологии. Средний возраст – 23±1,6 года. В исследуемую группу отбирались лица с риском к повышению артериального давления (артериальная гипертензия у отца или матери, а также у бабушек или дедушек по отцовской или материнской линии). Повышенное артериальное давление у одного из родственников, на основании истории болезни, принималось условием за 1 балл риска развития артериальной гипертензии у обследуемого. Контрольную группу составил 41 студент (21 мужчина и 20 женщин) без наследственной отягощенности по АД, без соматической патологии. Контрольная группа была сопоставима по возрасту. Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено информированное согласие на него. У всех испытуемых определяли рост (см) и массу тела (кг). Измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений электронным порта-

тивным тонометром модели 705 IT Omron (Япония) с цифровой регистрацией показателей, согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2001). За 30 минут перед измерением артериального давления (АД) исключался прием пищи, курение, физическое напряжение и воздействие холода. В исследование были включены испытуемые, у которых систолическое артериальное давление было не ниже 100 мм рт. ст. и не выше 150 мм рт. ст. Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле [6]:  $\text{СрГД} = \text{АДД} + (\text{ПД}/3)$ . Исследование ударного объема непременным способом производили по формуле Старра [19]:  $\text{УО} = 90,97 + (0,54 \text{ ПД}) - (0,57 \text{ ДАД}) - (0,61 \times \text{возраст})$ . Минутный объем кровообращения (МОК) определяли как произведение УО на ЧСС. Величину общего периферического сопротивления (ОПС) рассчитывали по формуле Пуазейля  $[(\text{АДД} + 1/3 \text{ ПД}) \times 1330 \times 60] / \text{МО}$ . Сердечный индекс (СИ) рассчитывали по отношению минутного объема крови к одному квадратному метру поверхности тела. Поверхность тела (ППТ) определяли исходя из роста и массы тела исследуемого по формуле Дюбуа:  $\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{В}^{0,423} \times \text{Р}^{0,725}$ , где В – масса испытуемого в кг, а Р – рост тела в см [10]. Ударный индекс рассчитывали по формуле:  $\text{УИ} = \text{УОК} / \text{ППТ}$  [4]. Удельное периферическое сопротивление (УПС) вычисляли по формуле:  $\text{УПС} = (\text{САД} \times \text{ППТ}) / \text{МОК}$ . Потребность миокарда в кислороде определяли по величине «двойного произведения» по Робинсону [1]. Рассчитывали коэффициент выносливости (КВ, усл. ед.) по формуле:  $\text{КВ} = (\text{ЧСС} / \text{ПД}) \times 10$ , где ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин), ПД – пульсовое давление (мм рт. ст.). Вегетативный индекс (ВИ) рассчитывали по формуле:  $\text{ВИ} = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) \times 100$  [3]. Значения  $> +5$  свидетельствовали о преобладании симпатических влияний ВНС (симпатикотония), значение  $< -5$  – о преобладании парасимпатических влияний (ваготония), значения от  $-5$  до  $+5$  – о вегетативном равновесии (нормотония) [3]. Для оценки уровня функционирования системы кровообращения был использован адаптационный потенциал (АП, баллы) по Р.М. Баевскому [2]:  $\text{АП} = 0,011 \text{ ЧСС} + 0,014 \text{ В} + 0,009 \text{ МТ} - 0,009 \text{ ДТ} - 0,27$ , где В – возраст (в годах), МТ – масса тела (в кг), Р – рост (в см).

Фактические значения параметров гемодинамики сравнивали с должными значениями. Большинство должных показателей гемодинамики вычисляется исходя из базовой формулы должного минутного объема крови (ДМО, л/мин), предложенной Н.Н. Савицким, с учетом интенсивности обменных процессов,  $\text{ДМО} = \text{ДОО} / 281$ , где ДОО – это должный основной обмен, рассчитываемый по формулам Гарриса-Бенедикта, учитывающими, что основной обмен зависит от пола, возраста и массы тела. Соотношение  $(\text{МОК}_{\text{факт}} / \text{ДМОК}) \times 100\%$  позволяет выразить в относительных величинах отклонения реального сердечного выброса к «идеальному» для пациента данного возраста, пола, роста и массы. Остальные должные гемодинамические показатели рассчитывали по следующим формулам. Должный ударный индекс (ДУОК, мл):  $\text{ДУОК} / \text{ПТ}$ . Должный сердечный индекс (ДСИ, мл/м<sup>2</sup>):  $\text{ДМОК} / \text{ПТ}$ . Должное общее периферическое сосудистое сопротивление (ДОПСС, дин\*с\*см<sup>-5</sup>):  $(80 \times \text{СрГД}) / \text{ДМОК}$ . Должное удельное периферическое сопротивление (ДУПСС, у.е.):  $\text{СрГД} / \text{ДСИ}$ . Должная («условная») работа сердца ( $\text{А}_{\text{долж}}$ , кг\*м) –  $\text{А}_{\text{долж}} = \text{ДМОК} \times \text{СрГД} \times 13,6$ . При этом фактическая работа сердца ( $\text{А}_{\text{факт}}$ , кг\*м) =  $\text{МОК} \times \text{СрГД} \times 13,6$ . При сопоставлении  $\text{А}_{\text{факт}}$

и  $\text{А}_{\text{факт}}$  представляется возможность судить, является ли работа сердца в данной гемодинамической ситуации достаточной, избыточной или недостаточной.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета «Statistica 6,0». Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средней и стандартной ошибок. Проводился корреляционный анализ по Spearman. Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

Анализ показателей центральной гемодинамики был проведен в следующих границах колебаний ЧСС. Первая группа: ЧСС от 61 до 80 уд/мин, вторая – от 81 до 90 уд/мин и третья – свыше 90 уд/мин. При этом учитывался также исходный тип доминирования вегетативной нервной системы и наследственная отягощенность по артериальной гипертензии.

1. Показатели центральной гемодинамики с ЧСС от 61 до 80 уд/мин

Средний балл наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии у лиц мужского пола с доминированием симпатического отдела ВНС составлял  $1,5 \pm 0,25$  балла, а ваготонического оказался выше –  $2,1 \pm 0,33$  балла. Обследуемые не различались по массе тела ( $p = 0,58$ ). Показатели центральной гемодинамики у студентов мужского пола при ЧСС от 61 до 80 уд/мин с исходно различным доминированием отдела ВНС были следующими. Достоверные различия наблюдались по величине АДС, АДД, СрГД, МОК, удельного периферического сосудистого сопротивления (УПС). Отсутствовали достоверные различия по ЧСС, ПД, УОК и СИ. Систолическое и диастолическое артериальное давление были выше у студентов с доминированием парасимпатического отдела ВНС ( $135 \pm 6$  мм рт. ст. против  $123 \pm 6$  мм рт. ст.,  $p < 0,0002$  и  $78 \pm 5$  мм рт. ст. против  $78 \pm 6,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,0009$  соответственно). Удельное периферическое сопротивление также оказалось более высоким у мужчин с доминированием парасимпатического отдела ВНС ( $33,8 \pm 4,8$  дин\*с\*см<sup>-5</sup> против  $27,2 \pm 4,54$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>,  $p < 0,011$ ). Адаптационный потенциал (АП) сердечно-сосудистой системы был выше 2,0 баллов, указывая на умеренное напряжение механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы как в одной, так и другой группе.

Анализ корреляционных связей ЧСС с отдельными показателями гемодинамики выявил следующие закономерности. При положительном значении ВИ (доминирование симпатического отдела ВНС) не было достоверных связей ЧСС с АДС, АДД, УПС. При доминировании парасимпатического отдела ВНС достоверные корреляционные связи ЧСС выявлены с АДД ( $r = 0,73$ ;  $p = 0,033$ ), СрГД ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,048$ ), УПС ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,0072$ ).

Анализ показателей центральной гемодинамики у лиц женского пола с аналогичной частотой (61-80 уд/мин) показал следующее. Наследственная предрасположенность для лиц с преобладанием симпатического отдела ВНС составила  $1,4 \pm 0,2$  балла, а парасимпатического –  $2,1 \pm 0,03$  балла. Более высокие значения АДС, АДД, СрГД и УПС обнаружены у «ваготоников», а УОК, МОК и СИ – у «симпатотоников». Систолическое артериальное давление у лиц с доминированием парасимпатического отдела ВНС составляло  $123 \pm 2,0$  мм рт. ст., а симпатического –  $111 \pm 2,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,012$ . Сердечный индекс у «ваготоников» оказался значительно



ниже такового у «симпатоников» ( $2,8 \pm 0,10$  л/м<sup>2</sup> против  $4,0 \pm 0,11$  л/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0025$ ), а УПС – больше ( $33,9 \pm 1,1$  дин\*с\*см<sup>-5</sup> против  $20,0 \pm 0,6$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>,  $p < 0,0001$ ). Не обнаружено достоверных различий по величине ПД, ДП, УОК, МОК. Исследуемые группы не различались также по росту и массе тела.

Анализ корреляционных связей ЧСС с отдельными показателями гемодинамики у лиц женского пола при доминировании симпатического отдела ВНС (ВИ>5,0) выявил следующие закономерности. Достоверные связи ЧСС выявлены с АДС ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,033$ ), АДД ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,023$ ), СрГД ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,0013$ ). Корреляционная связь ЧСС с УПС оказалась недостаточно достоверной ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,073$ ). Анализ корреляционных связей между отдельными показателями гемодинамики при доминировании парасимпатического отдела ВНС (ВИК>-5,0) показал следующее. Корреляционные связи ЧСС выявлены с АДД ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,0027$ ) и ДП ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,00021$ ), а связи ЧСС с АДС, СрГД, УПС оказались незначимыми.

Анализ показателей центральной гемодинамики у лиц женского пола при ВИК от + 5 до - 5 усл. ед. (условно эйтония) при той же ЧСС показал, что достоверные различия наблюдаются только по АДД и СрГД. Диастолическое артериальное давление при положительных значениях ВИ составляло  $70 \pm 1,6$  мм рт. ст., а отрицательных –  $75 \pm 1,4$  мм рт. ст.,  $p = 0,045$ . Среднее гемодинамическое артериальное давление было выше также при отрицательных значениях ВИ ( $83,3 \pm 4,6$  мм рт. ст., против  $78,6 \pm 3,27$ ;  $p = 0,045$ ). Наследственная отягощенность для лиц с преобладанием симпатического отдела ВНС составила  $1,6 \pm 0,2$  балла, а парасимпатического –  $2,0 \pm 0,18$  балла.

Сравнение показателей гемодинамики при доминировании симпатического отдела ВНС с ЧСС от 61 до 80 уд/мин в зависимости от пола показало следующее. Достоверные отличия выявлены по АДС, АДД, СрГД, СИ, УИ, УПС и АП. Систолическое и диастолическое артериальное давление оказалось выше у лиц мужского пола. Сердечный и ударный индексы оказались выше у лиц женского пола. СИ у мужчин составлял  $3,3 \pm 0,6$  л/м<sup>2</sup>, а у женщин –  $4,0 \pm 0,01$  л/м<sup>2</sup>,  $p < 0,0025$ . Ударный индекс  $44 \pm 6,0$  мл и  $55 \pm 1,4$  мл соответственно,  $p < 0,006$ . Низкие показатели кровоснабжения у мужчин, по-видимому, связаны с более высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением. Действительно, УПС у лиц мужского пола достигало в среднем  $27,0 \pm 5,0$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> против  $20,0 \pm 3,6$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> у женщин,  $p = 0,0001$ . В то же время не выявлено достоверных различий в значениях УОК, МОК, ПД, ДП.

Сравнение показателей гемодинамики при доминировании парасимпатического отдела ВНС при ЧСС от 61-до 80 уд/мин в зависимости от пола выявило следующее. Достоверные различия выявлены в значениях АДС, УОК, МОК, ПД, СрГД. Систолическое артериальное давление у мужчин в среднем составляло  $135 \pm 6$  мм рт. ст., а у женщин –  $123 \pm 2,0$  мм рт. ст.,  $p < 0,0003$ ). Хотя удельное периферическое сопротивление было одинаковым у мужчин и женщин, УОК и МОК, а также ПД были достоверно больше у лиц мужского пола. Ударный индекс, однако, достоверно не отличался, наследственная предрасположенность к АГ для лиц мужского пола с преобладанием парасимпатического отдела ВНС составила  $1,5 \pm 0,25$  балла, а для женщин больше –  $2,05 \pm 0,3$  балла.

2. Показатели центральной гемодинамики с ЧСС от 81 до 90 уд/мин

Сравнение показателей гемодинамики при ЧСС от 81 до 90 уд/мин при доминировании симпатического отдела ВНС в зависимости от пола выявило следующее. Достоверные различия выявлены в значениях АДС, ПД, СрГД, УИ, УПС, ДП и АП. Различия по ЧСС, АДД, УОК, МОК были не достоверными. Практически одинаковые с мужчинами УО и МОК у женщин достигаются за счет более высокой работы сердца. Если у мужчин фактическая работа сердца была ниже должной, то у женщин она превышала должные значения на 19,3%;  $p = 0,00002$ . Кроме того, у лиц женского пола было меньше удельное периферическое сопротивление ( $21,0 \pm 0,5$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> против  $29,0 \pm 2$ , дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> у мужчин). На более выраженное усиление симпатического отдела ВНС у лиц женского пола указывают и значения ВИ. У мужчин он составлял  $8,4 \pm 2,7$  усл. ед., а у женщин –  $15,4 \pm 1,33$  усл. ед.;  $p = 0,037$ .

Анализ корреляционных связей между отдельными показателями гемодинамики при доминировании симпатического отдела ВНС у женщин с ЧСС от 81 до 90 уд/мин выявил следующие закономерности. Корреляционные связи ЧСС с АДС, СрГД, УО, МОК, УПС оказались не значимыми. У мужчин также связи ЧСС с основными гемодинамическими показателями (МОК, УО, УПС) оказались недостоверными.

3. Показатели центральной гемодинамики с ЧСС свыше 90 уд/мин. Сравнение показателей гемодинамики при доминировании симпатического отдела ВНС с ЧСС свыше 90 уд/мин в зависимости от пола не выявило достоверных различий по АДС, АДД, ПД, УИ, СИ и УПС. Достоверные различия касались только веса и роста. АДС и АДД находились в пределах нормальных значений. Фактические значения МОК превышали должные значения на 23,6% у женщин и только на 3,5% у мужчин. Фактическая работа сердца отличалась от должной на 26,38% у женщин и только на 5,86% у мужчин. УПС как у мужчин, так и женщин было достаточно низким и составляло  $23,38 \pm 5,86$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> и  $24,2 \pm 3,92$  дин\*с\*см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> соответственно.

Анализ корреляционных связей между отдельными показателями гемодинамики при доминировании симпатического отдела ВНС у мужчин выявил следующие закономерности. Корреляционные связи ЧСС с АДС, СрГД, УПС оказались не значимыми.

Анализ корреляционных связей между отдельными показателями гемодинамики при доминировании симпатического отдела ВНС у женщин выявил следующие закономерности. Достоверные корреляционные связи ЧСС выявлены с АДС ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,047$ ), АДД ( $r = 0,50$ ;  $p = 0,016$ ), СрГД ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,018$ ). Поддержание МОК обеспечивается исключительно высокой работой сердца, о чем свидетельствуют высокие значения ДП и фактической работы. На напряжение механизмов регуляции сердечной деятельности указывают и низкие значения АП: как у мужчин, так и женщин АП превышал 2,0 балла.

Особенности гемодинамических показателей у мужчин и женщин с доминированием симпатического отдела ВНС с различной ЧСС представлены в табл. 1 и 2. По мере роста ЧСС начинает увеличиваться АДД, растет удельное периферическое сопротивление, СрГД. При этом снижаются и УОК и МОК, увеличение ЧСС сопровождается существенным повышением нагрузки на сердце, что отражается в снижении адаптационного потенциала (АП) сердечно-сосудистой системы в целом.

**Влияние ЧСС на показатели центральной гемодинамики у лиц мужского пола с наследственной отягощенностью по АГ при доминировании симпатического отдела ВНС (M±m)**

Показатели	ЧСС		
	1. (61-80) n=6	2. (81-90) n=6	3. (свыше 90) n=11
АДС, мм рт. ст.	123,67±5,78	134±2,41*	122±3,4
АДД, мм рт. ст.	68,16±2,48	76,5±2,49*	73,9±1,67^
ЧСС, уд/мин	73±3,88	83,5±0,46*	97,9±1,66^
ПД, мм рт. ст.	55±6,4	57,2±3,68	48,5±3,66
УОК, мл	73,6±5,11	68,4±3,43	53,2±2,75^
МОК, мл	5388±250	5704±263*	4834±304
СрГД, мм. рт. ст.	86,67±2,49	95,56±1,75*	98±1,96^
УПС, дин*с*см-5/ м <sup>2</sup>	27,16±4,54	28,9±1,78	38,9±2,21^
ИНМ, усл. ед.	9,07±0,16	11,2±0,30*	12,0±0,41^
ВРМ, усл. ед.	5,79±0,23	6,0±0,44	5,23±0,33^
КЭМ, усл. ед.	0,64±0,027	0,53±0,037*	0,43±0,019
АП, баллы	2,17±0,12	2,51±0,05*	2,47±0,07^

Примечание: АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПД – пульсовое давление, УОК – ударный объем крови, МОК – минутный объем крови, СрГД – среднее гемодинамическое артериальное давление, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, УПС – удельное периферическое сосудистое сопротивление, АП – адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы; \*различия достоверны (p<0,05) между 1-2 группами; ^различия достоверны (p<0,05) между 1-3 группами.

Таблица 2

**Влияние ЧСС на показатели центральной гемодинамики у лиц женского пола с наследственной отягощенностью по АГ при доминировании симпатического отдела ВНС (M±m)**

Показатели	ЧСС		
	1. (61-80) n=34	2. (81-90) n=28	3. (свыше 90) n=23
АДС, мм рт. ст.	111,4±1,86	116±2,12	125±2,87^
АДД, мм рт. ст.	62,2±1,18	71,9±1,03*	78,5±2,45^
ЧСС, уд/мин	73,9±0,71	85,1±0,56*	100,5±1,38^
ПД, мм рт. ст.	49±1,9	44,3±1,6*	46,8±1,87
УОК, мл	74,9±1,05	66,2±0,99*	49,5±2,14^
МОК, мл	5532±78,1	5636±95,6	4630±193
СрГД, мм рт. ст.	78,6±1,27	86,64±1,28*	93,4±2,44^
УПС, дин*с*см-5/ м <sup>2</sup>	19±0,61	21±0,52	37,2±1,89^
ИНМ, ед.	8,20±0,16	9,9±0,19*	12,51±0,39^
ВРМ, ед.	5,28±0,11	4,93±0,13*	5,02±0,16^
КЭМ, ед.	0,64±0,013	0,50±0,0086*	0,40±0,017^
АП, баллы	1,91±0,38	2,21±0,04*	2,58±0,08^

Примечание: АДС – систолическое артериальное давление, АДД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ПД – пульсовое давление, УОК – ударный объем крови, МОК – минутный объем крови, СрГД – среднее гемодинамическое артериальное давление, УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, УПС – удельное периферическое сосудистое сопротивление, АП – адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы; \*различия достоверны (p<0,05) между 1-2 группами; ^ различия достоверны (p<0,05) между 1-3 группами.

### Выводы

1. При ЧСС от 61 до 80 уд/мин систолическое, диастолическое, среднее гемодинамическое и общее периферическое сосудистое сопротивление достоверно выше, а ударный и минутный объем крови ниже у лиц с наследственной отягощенностью по АГ при доминировании парасимпатического отдела ВНС.

2. Систолическое артериальное давление, среднее гемодинамическое давление и удельное периферическое сопротивление при ЧСС от 61 до 80 уд/мин достоверно выше у мужчин с доминированием симпатического отдела ВНС при наследственной отягощенности

по АГ. В то же время при доминировании парасимпатического отдела ВНС достоверно различаются систолическое артериальное давление и пульсовое давление, а общее периферическое сопротивление практически одинаково.

3. Систолическое артериальное давление, пульсовое давление, среднее гемодинамическое давление, общее сосудистое периферическое сопротивление достоверно выше, но сердечный и ударный индексы ниже у лиц мужского пола с наследственной отягощенностью по АГ при ЧСС от 81 до 90 уд/мин при доминировании симпатического отдела ВНС.

4. При ЧСС свыше 90 уд/мин основные показате-

ли центральной гемодинамики (АДС, АДД, ПД, МОК, УПС) у мужчин и женщин с наследственной отягощенностью по АГ достоверно не различаются.

5. Увеличение АДС у лиц мужского пола с наследственной отягощенностью по АГ происходит при увеличении ЧСС до 90 уд/мин, а затем снижается, в то же время удельное периферическое сопротивление постоянно увеличивается, а ударный объем снижается при нарастании ЧСС. У лиц женского пола изменения АДС начинаются при ЧСС свыше 90 уд/мин. В то же время увеличение АДД, удельного периферического сопротивления идет параллельно с увеличением ЧСС, при этом ударный объем сердца также достоверно снижается.

### Список литературы

1. Аринчин В.Ф. Оценка функционального состояния сердца у детей в онтогенезе // Вопросы охраны материнства и детства. 1983, № 2, С. 21.
2. Баевский Р.М., Берсенева А.П., Вакулин В.К. и др. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе изменения адаптационного потенциала системы кровообращения // Здравоохранение РФ: 1987: № 8. С. 7–11.
3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника. Диагностика. Лечение / А.М. Вейн. М.: МИА. 2000. 725 с.
4. Дуда И.В. Клиническое акушерство / И.В. Дуда, В.И. Дуда. М.: Медицина. 1997. 604 с.
5. Писарук А.В. Анализ механизмов возрастных изменений системы барорефлекторной регуляции с помощью математической модели // Проблемы старения и долголетия. 1999, № 2. С. 23.
6. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина. 1974, 311 с.
7. Bangalore S, Sawhney S, Messerli FH. Relation of beta-blocker induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1482–1489.
8. Benedict CR. Centrally Acting Antihypertensive Drugs: Reemergence of Sympathetic Inhibition in the Treatment of Hypertension. Current Hypertension Reports 1999, 4:305–312.

9. Brook RD, Julius S. Autonomic Imbalance, Hypertension, and Cardiovascular Risk. American Journal of Hypertension. 2000: 13:112S–12S

10. DuBois D, DuBois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med 1916; 17:863–71.

11. Esler M. The Sympathetic System and Hypertension. American Journal of Hypertension. 2000: 13: 6 (2): 99–106.

12. Goldberg R., Larson M., Levy D. Factors associated with survival to 75 years of age in middle-aged men and women: the Framingham study. Arch. Intern. Med. 1998. 156:505–509.

13. Habib G.B. Reappraisal of heart rate as a risk factor in the general population. Eur Heart J 1999 (Suppl H): H2–H10.

14. Julius S., Palatini P., Nesbitt S.D. Tachycardia; an important determinant of coronary risk in hypertension. J Hypertens 1998; 16 (Suppl 1): S 9–15.

15. Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension. Adding insult to injury. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1490–1491.

16. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1104–1106.

17. Lombardi F. Heart rate variability: a contribution to a better understanding of the clinical role of heart rate. Eur Heart J 1999; V1(Suppl H): h14–h11.

18. Sa Cunha R., Pannier B., Benetos et al. Association between high heart rate and high arterial rigidity in normotensive and hypertensive subjects. J Hypertens 1997; 15: 1423–1430.

19. Starr. Y. Clinical test as simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age / Y. Starr // Circulation. 1954. № 9. P. 664.

### Сведения об авторах:

1. Спицин Анатолий Павлович – доктор медицинских наук, профессор по кафедре патофизиологии, заведующий кафедрой патофизиологии Кировской ГМА Росздрава, e-mail: [sap@kirovgma.ru](mailto:sap@kirovgma.ru)

2. Першина Татьяна Анатольевна – аспирант кафедры патофизиологии Кировской ГМА Росздрава, e-mail: [sap@kirovgma.ru](mailto:sap@kirovgma.ru)

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 802.0 ББК 81.2Англ-923.2

В.А. Головин

## ЗАРУБЕЖНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ САЙТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

V.A. Golovin

## FOREIGN MEDICAL SITES FOR PATIENTS

*ГОУ ВПО Кировская ГМА  
Минздравсоцразвития*

Настоящая статья представляет собой краткий анализ структурных и лингвопрагматических особенностей основных видов и форм образования пациентов таких, как пособия и учебники для пациентов, книги по диетологии, популярные журналы, аудио- и видеопособия, ассоциации больных, группы поддержки, библиотеки для пациентов и др. Особое внимание уделено зарубежным медицинским сайтам, посвященным наиболее типичным заболеваниям, лекарственным препаратам, методам диагностики и здоровому образу жизни.

**Ключевые слова:** образование пациентов, электронные ресурсы, болезни, методы диагностики, лечения и профилактики.

The current article is a brief analysis of structural and linguistic pragmatic peculiarities of the most important kinds of patient education abroad such as manuals and textbooks for patients, books about healthy diets, popular magazines, audio- and video guides, patient associations, support groups, libraries for patients, etc. Particular attention is paid to components of foreign patient sites devoted to common diseases, medications, methods of diagnosis, and healthy life styles.

**Key words:** patient education, electronic resources, diseases, methods of diagnosis, treatment and prevention.

### Введение

Пациент, образованный в отношении своего заболевания, имеет больше шансов контролировать свою проблему. Значительно легче лечить хорошо информированного больного. Его лечение также будет более эффективным с точки зрения финансовых расходов, позволит избежать ненужных визитов к врачам и ненужных диагностических исследований и назначений. Неоднократные личные беседы с американскими пациентами свидетельствуют о том, что они очень хорошо информированы о своих заболеваниях, их причинах, диагностике, методах лечения и профилактике.

Новизна работы заключается также в том, что нет русскоязычных работ, посвященных системному анализу образования пациентов за рубежом.

Материалы для данной статьи – это личный опыт знакомства с системой здравоохранения в США, Германии и Италии, а также анализ многочисленных и разнообразных форм, видов и методов образования пациентов за рубежом в бумажном, видео- и электронном форматах.

За рубежом наличие системы образования пациентов является обязательным условием аккредитации любого лечебно-профилактического учреждения.

Анализ имеющейся русскоязычной литературы и электронных источников для пациентов свидетельствует о том, что в нашей стране, в сравнении с западными странами, отсутствует какая-либо стройная и эффективная система просвещения больных.

Цель настоящей статьи – дать краткий аналитический обзор системы образования пациентов за рубежом, особенно структуры медицинских сайтов для пациентов.

### Основные виды и формы образования пациентов за рубежом

Зарубежная система образования пациентов включает следующие виды и формы:

– объемные и хорошо иллюстрированные учебники для пациентов по заболеваниям, методам диагностики, лечению и профилактике наиболее частотных заболеваний типа «**The Merck Manual Home Health Handbook**» (Домашнее руководство по медицине Мерка объемом 2500 страниц, 25 больших разделов и более 300 параграфов, объем каждого параграфа – 7-10 страниц [1]), структура каждого параграфа: биология системы; определение заболевания; симптомы; причины, факторы и группы риска; диагностика: анамнез, физическое обследование, тесты; прогноз; методы лечения и профилактики и др.;

– пособия по лекарственным препаратам, например, «**Complete Guide to Prescription & Nonprescription Drugs**» (Полное руководство по применению лекарств, которые выдаются по рецепту и без рецепта объемом более 1000 страниц и более 500 аннотаций) [2], структура каждой аннотации: бренды; основная информация: привыкание, доступность; показания; информация о дозировке и применению; передозировка и что делать; как принимать; время начала действия лекарства: как принимать, когда принимать, если пропустили прием лекарства; нежелательные реакции и побочные эффекты; симптомы, угрожающие жизни, характерные симптомы, нечастые и редкие симптомы и что делать в каждом случае; предупреждения и предосторожности в случае наличия других заболеваний, при беременности, при кормлении грудью, у пациентов старше 60 лет, при работе, связанной с риском, в случае пилотирования летательных аппаратов и управления автомобилем, при пролонгированном использовании; взаимодействия с другими лекарственными препаратами и веществами такими, как алкоголь, табак, наркотики, продукты питания, напитки;

– разнообразные книги по диетологии для пациентов, например, «**Prevent Heart Disease**» (Предупредите заболевания сердца), «**Eat to Live**» (Ешьте, чтобы жить), «**Eat For Health**» (Ешьте, чтобы быть здоровыми), «**Why We Get Fat: And What to Do About It**» (Почему у нас появляется жир и что с ним делать). «**Simple Meatless Meals the Whole Family Will Love**» (Простая диета без содержания мяса, которая понравится всей семье) и др.

– научно-популярные журналы для пациентов, например, «**Good Old Days**» (Хорошая старость), «**Mayo Clinic Health Center**» (Центр здоровья клиники Мэйо);

– пресс-релизы (press releases), например, “Healthy Advice” (Советы о том, как быть здоровым), “Recent News Releases. National Institute of Cancer” (Последние новости Национального института онкологических заболеваний);

– памятки для пациентов в лечебных учреждениях объемом не более 100-150 печатных знаков;

– чеки в аптеках, в которых, помимо стоимости лекарства, дается краткая инструкция, включающая показания, дозировку и побочные эффекты;

– буклеты, например, «**Stop Smoking Guide**» (Руководство, как бросить курить);

– постеры (posters): “**Diphtheria is deadly! Immunization is a safeguard!**” (Дифтерия смертельна! Иммунизация – ваш телохранитель!);

– викторины для пациентов (quizzes for patients), например, “Risk Factors for Heart Disease” (викторина «Факторы риска заболеваний сердца»), “Heart Health Quiz” (викторина «Здоровье сердца»); “Women’s Heart Health Quiz” (викторина «Здоровое сердце у женщин»), “High Blood Pressure Quiz” (викторина «Высокое артериальное давление»), “COPD quiz” (викторина «ХОБЛ»), “Breast cancer quiz” (викторина «Рак молочной железы»), “What do you know about nutrition” (викторина «Что вы знаете о питании») и т.д.;

– аудиопособия: “The Patient” (Пациент), “Patient & Family Face Difficult Care” (Пациент и семья сталкиваются с трудностями лечения), “A Patient’s Guide to High Pressure” (Руководство для пациента по контролю за высоким артериальным давлением);

– видеофильмы (особенности видеофильмов: продолжительность – 10-12 минут, интервью пациентов, постановочные игровые фрагменты, мнения и рекомендации авторитетных специалистов, иллюстрирующая анимация и др.);

– рекламные видеофильмы о лечебных учреждениях, например, “Southeast Alabama Medical Center” (Юго-восточный медицинский центр штата Алабама);

– компакт-диски типа “Virtual Clinical Excursions” (Виртуальные клинические экскурсии);

– ассоциации больных, например, “The Patients Association” (Ассоциация пациентов), “The Patients Welfare Association” (Благотворительная ассоциация пациентов);

– группы поддержки (support groups), например, группы поддержки больных с наркотической, алкогольной и табачной зависимостью, болезнью Альцгеймера, онкологическими заболеваниями, диабетом, бесплодием, инсультом и др.;

– группы поддержки в режиме on-line;

– консультации в режиме on-line;

– лекции опытных врачей для пациентов;

– специализированные библиотеки для пациентов: Adult Health Library (библиотека для взрослых пациентов), Pediatric Health Library (библиотека для пациентов-детей);

– медиатеки для пациентов;

– информационные центры по проблемам здоровья (Health Information Center);

– час детских рассказов о здоровье (Children’s Story Hour);

– вопросники для пациентов в бумажном формате, например вопросник об общем состоянии здоровья при первичном обращении к врачу содержит более 270 вопросов в медицинском центре Хантердона, штат Нью Джерси (Hunterdon Medical Center);

– вопросники для пациентов в режиме on-line

(цель – ознакомиться с состоянием здоровья пациента и его жалобами до визита к врачу);

– юмор для пациентов (карикатуры, шутки, анекдоты, цитаты знаменитых людей о здравоохранении и здоровье, пословицы, связанные с медициной и здоровьем, медицинские лозунги и девизы, юмористические загадки и др.).

## Структурные особенности сайтов для пациентов

Наиболее эффективными формами образования пациентов являются сайты для пациентов. Сайт (от англ. website: web – «паутина, сеть» и site – «место», буквально «место, сегмент, часть в сети») – совокупность электронных документов (файлов) частного лица или организации в компьютерной сети, объединенная под одним адресом (доменным именем или IP-адресом).

Анализ сайтов крупных российских медицинских центров таких, как Институт Склифосовского [3], Боткинская больница [4], ГВКГ им. Н.Н. Бурденко [5] и др. свидетельствует о том, что они ограничены в основном краткой информацией об истории ЛПУ, структурных подразделениях, штатах, основных направлениях лечения и главных достижениях. В них абсолютно нет информации для просвещения пациентов, за исключением небольших по объему разделов «Вопросы и ответы».

Было проанализировано более 20 сайтов различных лечебных учреждений США. Среди них сайты Юго-восточного центра штата Алабама (Southeast Alabama Medical Center), Медицинского центра Сенфорда (Sanford Medical Center), Медицинский центр Риверсайда (Riverside Medical Center), Медицинский центр Кеттеринга (Kettering Medical Center), Медицинского центра штата Техас (The Texas Medical Center) и др.

Наиболее привлекательным является сайт клиники Мэйо [6]. Медицинские учреждения центра расположены в Рочестере (Миннесота), Джэксонвилле (Флорида) и Скоттсдейле (Аризона). В систему клиники Мэйо входят 70 крупных медицинских клиник в штатах Миннесота, Айова и Висконсин. Это один из самых больших центров по переподготовке врачей из многих стран. Клиника Мэйо интегрирует практику 1700 врачей и курирует несколько медицинских школ. Основное направление клиники – это диагностика и лечение трудноизлечимых заболеваний.

Наиболее информативными разделами сайта являются “Diseases and Conditions” (Заболевания и патологические состояния), “Symptoms” (Симптомы), “Drugs and Supplements” (Лекарственные препараты и добавки), “Tests and Procedures” (Тесты и процедуры), “Healthy Life Style” (Здоровый образ жизни), “First Aid” (Первая помощь).

Раздел “Diseases and Conditions” (Заболевания и патологические состояния) содержит информацию о более 1000 различных болезней. Структура каждого файла включает несколько взаимосвязанных частей: “Definition” (Определение и классификация заболевания: типы и разновидности болезни), “Symptoms” (Симптомы: наиболее типичные симптомы, менее типичные симптомы; вариативность симптомов: симптомы у мужчин, женщин, детей, пожилых пациентов), “Causes” (Причины: типичные и нетипичные), “Risk factors” (Факторы, группы и ситуации риска), “Complications” (Осложнения), “Preparing for your appointment” (Подготовка к посещению врача), “What you can do” (Что вы можете сделать), “Basic questions to ask your doctor” (Основные вопросы пациента врачу), “Basic questions your doctor may ask you” (Основные вопросы, кото-

рые врач может задать пациенту), “Tests and diagnosis” (Тесты и диагностика), “Additional tests and diagnosis” (Дополнительные тесты и диагностика), “Treatments and drugs” (Терапевтические и хирургические методы лечения и лекарственные препараты), “Alternative medicine” (Альтернативная медицина), “Life style” (Стиль, образ жизни: отказ от курения и алкоголя, сидячего образа жизни, контроль за весом и т.д.), “Home remedies” (Домашние лекарственные средства), “Support” (Поддержка), “Prevention” (Предупреждение), “References” (Ссылки), “See also” (Смотрите также).

Раздел “Symptoms” (Симптомы) состоит из следующих частей: “Definition” (Дефиниция, определение), “Causes” (Причины), “When to see a doctor” (Когда следует обратиться к врачу).

Раздел “Drugs and Supplements” (Лекарства и добавки) включает подробные аннотации более 1000 лекарственных препаратов. Каждая аннотация составлена по следующему алгоритму: “Brand Names and Description” (Бренды и описание лекарства: краткое описание заболеваний, лекарственные формы, доступность лекарства по рецепту или без рецепта), “Before Using” (До употребления: риски приема лекарства: в случае аллергии или других медицинских проблем, у детей, взрослых и пожилых пациентов; взаимодействие препаратов; взаимодействие с другими веществами: алкоголем, табаком, наркотиками, напитками, продуктами питания; информация для врача о наличии других медицинских проблем, которые могут усугубляться при приеме препарата, и др.), “Proper Use” (Правильное применение: дозировка для детей и взрослых, что делать в случае пропуска приема лекарства; хранение), “Precautions” (Предосторожности: не принимайте лекарство, если у вас есть или были следующие медицинские проблемы), “Side Effects and Adverse Reactions” (Побочные эффекты и нежелательные реакции: типичные, более типичные, менее типичные, редкие; симптомы передозировки: типичные, более типичные, менее типичные, редкие).

Подраздел “Herbs, supplements and vitamins” (Травы, добавки и витамины) имеет сходную структуру: “Background” (История), “Related terms” (Связанные по смыслу термины), “Evidence” (Основания для употребления), “Dosing” (Дозировка: взрослые старше 18 лет, дети до 18 лет и т.д.), “Safety” (Безопасность: аллергии, побочные эффекты и предупреждения, беременность и т.д.).

Раздел “Tests and Procedures” (Тесты и процедуры) содержит более 100 объемных статей. Основные части – это “Definition” (Определение), “Why it’s done?” (Почему назначают этот тест, что может диагностировать данный тест?), “Risks” (Факторы риска), “How you prepare” (Как подготовиться к тесту), “What you can expect” (Что вы можете ожидать от теста), “Results” (Результаты).

Раздел “Healthy Lifestyle” (Здоровый образ жизни) состоит из следующих частей: “Nutrition and Healthy Eating” (Здоровое питание), “Fitness” (Фитнес: общая физическая подготовленность организма человека), “Sexual Health” (Сексуальное здоровье), “Birth Control” (Контрацепция), “Weight Loss” (Снижение веса), “Quit Smoking” (Бросайте курить), “Stress Management” (Управление стрессами), “Consumer Health” (Здоровье потребителя), “Tips to Prevent Illness” (Советы по предупреждению и профилактике заболеваний), “Life Stages” (Стадии, этапы жизни), “Pregnancy” (Беременность), “Pregnancy Week by Week” (Беременность неделя за неделей), “Labor and Delivery” (Роды), “Postpartum Care” (Послеродовой уход), “Children” (Дети), “Infant

and Toddler Health” (Здоровье младенцев и детей, начинающих ходить), “Children’s health” (Здоровье детей), “Tween and teen health” (Здоровье подростков), “Adult Health” (Здоровье взрослых), “Women’s Health” (Здоровье женщин), “Men’s Health” (Здоровье мужчин), “Healthy Aging” (Здоровая старость), “Caregivers” (Работники здравоохранения), “End of Life” (Конец жизни), “Healthy Recipes” (Здоровые рецепты).

Раздел “Eating Healthier” (Ешьте более здоровую пищу) включает следующие подразделы: “How to Make Food Choices for Your Disease?” (Как выбирать продукты питания при вашей болезни?), “Cook for Your Disease?” (Как и что готовить при вашей болезни?), “Nutrition’s Role in Disease Prevention” (Роль питания в предупреждении болезни), “Could a Nutrition Expert Help You?” (Сможет ли диетолог помочь вам?), “Determining Your Body Mass Index” (Определение индекса вашей массы тела), “Simple Ways to Improve Your Diet” (Простые способы улучшения вашего питания), “Components of Food” (компоненты продуктов питания) и др.

Раздел «First Aid» (Оказание первой помощи) дает подробное описание более 50 ситуаций. Структура каждой статьи состоит из описания ситуации, ее причин, симптомов, алгоритма действий и списка дополнительной литературы по теме.

Для пациентов создан также отдельный раздел “Patient Stories” (Рассказы пациентов).

Важным визуальным средством образования пациентов являются файлы “Multimedia” (Мультимедиа), включающие видеofilмы и анимационные презентации для пациентов, а также объемную мультимедийную энциклопедию “Multimedia Encyclopedia”.

Раздел “Volunteer Opportunities” (Возможности волонтеров) информирует о важности, характере и особенностях работы добровольцев в медицинском учреждении.

Особый интерес представляет информация о проводимых клинических исследованиях. Структура данного раздела состоит из следующих информационных блоков: “Why is This Study Being Done?” (Почему проводится данное исследование?), “Who Is Eligible to Participate?” (Кто имеет право принимать участие в исследовании?), “Additional Requirements” (Дополнительные требования), “Who Can I Contact for Additional Information?” (С кем мне связаться для получения дополнительной информации?), “Where Is the Trial Located?” (Место проведения данного клинического исследования).

Следует также отметить электронные ресурсы о лекарственных препаратах [7]. Они составлены в вопросно-ответной форме, характерной для лекций, докладов и пособий для пациентов. Объем каждой аннотации – 6000-8000 печатных знаков. Так, например, один из наиболее популярных электронных сайтов имеет следующую структуру: “What is the medication?” (Что представляет собой данное лекарство?), “Why is this medication prescribed?” (Почему назначают и прописывают это лекарство?), “How long is treatment needed?” (Как долго необходимо лечение данным препаратом?), “How does this medication work? (Как действует это лекарство?), “How quickly does the drug work?” (Как быстро действует лекарство?), “How should this medicine be used?” (Как следует принимать это лекарство?), “What special precautions should I follow?” (Каких особых предосторожностей мне следует придерживаться?), “What side effects can this medication cause?” (Какие побочные эффекты может вызвать это лекарство?), “Which is the best medication?” (Какое лекарство лучше всех?), “What

storage conditions are needed for this medicine?” (Как следует хранить это лекарство?), “Who cannot take this medication?” (Кому не следует принимать это лекарство?), “Can I buy this medication or is it just available on prescription?” (Могу я купить это лекарство по рецепту или без рецепта?).

На сайте каждого лечебного учреждения представлена информация обо всех специалистах “Find A Doctor” по следующему плану: “Specialty” (специальность), “Certified” (сертификация), “Department” (отделение), “Education” (образование: медицинская школа, интернатура, резидентура).

Очень полезным является раздел “Patient Information” (Информация для пациентов), который состоит из следующих частей: “Your Admission” (На приеме у врача или при поступлении в стационар), “Financial Assistance” (Финансовая помощь), “Remember To Bring” (Не забудьте взять с собой), “Your Room” (Ваша палата), “Ethics Committee” (Этический комитет), “Telephone Calls” (Телефоны), “Transmitting Devices” (Где разрешено пользоваться сотовой связью), “Email” (Как послать электронные письма и сообщения родным и друзьям), “Patient Discharge” (Выписка пациентов), “Infection Control” (Как осуществляется контроль за инфекциями), “Smoking” (Где разрешается и запрещается курить), “Patient Security” (Безопасность пациентов), “Your Valuables” (Ценные вещи), “Notary Service” (Нотариальные услуги), “Spirituality and Pastoral Care Services” (Духовность и услуги пастора), “Language Interpreters” (Услуги переводчиков), “Gift Shops” (Магазины и киоски, где можно купить подарки для пациентов), “Animal Ambassadors: Pets can Improve Your Health” (Любимые животные могут улучшить ваше состояние здоровья), “Meals For Visitors” (Кафе, где посетителям можно перекусить), “Guest Trays” (Как заказать угощения для посетителей), “News and Up-Dates” (Новости и модернизация), “Get Directions” или “Driving Directions” (карта и информация о том, как добраться до лечебного учреждения) и др.

Во всех сайтах лечебных учреждений представлены разделы “Research” (научные исследования) и “Annual reports” (Ежегодные доклады), посвященные научным исследованиям.

Особо следует подчеркнуть, что лингвопрагматический аспект медицинских сайтов для пациентов носит комплексный характер и включает соответствующий отбор лексики, использование метафор, эпитетов, пояснения специальных терминов, синтаксические эллипсы в стиле справочной литературы, вопросно-ответный формат изложения материала и др.

### Заключение

Все виды и формы образования пациентов, в том числе и сайты лечебных учреждений являются эффективным средством образования больных или потенциальных больных. Они созданы с оптимальным учетом таких дидактических принципов, как принципы научности, системности и структурности, последовательности, доступности, учета индивидуальных особенностей, интерактивности, наглядности, прогнозирования стереотипных трудностей и др.

Имеющиеся малочисленные российские сайты для пациентов носят, как правило, очень узкий и фрагментарный характер. Поэтому практическая ценность настоящей статьи заключается в том, что она могла бы стать стимулом и образцом создания информационных сайтов для пациентов на русском языке.

### Список литературы

1. The Merck Manual Home Health Handbook: Merck Publishing Group, 2010. 2500 p.
2. Complete Guide to Prescription & Nonprescription Drugs: 2011. More than 5,000 brand names and 800 generic names. 1078 p.
3. <http://www.skiliflab.ru/> (Дата обращения: 25.08.2011).
4. <http://botkinmoscow.ru/> (Дата обращения: 25.08.2011).
5. <http://www.gvkg.ru/> (Дата обращения: 25.08.2011).
6. <http://www.mayoclinic.com/> (Дата обращения: 25.08.2011).
7. <http://www.patient.co.uk/health/> (Дата обращения: 25.08.2011).
8. <http://paininfo.ru/patient/> (Дата обращения: 25.08.2011).

### Сведения об авторе

Головин Владимир Алексеевич – кандидат филологических наук (научные специальности: 10.02.04 – германские языки и 10.02.20 – сравнительно-историческое, типологическое и сопоставительное языкознание), доцент кафедры иностранных языков Кировской ГМА, E-mail: [golovin\\_vladimir@list.ru](mailto:golovin_vladimir@list.ru)

УДК: 617.751.1/65-053.5

Е.А. Жукова<sup>1</sup>, М.А. Попова<sup>2</sup>, Е.Г. Шушканова<sup>2</sup>

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОТЫ БЛИЖНЕГО И ДАЛЬНЕГО ЗРЕНИЯ У ШКОЛЬНИКОВ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПЕРВЫХ ЧЕТЫРЕХ ЛЕТ ОБУЧЕНИЯ

### Е.А. Zhukova<sup>1</sup>, М.А. Popova<sup>2</sup>, Е.Г. Shushkanova<sup>2</sup>, AGE-DEPENDENT DYNAMICS OF NEARBY AND DISTANCE VISION ACUITY RESULTS AMONG SCHOOLCHILDREN DURING PRIMARY FOUR YEARS EDUCATION

<sup>1</sup>Кировская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>Вятский государственный гуманитарный университет

Проведено исследование возрастной динамики показателей остроты ближнего и дальнего зрения у школьников на протяжении первых четырех лет обучения. Выявлены периоды максимального роста показателей и их снижения. Закономерности возрастной динамики показателей остроты зрения вблизи и вдаль характерны для лиц разного пола. Дети, имеющие тенденцию к снижению остроты зрения, входят в группу риска и нуждаются в ранней профилактике школьной миопии.

**Ключевые слова:** острота зрения, школьный возраст, возрастная динамика

Current research is dedicated to age-dependent dynamics of nearby and distance vision acuity results among schoolchildren during four years education. During research maximum and minimum terms of growth were revealed. Laws of age dependent dynamics of vision acuity results are relevant for both males and females. Children who tend to have vision acuity problems should be included into group of risk and need to get early preventive treatment to avoid school miopia.

**Keywords:** visual acuity, school age, age-dependent dynamics.

### Введение

В настоящее время процент школьников с низкой остротой зрения неуклонно растет. Анализ литературы позволяет констатировать, что до сих пор нет точных нормативных данных по остроте зрения, полученных при исследовании школьников разного возраста. Это связано с тем, что принятая в России процедура оценки остроты зрения базировалась не на точных измерениях, а на сравнении с условной нормой (больше/меньше), в качестве которой было принято значение 1,0, поэтому производство точных таблиц для измерений остроты зрения не было налажено. Хотя известно, что современная офтальмология располагает достаточным набором субъективных и объективных методов для оценки, разрешающей способности зрения ребенка [1, 5], но результаты исследования остроты зрения разных авторов сильно зависят от метода, условий и процедуры измерений [2, 3]. Поэтому сравнивать данные очень трудно. Следует также подчеркнуть, что до настоящего времени при оценке возрастной нормы остроты зрения не уделялось должного внимания гендерным аспектам остроты зрения.

Учитывая, что для оптимальной организации эффективной системы охраны зрения школьников нужно иметь адекватное представление о реальных возрастных нормах и особенностях возрастных изменений остроты зрения у детей, различающихся по полу, мы считали целесообразным оценить монокулярные и бинокулярные показатели ближнего и дальнего зрения в зависимости от возраста и пола. Ранее нами было проведено исследование показателей зрения на большой выборке школьников разного возраста [1] для определения области наиболее часто встречающихся значений показателей и оценки их естественного разброса – стандартного отклонения. Целью настоящего исследования было оценить лонгитудинальную динамику остроты зрения на протяжении четырех первых лет обучения в средней школе, так как именно в этот период происходит значительный рост зрительной нагрузки.

### Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие дети школы №37 города Кирова. В первом классе в начале нашего эксперимента было проверено 73 школьника, но в связи с тем, что на протяжении четырех лет некоторые дети могли отсутствовать на момент исследования, то мы исключили их из окончательного списка. Таким образом, мы проверяли ежегодно (2007–2010 гг.) остроту зрения у 29 школьников (16 мальчиков и 13 девочек) с помощью таблиц повышенной точности Рожковой Г.И. и Токаревой В.С.

Показатели остроты монокулярного и бинокулярного, ближнего (с 0,5 м) и дальнего (с 5,0 м) зрения оценивали в первой половине дня по общепринятой методике при помощи таблиц повышенной точности [2]. Таблицы позволяли оценить остроту зрения вдаль в диапазоне от 0,1 до 4,0 десятичных единиц (далее, без указания размерности, до 1,0 с интервалом 0,1 и с 1,0 до 4,0 с интервалом 0,2), вблизи – в диапазоне от 0,1 до 2,0 (с интервалом 0,1). Чтобы обеспечить высокое качество тестовых изображений, использовали не типографские копии таблиц, а их распечатки на принтере HP1200 Pro, любезно предоставленные авторами. Таблицу помещали в стандартный аппарат Рота для определения остроты зрения, расположенный на уровне глаз ребенка. Освещенность стандартизировали при помощи прибора Люксметр – яркомер модели «ТКА-ПКМ»/02 – (800 лк).

Результаты исследования подвергали статистической обработке методом вариационной статистики. Среднее значение  $M$  и ошибку среднего  $m$ ; достоверность различий между группами оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при  $p < 0.05$ .

### Результаты исследований и их обсуждение

Анализ динамики остроты дальнего зрения показал, что в 2008 году острота зрения была такой же, как в 2007 году, в 2009 – возросла, а в 2010 – снизилась до исходных значений. Так, острота зрения у всех детей вдаль составила на 2007 год: правый глаз  $1,05 \pm 0,04$ ; левый глаз  $1,02 \pm 0,06$ ; бинокулярное зрение  $1,2 \pm 0,05$ , а в 2008 году составила соответственно: правый глаз  $1,09 \pm 0,07$ ; левый глаз  $1,08 \pm 0,07$ ; бинокулярное зрение  $1,2 \pm 0,09$ , различия недостоверны (рис. 1). Вероятно, на протяжении первого учебного года школьники испытывают значительную зрительную нагрузку, что нивелирует естественный прирост остроты зрения, который отмечают многие авторы.

Острота зрения в 2009 году возросла по сравнению с 2008 годом: правый глаз  $1,27 \pm 0,06$  д.е. против  $1,09 \pm 0,07$  д.е. соответственно, бинокулярное зрение  $1,4 \pm 0,06$  д.е. против  $1,2 \pm 0,09$  д.е.,  $p < 0,05$ , различия для левого глаза недостоверны (табл.1). Таким образом, острота зрения в 2009 году растет, что можно объяснить возрастными механизмами повышения остроты зрения вдаль.

Острота зрения в 2010 году по сравнению с 2009 годом по всем показателям для правого, левого и бинокулярного зрения снижается. Так, в 2009 году острота зрения была: правый глаз  $1,27 \pm 0,06$  д.е.; левый глаз  $1,22 \pm 0,05$  д.е.; бинокулярное зрение  $1,4 \pm 0,06$  д.е.; соответственно в 2010 году острота зрения вдаль снизилась и составила: правый глаз  $0,92 \pm 0,07$ ; левый глаз  $0,89 \pm 0,07$ ; бинокулярное зрение  $1,1 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, острота зрения вдаль уже к 4 году обучения снижается. Это можно объяснить нагрузкой на зрительный анализатор, снижением запаса аккомодации в возрасте 9-10 лет и повышением числа детей с миопией, а значит, резким снижением их остроты зрения.

В 2009 году показатели остроты дальнего зрения возросли по сравнению с 2007 годом в целом массиве, (табл. 1), а к 2010 мы наблюдали снижение показателей для правого глаза ( $1,05 \pm 0,04$  д.е. в 2007, против  $0,92 \pm 0,07$  д.е. в 2010,  $p < 0,05$ ) и возврат к исходным значениям для левого глаза и бинокулярной остроты.



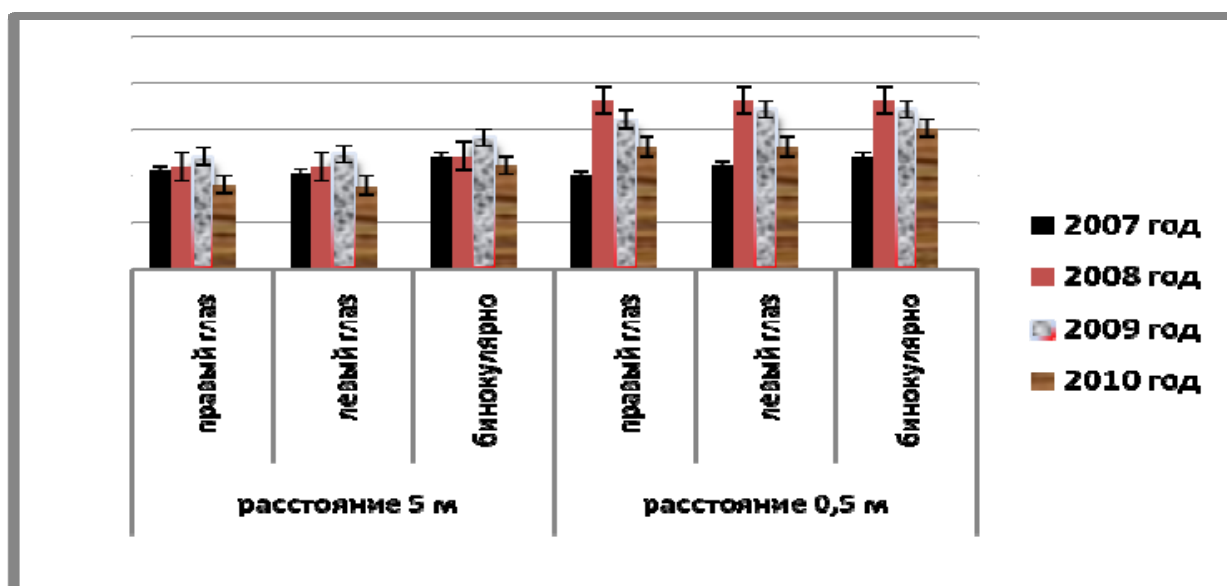


Рис. 1. Показатели монокулярной и бинокулярной остроты зрения с разных расстояний; по оси у отражены показатели – десятичные единицы.

Таким образом, проведя анализ данных остроты зрения школьников с 7 до 10-летнего возраста в период обучения в школе, удалось показать, что острота зрения вдаль не является стабильным показателем, она растет к

третьему году обучения (то есть с 7 до 9 лет – различия достоверны) и снижается к четвертому году обучения (то есть с 9 до 10 лет – различия достоверны для правого глаза, таблица 1).

Таблица 1

Показатели остроты зрения с различного расстояния, общий массив (n=29), д.е.

Год исследования	расстояние 5 м			расстояние 0,5 м		
	Правый глаз	Левый глаз	Био-кулярно	Правый глаз	Левый глаз	Био-кулярно
2007 год	1,05±0,04	1,02±0,05	1,2±0,05	1±0,04	1,1±0,04	1,2±0,04
2008 год	1,09±0,07	1,09±0,07	1,2±0,09	1,8±0,06*	1,8±0,06*	1,8±0,05*
2009 год	1,27±0,06*	1,22±0,05*	1,4±0,06*×	1,6±0,08*	1,7±0,08*	1,7±0,08*
2010 год	0,92±0,07*□	0,89±0,07□	1,1±0,09□	1,3±0,06*×□	1,3±0,06*×□	1,5±0,07*×□

Примечания: \*различия с 2007 годом; × различия с 2008; □ – различия с 2009 достоверны, p<0,05.

Детальный анализ выявил, что рост числа детей с пониженной остротой зрения превосходит увеличение числа детей с высокой остротой зрения. Это дает основание утверждать, что у большинства школьников (по разным причинам, в том числе генетически детерминированным) нарушается физиологический процесс роста остроты зрения, характерный для этого периода онтогенеза, и это обусловлено развитием миопии.

Ранее нами было предложено выделять среди учащихся школ две популяции детей: 1) здоровых в офтальмологическом отношении; 2) с риском развития патологии зрения, в том числе миопии. Мы считаем, что отсутствие у ребенка возрастного повышения остроты зрения можно рассматривать как один из первых признаков формирования у него миопии. На примере нашего исследования мы видим, что этот процесс особенно заметен в возрасте 9-10 лет, то есть в 3 классе средней школы.

Анализ показателей остроты ближнего зрения

показал, что ее пик приходится на 2 класс. Так, в 2007 году острота зрения была: правый глаз 1,0±0,04; левый глаз 1,1±0,04; бинокулярное зрение 1,2±0,04, а в 2008 году: правый глаз 1,8±0,06; левый глаз 1,8±0,06; бинокулярное зрение 1,8 ±0,05. Все показатели достоверны (p<0,05).

В 2009 – 2010 годах острота зрения имеет тенденцию к снижению, так, в 2009 году острота зрения составила: правый глаз 1,6±0,08; левый глаз 1,7±0,0; бинокулярное зрение 1,7±0,08, а в 2010 правый глаз 1,3±0,06; левый глаз 1,3±0,06; бинокулярное зрение 1,5±0,07, все показатели достоверны (p<0,05). Таким образом, острота ближнего зрения имеет пик подъема на второй год обучения, то есть с восьми до девяти лет и период спада – на 3-4 год обучения, то есть с девяти до десяти лет. Но, тем не менее, в 2010 году показатели остроты ближнего зрения не снижаются до значений 2007 года, а превышают исходные показатели (рис. 1).

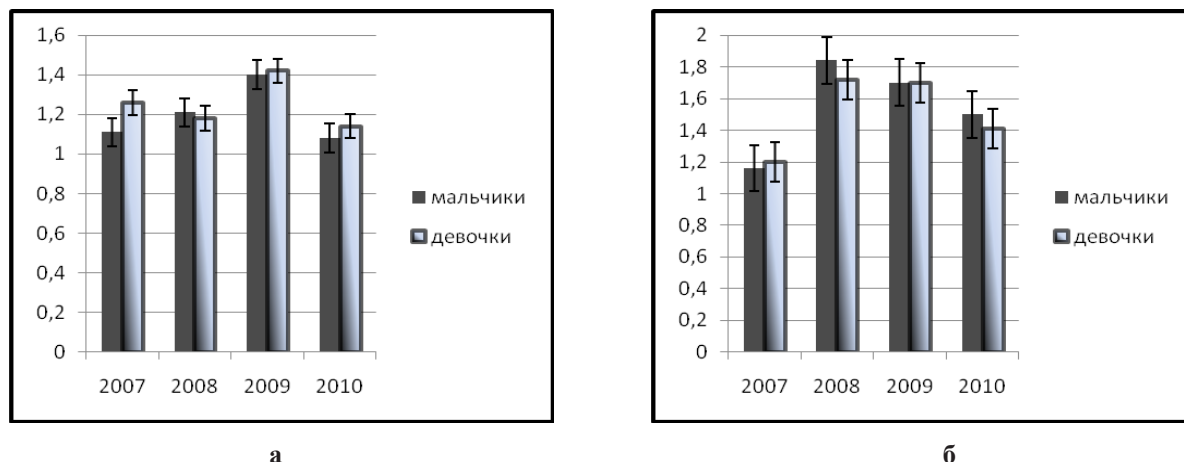


Рис. 2. Показатели бинокулярной остроты: а) дальнего зрения, расстояние 5,0 м, и б) ближнего зрения, расстояние 0,5 м; по оси у отражены показатели – десятичные единицы.

В ходе исследования дети были поделены по полу, сравнивалась острота зрения у мальчиков и у девочек. На протяжении всех четырех лет обучения острота зрения была одинаковой. Например, в 2007 острота дальнего зрения у мальчиков на правый глаз  $1,0 \pm 0,06$  против  $1,1 \pm 0,09$  у девочек, различия недостоверны. Несмотря на отсутствие гендерных различий, острота зрения и у мальчиков и у девочек подтверждает общие закономерности (табл. 2, 3, рис. 1, а, б).

Подводя итог нашего исследования, можно сделать вывод, что и девочки и мальчики имеют общие закономерности становления остроты зрения в период с 7 до 11 лет. Кроме того, на них одинаково влияет зритель-

ная нагрузка, вызывая рост остроты зрения, а затем и ее снижение при совпадении неблагоприятных факторов таких, как наследственная слабость аккомодации и нарушение гигиены органа зрения. Качественный анализ индивидуальных особенностей показывает, что острота зрения у части детей не подчиняется общей закономерности и остается на высоком уровне, а иногда и продолжает расти. Это здоровые в отношении зрительной системы дети. Мы считаем, что профилактическая работа со школьниками группы риска, то есть детьми, имеющими закономерное падение остроты зрения вблизи и особенно вдаль, снизит их процент и вероятность прогрессирования школьной миопии.

Таблица 2

**Показатели остроты зрения для мальчиков (n=16), д.е.**

Год исследования	Расстояние 5,0 м, М±m			Расстояние 0,5 м, М±m		
	правый глаз	левый глаз	бинокулярно	правый глаз	левый глаз	бинокулярно
2007	$1,00 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,09$	$1,11 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,04$	$1,16 \pm 0,06$
2008	$1,11 \pm 0,10$	$1,09 \pm 0,11$	$1,21 \pm 0,47$	$1,81 \pm 0,21^* \times$	$1,83 \pm 0,05^* \times$	$1,84 \pm 0,05^* \times$
2009	$1,31 \pm 0,09^* \times$	$1,26 \pm 0,08^* \times$	$1,40 \pm 0,08^* \times$	$1,58 \pm 0,10^* \square$	$1,65 \pm 0,09^* \times$	$1,67 \pm 0,10^*$
2010	$0,93 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,09$	$1,08 \pm 0,12$	$1,32 \pm 0,09^*$	$1,36 \pm 0,08^*$	$1,53 \pm 0,08^*$

Примечания: \* – различия с 2007 годом;  $\square$  – различия с 2008;  $\times$  – различия с 2010 годом достоверны,  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Показатели остроты зрения для девочек (n=13), д.е.**

Год исследования	расстояние 5 м, М±m			расстояние 0,5 м, М±m		
	правый глаз	левый глаз	бинокулярно	правый глаз	левый глаз	бинокулярно
2007	$1,12 \pm 0,05$	$1,09 \pm 0,07$	$1,26 \pm 0,08$	$1,08 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,06$
2008	$1,07 \pm 0,11$	$1,08 \pm 0,10$	$1,18 \pm 0,12$	$1,70 \pm 0,10^* \times$	$1,68 \pm 0,12^* \times$	$1,72 \pm 0,09^* \times$
2009	$1,22 \pm 0,09 \times$	$1,18 \pm 0,07 \times$	$1,42 \pm 0,10 \times$	$1,67 \pm 0,12^* \times$	$1,74 \pm 0,13^* \times$	$1,70 \pm 0,13^*$
2010	$0,90 \pm 0,10$	$0,93 \pm 0,10$	$1,14 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,09$	$1,22 \pm 0,10$	$1,41 \pm 0,12$

Примечания: \* – различия с 2007 годом;  $\times$  – различия с 2010 годом достоверны,  $p < 0,05$

## Выводы

1. Острота зрения вдаль, с расстояния 5,0 метров, не меняется в течение первых двух лет обучения, возрастает к 3 году обучения, а к 4 году обучения снижается, что можно объяснить нагрузкой на зрительный анализатор, снижением запаса аккомодации в возрасте 9-10 лет и повышением числа детей с миопией.

2. Выявлен пик остроты ближнего зрения, который приходится на второй год обучения, то есть на возраст с восьми до девяти лет, и период спада остроты ближнего зрения, который приходится на 3-4 год обучения, то есть на возраст 9-10 лет.

3. Закономерности возрастной динамики показателей остроты зрения вблизи и вдаль характерны для лиц разного пола.

4. Дети, имеющие тенденцию к снижению остроты зрения, входят в группу риска и нуждаются в ранней профилактике школьной миопии.

## Список литературы

1. Жукова Е.А., Циркин В.И. Две тенденции в возрастной динамике остроты зрения мальчиков и девочек на протяжении обучения в средней школе // Сенсорные системы. 2008. Т. 22, № 3, С. 241–247.

2. Рожкова Г.И., Токарева В.С. Таблицы и тесты для оценки зрительных способностей. М.: Владос, 2001.

3. Рожкова Г.И., Токарева В.С., Ващенко Д.И., Громова И.Э., Сенькина Е.В. Возрастная динамика остроты зрения у школьников. II. Бинокулярная острота зрения для разных расстояний // Сенсорные системы. 2001. Т. 15. № 3. С. 257–263.

4. Розенблюм Ю.З., Проскурина О.В. Острота зрения, рефракция и аккомодация у детей. // Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2005. 872 с., С. 38–65.

5. Rozhkova G.I., Tokareva V.S., Zhukova E.A. Relationship between distance dependence of visual acuity and refraction in junior school children. Сенсорные системы. – 2007. Т. 21, № 1. С. 60–71.

## Сведения об авторах

1. **Попова Марина Александровна** – студентка 5 курса Вятского государственного гуманитарного университета, естественно-географический факультет. [e-mail: marina\\_popova@list.ru](mailto:marina_popova@list.ru), 8-919-510-64-49.

2. **Жукова Евгения Александровна** – к.б.н., ст. преподаватель кафедры нормальной физиологии КГМА, Адрес и телефон: г. Киров, К-Маркса, 112, КГМА, кафедра нормальной физиологии, [e-mail: kirov8332490924@yandex.ru](mailto:kirov8332490924@yandex.ru), 37-47-67, 35-64-33.

3. **Шушканова Елена Геннадьевна** – к.б.н., доцент кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета, естественно-географический факультет, 35-66-46.

УДК: 612.843.6.:612.66

Е.А. Жукова<sup>1</sup>, Е.Г. Шушканова<sup>2</sup>, И.С. Емельянов<sup>2</sup>,

М.А. Попова<sup>2</sup>

## ВОСПРИЯТИЕ РАЗМЕРА ЗРИТЕЛЬНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ШКОЛЬНИКАМИ С РАЗЛИЧНОЙ ОСТРОТОЙ ЗРЕНИЯ

Е.А. Zhukova<sup>1</sup>, Е.Г. Shushkanova<sup>2</sup>, I.S. Yemelyanov<sup>2</sup>,

М.А. Popova<sup>2</sup>

## SIZE PERCEPTION OF VISUAL IMAGES AMONG SCHOOLCHILDREN WITH DIFFERENT VISION ACUITY

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Кировская ГМА

Минздравсоцразвития

<sup>2</sup>Вятский государственный гуманитарный  
университет

Проведено исследование способности восприятия пространства на разных расстояниях школьниками 10-11 лет. Показано, что дети воспринимают пространство, оцененное с помощью иллюзий, с близкого расстояния лучше. Возможно, механизмы, участвующие в различении зрительных объектов на близком расстоянии, находятся на периферии зрительного анализатора, и зрительная система точнее обрабатывает сетчаточные изображения, когда объекты фокусировки дополнительно увеличены, за счет развития гиперостроты зрения вблизи. Выявлены особенности восприятия пространства, связанные с полом: девочки точнее воспринимают пространство вблизи и вдаль, но имеют более низкие показатели остроты зрения и пороги различения, чем мальчики. Восприятие пространства и острота зрения не имеют прямую зависимость.

**Ключевые слова:** зрительное восприятие, острота зрения, школьный возраст, иллюзия Мюллера-Лайера.

Research is dedicated to different distances space perception ability of 10-11 years old schoolchildren. It is shown that children perceive space estimated by means of illusions at a small distance better. Probably, the mechanisms participating in distinction of visual objects in small distance lie on periphery of visual analyzer, and vision system more precisely processes retinas images when focus objects are enlarged at the expense of development of hyperacuity vision of small distance. Aspects of space perception connected to gender are brought to light: girls perceive space in small and large distances more precisely, but they have lower results in vision acuity and differential thresholds comparing to boys. The perceptions of space and vision acuity do not directly depend.

**Keywords:** vision perception, vision acuity, school age, Muller-Lajer illusion.

## Введение

Для качественного восприятия окружающего мира важно правильное формирование здорового зрения у ребенка и полноценное развитие зрительных функций. Процесс зрительного восприятия протекает в тесной взаимосвязи с другими психологическими процессами личности: мышлением, речью, чувствами, волей. Это приводит к искажению воспринимаемого объекта, в том числе ведет и к искажению зрительного образа, к появлению иллюзий восприятия. Отличием иллюзий от обычных ошибок является их сравнительно большая величина, устойчивость, неподвластность усилиям избавиться от них, что является свидетельством их связи с самыми базовыми механизмами зрительного восприятия. Многие авторы принимали участие в исследовании зрительных иллюзий. Так, Бондарко В.М., Семенов Л.А., (2009 г.), исследуя возрастные законо-

мерности различения иллюзий, показали, что способность к более точному различению размера иллюзий улучшается с возрастом. Медведев Л.Н., Шошина И.И., (2004 г.) выявили большую склонность к иллюзии у женщин, ее зависимость от межполушарной асимметрии. Рассматривается связь иллюзий с культурными и экологическими факторами восприятия, системой пространственных представлений и другими уровнями познавательной активности [2]. Огников В.В. и др. (2006 г.) изучали величину и вариабельность иллюзии Мюллера-Лайера в сравнении с глазомером у детей и взрослых.

Нашей задачей было разобраться в процессах восприятия иллюзий у школьников в зависимости от расстояния и показателей остроты зрения. Обсуждаются возможные механизмы возникновения иллюзии Мюллера-Лайера.

### Материалы и методы исследований

Было проведено исследование восприятия размера зрительных изображений на различных расстояниях у 48 школьников 4-го класса (из них 22 девочки), средний возраст 10,8 лет, во взаимосвязи с показателями остроты ближнего и дальнего зрения. Для чистоты эксперимента у всех испытуемых ведущая рука и глаз были правые.

Показатели остроты монокулярного и бикулярного ближнего (с 0,5 м) и дальнего (с 5,0 м) зрения оценивали в первой половине дня по общепринятой методике при помощи таблиц повышенной точности. [8] Таблицы позволяли оценить остроту зрения в диапазоне от 0,1 до 4,0 условных единиц (до 1,0 с интервалом 0,1 и с 1,0 до 4,0 с интервалом 0,2). Чтобы обеспечить высокое качество тестовых изображений, использовали не типографские копии таблиц, а их распечатки на принтере HP1200 Pro, любезно предоставленные авторами. Таблицу помещали в стандартный аппарат Рота для определения остроты зрения, расположенный на уровне глаз ребенка. Освещенность стандартизировали при помощи прибора Люксметр – яркомер модели «ТКА-ПКМ»/02 – (800 лк). Остроту зрения выражали в принятых условных единицах.

Кроме того, школьники оценивали длину отрез-

ков линий в случае добавления к ним стрелок (иллюзия Мюллера-Лайера) или длину одиночных линий без дополнительных изображений. Исследование проводили в 2 этапа. На первом этапе стимул располагали на расстоянии 0,5 м до глаз наблюдателей. Сравнялся размер двух изображений, расположенных на одном уровне по горизонтали.

Для каждого расстояния (0,5 м и 5,0 м) в случае оценки размера одиночных линий референтный стимул находился всегда справа.

Для расстояния 0,5 м референтный стимул имел длину 40 мм. Слева тестовый стимул имел длину 34-46 мм. Тестовый и референтный стимулы находились на расстоянии 20-47 мм между собой и были сдвинуты от края листа на 30-50 мм. Тестовые стимулы были расположены в псевдослучайном порядке по размеру по вертикали. В каждый момент времени наблюдатель мог видеть только одну пару из 13 – референтный и тестовый стимулы, остальные пары были закрыты. При изучении иллюзии Мюллера-Лайера справа всегда находился референтный стимул со стрелками, расположенными внутри. Длина линии, соединяющей стрелки, также была равна 40 мм. У тестовых стимулов (стрелки снаружи линии) длина линии менялась в пределах 28-40 мм с шагом 1 мм.

На втором этапе исследования стимул располагали на расстоянии 5,0 м до глаз наблюдателей. Тестовые и референтные стимулы были модифицированы нами с учетом расстояния с помощью редактора Word. Референтный стимул находился всегда справа и имел длину 40 см. Слева тестовый стимул имел длину 34-46 см. Тестовый и референтный стимулы находились на расстоянии 20-47 см между собой и были сдвинуты от края листа на 30-50 см. Длина линии, соединяющей стрелки, также была равна 40 см. У тестовых стимулов (стрелки снаружи линии) длина линии менялась в пределах 28-40 см с шагом 1 см.

Примеры двух пар стимулов показаны на рисунке 1, А, Б. Для оценки размера линий использовали метод вынужденного выбора и константных стимулов. Наблюдатель должен был ответить, справа или слева изображена большая по длине линия. Ответ «не знаю» разрешен не был. Для каждого референтного стимула было взято 13 тестовых линий.

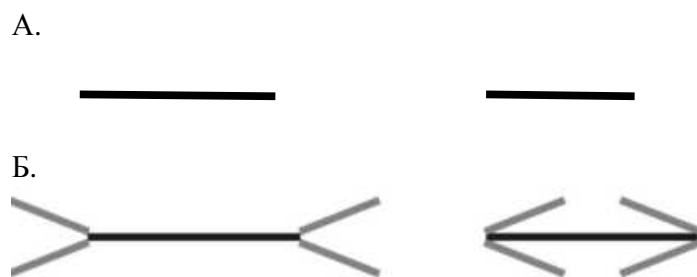


Рис 1. Примеры предъявляемых изображений. Обозначения: А – отрезки линий. Справа – референтный стимул, слева – тестовый; Б – отрезки линий со стрелками в иллюзии Мюллера-Лайера. Справа референтный стимул с стрелками, расположенными внутри, слева – тестовый стимул со стрелками, расположенными снаружи.

Результаты исследования подвергали статистической обработке методом вариационной статистики. Для каждой группы строили гистограммы значений остроты зрения, находили среднее значение  $M$  и ошибку среднего  $m$ ; достоверность различий между группами оценивали по критерию Стьюдента и по критерию Фишера –  $\phi^*$ , считая их достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований и их обсуждение

Показали, что у всех детей средняя острота бикулярного зрения составила  $1,65 \pm 0,06$  вблизи и

$1,35 \pm 0,05$  вдаль (рис. 2). Ранее нами уже были получены подобные результаты. Более высокая острота зрения у детей на ближнем расстоянии свидетельствует о вкладе в процесс распознавания объекта различных механизмов. Вероятно, механизмы, способствующие более тонкому наблюдению зрительных объектов вблизи, у школьников младших классов развиваются в непосредственной взаимосвязи с процессами адаптации к высокой зрительной нагрузке на близком расстоянии, а также некоторого повышения разрешающей способности глаза вблизи, которое характерно для миопической

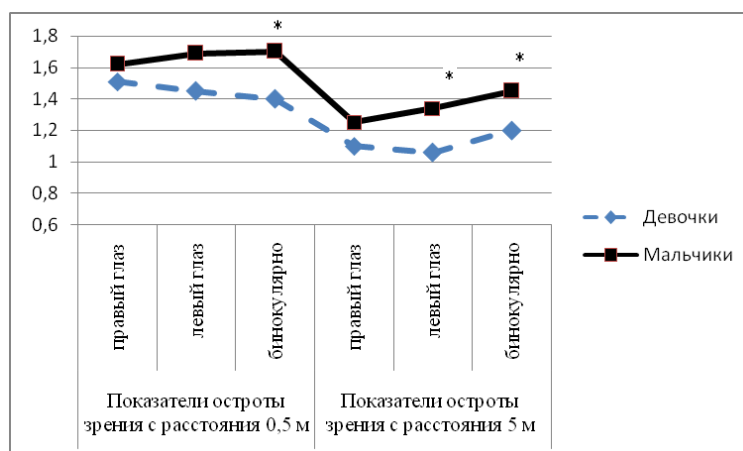


Рис.2. Показатели остроты зрения с различного расстояния, усл. ед. \* – различия с девочками носят достоверный характер,  $p < 0,05$ .

рефракции. Как отмечают многие авторы [10], зрительная нагрузка при наличии дополнительных факторов риска проявляется школьной миопией.

При анализе показателей зрения в зависимости от пола выявлены дополнительные факты, подтверждающие наши предположения. Показано, что острота зрения у девочек ниже, чем у мальчиков, на

любом расстоянии. Эти показатели достоверны для ближней бинокулярной остроты зрения ( $1,4 \pm 0,1$  против  $1,7 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ) и для дальней бинокулярной остроты зрения ( $1,2 \pm 0,1$  против  $1,45 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ), а также и для остроты зрения вдаль на левый глаз ( $1,06 \pm 0,1$  против  $1,34 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели остроты зрения с различного расстояния**

	Показатели остроты зрения с расстояния 0,5 м, усл. ед.			Показатели остроты зрения с расстояния 5 м, усл. ед.		
	правый глаз	левый глаз	бинокулярно	правый глаз	левый глаз	бинокулярно
Все дети $M \pm m$ (n=43)	$1,62 \pm 0,05$	$1,62 \pm 0,06$	$1,65 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,05$	$1,35 \pm 0,05$
Д	0,35	0,38	0,38	0,31	0,35	0,35
$M \pm m$ Девочки (n=22)	$1,51 \pm 0,11$	$1,45 \pm 0,11$	$1,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
Д	0,51	0,49	0,44	0,41	0,44	0,46
$M \pm m$ Мальчики (n=21)	$1,62 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,08$	<b><math>1,7 \pm 0,08^*</math></b>	$1,25 \pm 0,06$	<b><math>1,34 \pm 0,06^*</math></b>	<b><math>1,45 \pm 0,06^*</math></b>
Д	0,38	0,37	0,38	0,28	0,31	0,28

Примечание: \* – различия с соответствующими показателями у девочек достоверны,  $p < 0,05$ .

Такая разница по остроте зрения между мальчиками и девочками, оцененная с расстояния 5 м, подтверждается многими исследователями [3, 10]. Можно согласиться с мнением Семенова Л.А. и др. (2002 г.) о том, что более высокая уязвимость зрительного аппарата девочек по сравнению с мальчиками, в том числе более высокая частота развития у них миопии, является результатом сцепленного с полом наследования слабости аккомодации. Данные же по различиям остроты зрения вблизи не так часто описываются в литературе [9].

Для определения порогов различения размера и измерения величины иллюзии для каждого наблюдателя были построены графики порогов различения линий и стрелок для длин отрезков, которые дети видят без ошибок подряд с первого по 13-й стимул. Высчитывали также средний показатель числа правильных ответов из 13, то есть число верно распознанных стимулов. Эти показатели сравнивали, отдельно для экспериментов с использованием одиночных линий и линий со стрелками в иллюзии Мюллера-Лайера для двух различных расстояний 0,5 м и 5,0 м.

При анализе восприятия иллюзий весь массив детей мы разделили на группы по их способности давать верные ответы при наблюдении линий со стрелками в иллюзии Мюллера-Лайера (табл. 2). При наблюдении иллюзий с расстояния 0,5 м в группу 1 вошли дети, различающие 5–10 из 13 стимулов со стрелками верно (38–78% правильной оценки пространства), – 14,6% детей; в группе 2 оказались дети, различающие от 1 до 4 изображений верно (6–31%) – 70,8 % детей; а в группе 3 – дети, не оценивающие изображения верно (0%, или неверное восприятие пространства) – 14,6% детей. При наблюдении иллюзий с расстояния 5 м были выделены такие же группы, но число детей, хорошо воспринимающих пространство вдаль, меньше, чем тех, кто воспринимает его хорошо вблизи, соответственно 6,3% – группа 1; 45,8% – группа 2 и 47,9% – группа 3. Для группы 1, для разных расстояний, критерий Фишера составил  $\phi = 0,68$ , различия недостоверны, для группы 2 критерий Фишера составил  $\phi = 3,4$ ,  $p < 0,01$ ; для группы 3 критерий Фишера составил  $\phi = 5,1$ ,  $p < 0,01$ .

Таким образом, дети воспринимают размер зри-

## Число детей с различным восприятием пространства, оцениваемого с помощью иллюзий Мюллера-Лайера

Расстояние предъявления стимулов	Группа 1, дети, воспринимающие пространство на 38-78% точно	Группа 2, дети, воспринимающие пространство на 6-31% точно	Группа 3 дети, не различающие изображения правильно
расстояние 0,5 м	7 (14,6%)	34 (70,8%)	7 (14,6%)
расстояние 5 м	3 (6,3%)	22 (45,8%)*	23 (47,9%)*

Примечание: \* – различия по критерию Фишера –  $\phi$ , достоверны,  $p < 0,01$ .

тельных изображений более точно с близкого расстояния. Этот факт дает нам возможность предположить, что механизмы более тонкого и точного различения пространства на близком расстоянии, оцениваемого с помощью иллюзий, могут находиться на периферии зрительного анализатора. Возможно, зрительная система точнее обрабатывает сетчаточные изображения, когда объекты фокусировки дополнительно увеличены, а это достигнуто эффектом линзы за счет развития гиперостроты зрения вблизи.

Наши данные согласуются с данными авторов В.В. Огнивова и др. (2006 г.) о том, что в онтогенезе формируются взаимодействия между различными областями зрительной системы. Изучая иллюзию Мюллера-Лайера у детей 6-7 лет и взрослых наблюдателей, Г.И. Рожкова и В.В. Огнивов с соавторами получили большую иллюзию и вариабельность оценок размера у детей, чем у взрослых.

В то же время прямая зависимость точности восприятия пространства от остроты зрения не выявлена. Процесс восприятия детьми иллюзий не зависел от остроты зрения в группах, то есть дети 1, 2 и 3 групп не отличались между собой по показателям остроты дальнего и ближнего зрения. Конечно, следует сказать, что опто-типы для оценки остроты зрения, так и предъявляемые стимулы были пересчитаны по длине отрезков с учетом меняющегося до глаза расстояния. В то же время острота зрения и в целом у детей на ближнем расстоянии всегда

выше. Такие же данные получены нами и в предыдущих экспериментах [4], а также согласуются с результатами московских авторов Рожковой Г.И. и соавт. (2001 г.).

Предполагаем, что механизмы восприятия пространства тесно взаимосвязаны с процессами аккомодации и восприятием пространства на ближнем расстоянии, то есть с базовыми уровнями работы зрительной системы, а не только с механизмами обработки информации в коре. Такое же мнение выдвигают и авторы Огнивов В.В. (2008 г.), Бондарко Л.А., Семенов В.М. (2009 г.). Результаты их экспериментов свидетельствуют о стабильности иллюзии для наблюдателей 8-16-летнего возраста, что может быть связано с преимущественным вкладом в возникновение иллюзии низших уровней зрительной системы.

При сравнении показателей порогов различения длины одиночных линий показано, что девочки и мальчики имели одинаковый порог различения длины линий с близкого (0,5 м) расстояния (табл. 3). Но среднее число правильно распознанных девочками линий со стрелками в иллюзии Мюллера-Лайера составило  $2,68 \pm 0,14$  против  $2,23 \pm 0,16$  у мальчиков ( $p < 0,05$ ). Следовательно, девочки лучше воспринимают пространство вблизи.

При сравнении показателей порогов различения длины одиночных линий показано, что девочки хуже различают размеры одиночных линий и среднее число правильно распознанных отрезков у них меньше, чем у мальчиков на расстоянии 5 м (табл. 3).

Таблица 3

## Пороги различения и число правильно распознанных линий и линий со стрелками с различного расстояния у мальчиков и девочек

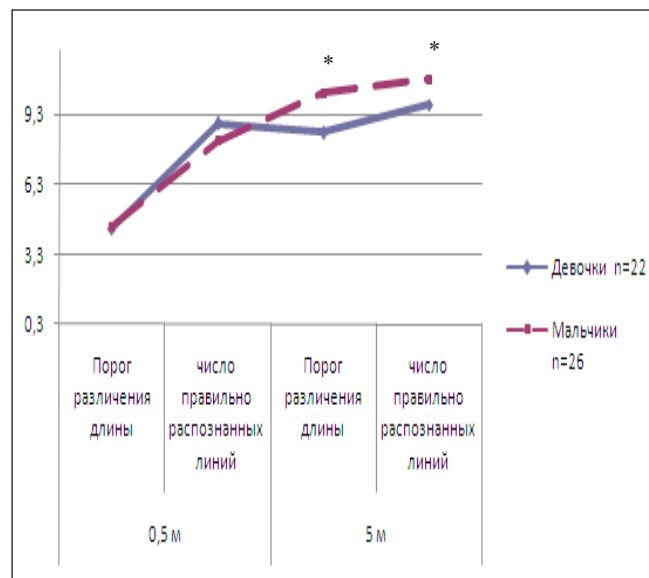
Показатели	Одиночные отрезки				Линии со стрелками в иллюзии Мюллера-Лайера			
	0,5 м		5 м		0,5		5 м	
	Порог различения длины	Число правильно распознанных линий	Порог различения длины	Число правильно распознанных линий	Порог различения длины	Число правильно распознанных линий со стрелками	Порог различения длины	Число правильно распознанных линий со стрелками
Девочки M±m (n=22)	4,41±0,68	8,91±0,34	8,52±0,69	9,71±0,41	1,36±0,23	2,68±0,14	0,32±0,14	2,73±0,1
д	1,68	1,60	3,17	1,87	1,09	0,65	0,65	0,46
Мальчики M±m (n=26)	4,50±0,47	8,15±0,47	<b>10,23±0,43*</b>	<b>10,81±0,28*</b>	1,27±0,32	<b>2,23±0,16*</b>	0,58±0,16	<b>2,12±0,13*</b>
д	2,39	2,38	2,18	1,44	1,61	0,82	0,81	0,65

Примечание: \* – различия с девочками носят достоверный характер,  $p < 0,05$ .

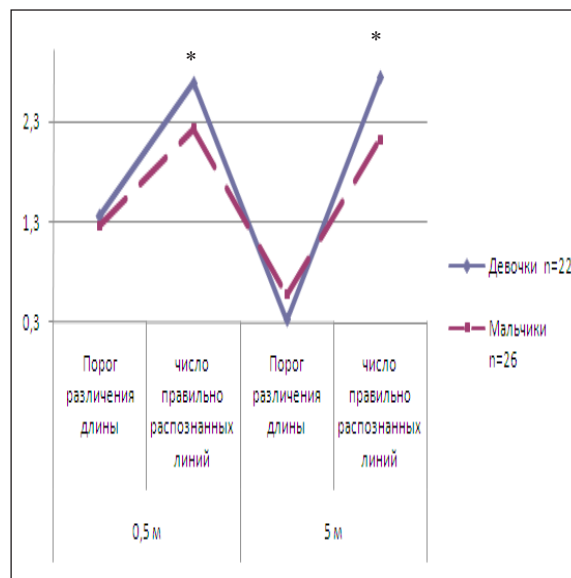
Этот результат согласуется с показателями остроты зрения – у девочек бинокулярная острота зрения вдаль ниже, чем у мальчиков  $1,2 \pm 0,1$  против  $1,45 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$  (табл. 1). Но восприятие иллюзий, измеренное с помощью стрелок с расстояния 5,0 м, у девочек сохраняется высоким и

вдаль ( $2,73 \pm 0,1$  против  $2,12 \pm 0,13$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Показано, что у девочек меньше порог в оценке реального пространства, то есть они воспринимают его хуже, причем для дальнего расстояния эти показатели носят достоверный характер (рис. 3).



А. Одиночные отрезки



Б. Линии со стрелками в иллюзии Мюллера–Лайера

Рис. 3. Иллюзия оценки размера в зависимости от пола наблюдателей. Обозначения: \* – различия с мальчиками носят достоверный характер,  $p < 0,05$ . Показаны искажения в оценке длины одиночных отрезков линий (А) и при оценке линий со стрелками в иллюзии Мюллера–Лайера (Б). По оси ординат – число, обозначающее порог А – одиночных отрезков с различного расстояния (количество правильных ответов подряд – порог, и общее число правильных ответов из 13). Б – то же для линий со стрелками в иллюзии Мюллера–Лайера.

Этот низкий порог восприятия пространства вблизи и вдаль можно объяснить тем, что у девочек снижена острота ближнего и дальнего зрения по сравнению с мальчиками (рис. 2). Отсюда напрашивается закономерный вывод о том, что механизмы восприятия пространства вдаль не связаны с остротой зрения напрямую. Эти данные выявлены нами впервые, так как предложенная модификация предъявляемых с 5 м стимулов разработана нами самостоятельно.

Таким образом, становится очевидным, что процессы искаженного восприятия пространства не зависят напрямую от остроты зрения и наоборот, высокий порог восприятия пространства вдаль коррелирует с высокой остротой зрения. Наши данные согласуются с данными исследователей Бондарко Л.А., Семенова В.М. (2009).

### Выводы

1. В ходе исследования нами было установлено, что все дети видят вблизи лучше, чем вдаль.
2. Дети 10-11 лет воспринимают пространство с близкого расстояния лучше. Предполагаем, что механизмы, участвующие в различении зрительных объектов на близком расстоянии находятся на периферии зрительного анализатора, и зрительная система точнее обрабатывает сетчаточные изображения, так как объекты фокусировки дополнительно увеличены за счет развития гиперостроты зрения вблизи.
3. Выявлены особенности восприятия пространства, связанные с полом: девочки точнее воспринимают пространство, и это показательно для обоих расстояний 0,5 м и 5 м.

4. Дети, имеющие высокую точность восприятия пространства, имеют такие же показатели остроты ближнего и дальнего зрения, как и дети со средней и с низкой точностью восприятия пространства, то есть восприятие пространства и острота зрения не имеют прямую зависимость.

5. Модифицированные нами тестовые стимулы позволят провести и дальнейшие исследования с целью понимания механизмов иллюзий.

### Список литературы

1. Бондарко Л.А., Семенов В.М. Восприятие размера зрительных изображений школьниками различного возраста // Физиология человека, 2009. Т. 35. № 1. С. 15–19.
2. Гончаров О.А. Восприятие пространства и перспективные построения. 2007. С. 276.
3. Жукова Е.А., Циркин В.И. Особенности возрастных показателей остроты зрения у школьников в зависимости от пола // Медицинский альманах, Н. Новгород. 2008. № 5. Т. 4. С.103–106.
4. Жукова Е.А., Циркин В.И. Две тенденции в возрастной динамике остроты зрения мальчиков и девочек на протяжении обучения в средней школе // Сенсорные системы. 2008. Т. 22. № 3. С. 241–247.
5. Огнивов В.В. Геометрические зрительные иллюзии и константность восприятия размера у детей и взрослых: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Москва, 2008. 18 с.
6. Огнивов В.В., Рожкова Г.И., Токарева В.С., Бастаков В.А. Средняя величина и вариабельность ил-

люзии Мюллера-Лайера в сравнении с глазомером у детей и взрослых // Сенсорные системы. 2006. Т. 20. № 4. С. 288–299.

7. Медведев Л.Н., Шошина И.И. Количественная оценка влияния межполушарной асимметрии на искажение зрительного восприятия фигуры Поггендорфа в модификации Джастроу 2004 г. // Физиология человека. 2004. Т. 30. № 5. С. 5–11.

8. Рожкова Г.И., Токарева В.С. Таблицы и тесты для оценки зрительных способностей. М.: Владос, 2001. 103 с.

9. Рожкова Г.И., Токарева В.С., Ващенко Д.И., Громова И.Э., Сенькина Е.В. Возрастная динамика остроты зрения у школьников. II. Бинокулярная острота зрения для разных расстояний // Сенсорные системы. 2001. Т. 15. № 3. С. 257–263.

10. Семенов Л.А., Чернова Н.Д., Бондарко В.М. Возрастная динамика различения ориентации прямоугольных решеток на пределе разрешения зрительной системы // Физиология человека. 2002. Т. 28. № 4. С. 5–12.

#### Сведения об авторах

1. **Жукова Евгения Александровна** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития; e-mail: [kirov8332490924@yandex.ru](mailto:kirov8332490924@yandex.ru)

2. **Шушканова Елена Геннадьевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии Вятского государственного гуманитарного университета.

3. **Емельянов Иван Сергеевич** – студент 5 курса естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета.

4. **Попова Марина Александровна** – студентка 5 курса естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета; e-mail: [marina\\_popova@list.ru](mailto:marina_popova@list.ru)

УДК 616.34-007.271-053.2-089

М.П. Разин, Н.К. Сухих

### АЦИОБЕЗОАР КАК РЕДКАЯ ПРИЧИНА ОБТУРАЦИИ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

M.P. Razin, N.K. Sukhikh

### ACIOBEZOAR AS A RARE CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION AMONG CHILDREN

ГОУ ВПО Кировская ГМА  
Минздравсоцразвития

Представлен клинический опыт оперативного лечения ребенка 4-х лет с ациобезоаром желудка и тонкой кишки на фоне аллотриофагии.

**Ключевые слова:** приобретенная кишечная непроходимость, дети, аллотриофагия, оперативное лечение.

Present work describes clinical case of interventional treatment of a 4 years old child with gaster and small intestine acio bezoar complicated with allotriofagia.

**Key words:** Acquired intestinal obstruction, children, allotriofagiya, interventional treatment.

#### Введение

Различные вопросы этиопатогенеза, клинических проявлений, способов диагностики и дифференциальной диагностики, оптимальных методов лечения различных форм приобретенной кишечной непроходимости по-прежнему являются актуальными для детской хирургии, что в том числе связано и со своеобразием контингента наших маленьких пациентов. В этой связи мы считаем небезынттересным поделиться одним клиническим случаем из собственной практики.

#### Результаты и их обсуждение

Девочка Я., 4 лет, заболела остро, когда впервые появились боли в животе, была однократная рвота швейными нитками и семечками подсолнечника. Ребенок был доставлен из центральной районной больницы в детскую областную клиническую больницу через 10 часов от начала заболевания (со слов матери-домохозяйки). При поступлении больного – состояние средней степени тяжести. Девочка пониженного питания, вялая, бледная. Травм, операций, гемотрансфузий в анамнезе нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается, ЧД 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, пульс 100 в мин. Стул за сутки 1 раз оформленный. Диурез в норме. Живот равномерно вздут, болезненный при пальпации в мезогастральных отделах. Симптомы раздражения брюшины сомнительные. Перистальтика кишечника громкая, активная. Общий анализ крови при поступлении: лейкоциты  $14,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты  $6,09 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 94 г/л, палочкоядерные 3%, сегментоядерные 72%, эозинофилы 0, моноциты 11%, лимфоциты 14%, СОЭ 6 мм/час. Общий анализ мочи при поступлении: желтая, слабо-мутноватая, реакция кислая, удельный вес 1027, белок 0,617, сахара не обнаружено, лейкоциты – 1-2 в поле зрения, эритроциты – до 20, слизь «+». Обзорная рентгенография брюшной полости: чаши Клойбера и симптом «арки», инородное тело желудка (канцелярская скрепка). Рентгеноконтрастное исследование желудочно-кишечного тракта на протяжении: взвесь  $\text{BaSO}_4$  депонируется в желудке и верхних отделах ЖКТ, рентгенологически «немые» нижние отделы живота.

С диагнозом «кишечная непроходимость» ребенок был взят на операцию. Под интубационным наркозом выполнена срединная лапаротомия. При ревизии тонкого кишечника обнаружены множественные псевдинвагинаты (расправлены), выявлено, что тощая кишка перераздута, кроме того обнаружен обтурат 10х6 см, плотный, практически не перемещается по кишечнику, с плотным тяжом за ним на 50 см по протяженности. Еюнотомия на 3/4 окружности кишки. Безоар, основу которого составляли швейные нитки, семечки и шелуха подсолнечника, удален. Дефект ушит двухрядным кишечным узловым швом. Безоар меньших размеров сжег по кишке в толстую. При ревизии обнаружен дубликационный дивертикул по брыжеечному краю подвздошной кишки. Дивертикулэктомия с погружением культи основания в кисетный шов. Брюшная полость дренирована резиновым выпускником через отдельную операционную рану в левой подвздошной области, полойно ушита, йод, асептическая повязка. Диагноз: обтурационная кишечная непроходимость. Ациобезоар тощей кишки (acia (лат.) – швейная нить).



Дальнейшее лечение девочка получала в палате интенсивной терапии и реанимации. На следующий день – состояние тяжелое, стабильное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, ЧД 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 140 в мин. Живот вздут, перистальтика вялая. По зонду из желудка застойное отделяемое. Стула не было. Диурез умеренный. Местно: отделяемого по дренажу нет. Сделана очистительная клизма, получено большое количество остаточного безоара из швейных нитей. Живот опал. Консервативная терапия продолжена, начато парэнтеральное питание, с заместительной целью перелита эритроцитарная масса. На 2-ой день после оперативного лечения – состояние ребенка тяжелое с отрицательной динамикой. В сознании, но вялая. По зонду из желудка – застойное отделяемое. Живот мягкий, вздут, при пальпации болезненный. Перитониальная симптоматика отрицательная, перистальтика вялая. При рентгенконтрастном исследовании желудочно-кишечного тракта на протяжении пассажа бариевой взвеси замедлен, имеются уровни жидкости в тонкой кишке. Ребенок оперирован повторно. Под эндотрахеальным наркозом выполнена релапаротомия. При ревизии выявлено: петли тонкой кишки раздуты газами, заполнены жидким содержимым с сульфатом бария. Стенки тонкой кишки ригидные, отечные, гиперемизированные, местами покрыты фибрином. В среднем отделе тонкая кишка складывается в виде «двустволок». Лимфоузлы брыжейки увеличены до 1,0-1,5 см. Спайки разделены, сальник резецирован. Содержимое тонкой кишки сцежено в толстую. Кишечные швы самостоятельны. В желудке пальпируется опухолевидное образование, плотное, занимающее 2/3 объема желудка. Выполнена гастротомия по передней стенке. Удален большой плотный безоар, состоящий из швейных нитей. Рана ушита двухрядным узловым швом. Брюшная полость осушена и дренирована латексным выпускником в правой подвздошной области, послонно швы на рану, йод, асептическая повязка. В динамике состояние больной улучшилось, появился самостоятельный стул. На 6-й день после повторной операции девочка переведена из отделения реанимации в хирургическое отделение; выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями на 12-е сутки после второй операции.

### Заключение

Приведенный случай из практики заостряет внимание на встречаемости аллотриофагии у детей (склонность к поеданию несъедобных предметов) и возможности казуистически редких причин для возникновения у них приобретенной кишечной непроходимости.

### Сведения об авторах

1. **Разин Максим Петрович** – зав. кафедрой хирургических болезней детского возраста Кировской ГМА, профессор, д.м.н. Тел.: (8332) 51-26-79. E-mail: mrazin@yandex.ru.

2. **Сухих Николай Константинович** – ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста Кировской ГМА, к.м.н.

3. Рецензент **Никитин Николай Александрович** – заведующий кафедрой факультетской хирургии Кировской ГМА, д.м.н., профессор.

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов

## КЛИНИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ НОРМАТИВОВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ЕДИНОГО ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ, КОМПЛЕКСНОМ, СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ

V.F. Trushkov, K.A. Perminov

## CLINICAL AND HYGIENIC STANDARDS APPROBATION OF CHEMICALS AND UNIFIED HYGIENIC REGULATION IN CASE OF CO-FORMULATED, COMPLEX AND ASSOCIATED ORGANISM INTERVENTION

ГОУ ВПО Кировская ГМА  
Минздравсоцразвития России

Проведена клинико-гигиеническая апробация нормативов химических веществ в производственных условиях. В работе приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ. Представлены перспективы определения токсичности и методология единого гигиенического нормирования химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

**Ключевые слова:** производство, воздействие, токсичность, диагностика, норма.

Following research presents clinical and hygienic approbation of chemical standards in production conditions. This work is provided with toxicity determination data and hygienic chemical regulation. Possibilities of toxicity determination and methodology of unified hygienic rate setting in co-formulated, complex, associated organism intervention are carried out.

**Key words:** production, intervention, toxicity, diagnostics, norm.

### Введение

Благодаря техническому прогрессу, внедрению механизации и частичной автоматизации в производственные процессы при изготовлении печатных плат, вредно действующие факторы в значительной мере ограничены, а на ряде производств снижены до близких к безопасным при изолированном воздействии уровней. Вместе с тем внедрение в технологические процессы на большинстве предприятий новых видов химических веществ и материалов, интенсификация труда на современном этапе развития науки и техники не исключает их вредное воздействие при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм. Эти две противоположные тенденции, заключенные в современном промышленном развитии, обуславлива-

ют технико-гигиенические противоречия, разрешение которых лежит в области профилактики заболеваний и разработки комплексов по охране здоровья работающих. Поэтому предотвращение неблагоприятных последствий делает необходимым глубокое изучение многообразных влияний, испытываемых организмом при производстве печатных плат, выявление реакций на эти влияния и разработку на этой основе профилактических мероприятий.

### Материалы и методы исследования

С целью единого гигиенического нормирования проведены многочисленные серии токсикологических исследований на лабораторных животных разнообразных химических веществ, их парных сочетаний (А+В) в остром, хроническом экспериментах ингаляционно, перкутанно в условиях дополнительного влияния физического фактора – ультрафиолетового излучения, проведен учет биологического эффекта при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на

организм. При постановке экспериментальных исследований и оценке полученных результатов в проводимой работе, наряду с использованием метода ортогонального планирования факторного эксперимента, вводились дробные реплики, насыщенные факторные планы, учитывались материалы планирования эксперимента на диаграммах «состав – свойство» [1, 2]; использовались метод Гаусса, а также методики его усовершенствования – импульсный, полиномиальный методы [3, 4]. Изучение биологического действия веществ на организм работающих проведено в цехе по производству печатных плат завода аппаратуры дальней связи.

### Результаты и их обсуждение

Данные по определению количества форменных элементов в крови работающих на производстве представлены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют о первоначальном снижении количества эритроцитов в фоновом периоде в основной и вспомогательной группах по сравнению с контрольной группой

Таблица 1

#### Количество форменных элементов в крови работающих цеха печатных плат завода аппаратуры дальней связи

Исследуемый фактор (ед.)	Группы работающих	Фоновый период	Восстановительный период на производстве после реализации санитарно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий			
			1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
Эритроциты (млн.)	Основная	4,11±0,04 P<0,05	4,09±0,06 P<0,05	4,19±0,06 P>0,05	4,33±0,06 P>0,05	3,87±0,11 P>0,05
	Вспомогательная	4,26±0,07 P<0,05	4,30±0,05 P<0,05	4,32±0,09 P>0,05	4,18±0,05 P>0,05	3,99±0,09 P>0,05
	Контрольная	4,55±0,06	4,64±0,05	4,44±0,1	4,20±0,04	3,88±0,09
Лейкоциты (тыс.)	Основная	5,61±0,36 P>0,05	7,53±0,54 P>0,05	8,56±0,53 P>0,05	7,67±1,17 P>0,05	5,60±0,31 P>0,05
	Вспомогательная	6,36±0,42 P>0,05	6,38±0,36 P>0,05	8,16±0,94 P>0,05	7,82±0,54 P>0,05	6,67±0,41 P>0,05
	Контрольная	7,08±0,71	5,94±0,78	6,58±0,81	6,51±0,64	7,52±0,96
Тромбоциты (тыс.)	Основная	158,7±6,79 P>0,05	176,6±5,76 P>0,05	190,5±7,06 P>0,05	182,6±3,26 P>0,05	217,0±10,86 P>0,05
	Вспомогательная	195,6±6,53 P>0,05	188,2±6,48 P>0,05	198,0±8,7 P>0,05	199,0±7,06 P>0,05	201,5±12,5 P>0,05
	Контрольная	173,3±8,07	179,0±5,38	217,0±20,1	191,0±8,69	203,0±16,3

пой работающих. Анализируя содержание лейкоцитов, тромбоцитов в периферической крови, можно отметить отсутствие достоверных различий в основной, вспомогательной группах, по сравнению с контрольной группой как в фоновом периоде, так и в ходе всего восстановительного периода на производстве после реализации санитарно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий. Аналогичные данные можно привести при анализе лейкоцитарной формулы работающих цеха печатных плат (табл. 2). Результаты исследований по определению показателей иммунитета и функциональных свойств нейтрофилов крови представлены в таблице 3. Оценивая полученные данные, можно отметить снижение фагоцитарного числа в фоновом периоде в основной и вспомогательной группах работающих, по сравнению с контрольной, сохранившееся к концу первого месяца проводимых исследований на предприятии. Аналогичные данные можно привести при ана-

лизе фагоцитарного индекса работающих. В фоновом периоде установлено достоверное снижение показателя в основной, вспомогательной группах работающих, сохранившееся до окончания 1 месяца проводимых исследований на предприятии. Снижение функциональных свойств нейтрофильных элементов связано с изменением активности ферментных систем. В ходе проводимых исследований в фоновом периоде у работающих основной и вспомогательных групп определено увеличение активности щелочной фосфатазы и снижение активности цитохромоксидазы нейтрофилов крови. При этом активность щелочной фосфатазы была увеличенной в обеих группах и к концу 1 месяца восстановительного периода, активность цитохромоксидазы была сниженной только у рабочих основной группы. Результаты исследований по определению биохимических показателей и кислотно-щелочных свойств мочи работающих в цехе печатных плат представлены в таблице 4.

Таблица 2

## Лейкоцитарная формула крови работающих в цехе печатных плат завода аппаратуры дальней связи

Время исследования	Группы работающих	Базофилы	Эозинофилы	Палочко-ядерные	Сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты
Фоновый период	Основная	–	2,6±0,55 P>0,05	3,95±0,62 P>0,05	54,2±2,28 P>0,05	32,4±1,85 P>0,05	6,85±0,74 P>0,05
	Вспомогательная	0,2±0,07 P>0,05	3,0±0,61 P>0,05	4,93±0,61 P>0,05	55,3±2,38 P>0,05	31,4±2,30 P>0,05	5,8±0,53 P>0,05
	Контрольная	–	2,20±0,38	3,2±0,53	55,8±2,30	32,5±1,38	6,2±0,77
Восстановительный период на производстве после 1 месяца реализации санитарно-технических мероприятий	Основная	–	2,26±1,38 P>0,05	4,40±0,62 P>0,05	60,5±2,00 P>0,05	28,3±1,69 P>0,05	5,26±0,46 P>0,05
	Вспомогательная	–	1,55±0,62 P>0,05	5,6±0,74 P>0,05	58,2±2,47 P>0,05	29,3±1,85 P>0,05	5,9±0,62 P>0,05
	Контрольная	0,06±0,01	2,00±0,92	5,66±0,76	55,0±2,46	27,6±3,07	7,06±2,15
Восстановительный период на производстве после 2 месяцев реализации санитарно-технических мероприятий	Основная	–	1,4±0,32 P>0,05	5,5±0,76 P>0,05	52,3±3,15 P>0,05	34,9±3,14 P>0,05	5,8±0,76 P>0,05
	Вспомогательная	–	3,40±0,97 P>0,05	5,60±0,65 P>0,05	59,7±2,82 P>0,05	26,1±3,15 P>0,05	5,90±1,09 P>0,05
	Контрольная	–	2,1±0,43	6,0±0,76	55,5±2,82	32,1±2,28	4,3±0,44
Восстановительный период на производстве после 3 месяцев реализации санитарно-технических мероприятий	Основная	–	2,7±0,65 P>0,05	5,1±0,76 P>0,05	56,4±1,84 P>0,05	29,9±1,63 P>0,05	4,7±0,86 P>0,05
	Вспомогательная	–	3,0±0,76 P>0,05	5,5±0,54 P>0,05	52,0±2,61 P>0,05	34,7±1,95 P>0,05	4,8±0,43 P>0,05
	Контрольная	0,1±0,02	4,0±0,54	4,2±0,43	50,5±2,50	33,0±1,41	4,7±0,54
Восстановительный период на производстве после 4 месяцев реализации санитарно-технических мероприятий	Основная	0,1±0,02 P>0,05	1,7±0,65 P>0,05	6,0±0,87 P>0,05	57,9±2,17 P>0,05	28,6±1,95 P>0,05	5,5±0,65 P>0,05
	Вспомогательная	–	2,22±0,33 P>0,05	4,8±0,33 P>0,05	56,6±3,15 P>0,05	29,2±3,16 P>0,05	7,2±0,99 P>0,05
	Контрольная	0,1±0,01	2,6±1,0	5,0±0,87	58,3±2,61	27,8±3,15	6,0±0,86

Таблица 3

## Показатели иммунитета и функциональные свойства нейтрофилов крови работающих цеха печатных плат завода аппаратуры дальней связи

Исследуемый показатель (ед.)	Группы работающих	Фоновый период	Восстановительный период на производстве после реализации санитарно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий			
			1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
Фагоцитарное число (в %)	Основная	28,9±1,17 P<0,05	26,9±0,76 P<0,05	31,0±2,39 P>0,05	34,0±3,69 P>0,05	29,2±3,58 P>0,05
	Вспомогательная	32,1±1,15 P<0,05	30,2±2,18 P<0,05	35,6±1,19 P>0,05	35,4±1,74 P>0,05	30,9±3,47 P>0,05
	Контрольная	39,7±0,61	37,3±2,17	38,4±2,29	31,3±3,80	35,3±3,69
Фагоцитарный индекс (в объемах фагоцитоза на активный нейтрофил)	Основная	1,10±0,011 P<0,05	1,11±0,019 P<0,05	1,19±0,029 P>0,05	1,21±0,04 P>0,05	1,2±0,029 P>0,05
	Вспомогательная	1,13±0,012 P<0,05	1,14±0,01 P<0,05	1,20±0,01 P>0,05	1,21±0,02 P>0,05	1,21±0,034 P>0,05
	Контрольная	1,18±0,01	1,19±0,02	1,23±0,015	1,18±0,05	1,23±0,04
Содержание гликогена в нейтрофилах крови (коэффициент Астальди и Верга)	Основная	1,13±0,01 P<0,05	1,12±0,022 P<0,05	1,20±0,03 P>0,05	1,24±0,032 P>0,05	1,22±0,034 P>0,05
	Вспомогательная	1,19±0,015 P<0,05	1,17±0,03 P<0,05	1,22±0,18 P>0,05	1,24±0,028 P>0,05	1,24±0,038 P>0,05
	Контрольная	1,29±0,007	1,26±0,02	1,26±0,021	1,16±0,06	1,3±0,006
Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов крови (коэффициент Астальди и Верга)	Основная	1,37±0,025 P<0,05	1,39±0,028 P<0,05	1,27±0,029 P>0,05	1,31±0,034 P>0,05	1,30±0,02 P>0,05
	Вспомогательная	1,31±0,02 P<0,05	1,34±0,021 P<0,05	1,26±0,022 P>0,05	1,28±0,041 P>0,05	1,25±0,045 P>0,05
	Контрольная	1,21±0,009	1,24±0,03	1,21±0,023	1,24±0,04	1,27±0,05
Активность цитохромоксидазы нейтрофилов крови (коэффициент Астальди и Верга)	Основная	0,96±0,023 P<0,05	0,99±0,03 P<0,05	1,03±0,037 P>0,05	1,02±0,048 P>0,05	1,03±0,042 P>0,05
	Вспомогательная	1,01±0,02 P<0,05	1,04±0,034 P>0,05	1,04±0,043 P>0,05	1,01±0,028 P>0,05	1,04±0,05 P>0,05
	Контрольная	1,12±0,009	1,14±0,03	1,1±0,026	1,12±0,05	1,17±0,06

**Биохимические показатели и кислотно-щелочные свойства мочи работающих цеха печатных плат завода  
аппаратуры дальней связи**

Исследуемый показатель (ед.)	Группы работающих	Фоновый период	Восстановительный период на производстве после реализации санитарно-технических и санитарно-гигиенических мероприятий			
			1 месяц	2 месяца	3 месяца	4 месяца
Истинная кислотность мочи (ед. рН)	Основная	5,31±0,20 P<0,05	5,05±0,12 P<0,05	5,59±0,25 P>0,05	6,01±0,33 P>0,05	6,26±0,49 P>0,05
	Вспомогательная	5,51±0,08 P<0,05	5,41±0,21 P>0,05	5,65±0,38 P>0,05	5,99±0,32 P>0,05	5,84±0,38 P>0,05
	Контрольная	6,29±0,02	5,95±0,14	5,89±0,06	6,11±0,29	6,04±0,21
Титрационная кислотность (м.экв./100 мл)	Основная	1,7±0,05 P<0,05	1,52±0,08 P<0,05	1,31±0,12 P>0,05	1,32±0,11 P>0,05	1,31±0,13 P>0,05
	Вспомогательная	1,63±0,04 P<0,05	1,44±0,059 P>0,05	1,27±0,13 P>0,05	1,25±0,14 P>0,05	1,34±0,18 P>0,05
	Контрольная	1,40±0,019	1,29±0,08	1,24±0,10	1,29±0,19	1,41±0,13
Фосфатная кислотность мочи (г/100 мл)	Основная	0,095±0,004 P>0,05	0,097±0,009 P>0,05	0,081±0,005 P>0,05	0,091±0,006 P>0,05	0,099±0,004 P>0,05
	Вспомогательная	0,093±0,004 P>0,05	0,09±0,004 P>0,05	0,008±0,005 P>0,05	0,094±0,008 P>0,05	0,091±0,006 P>0,05
	Контрольная	0,097±0,008	0,094±0,003	0,091±0,003	0,091±0,008	0,09±0,006
Общее количество кислых соединений мочи (мл. 0,1 н. NaOH/24 ч.)	Основная	367,4±13,4 P>0,05	374,6±34,6 P>0,05	311,9±20,2 P>0,05	352,8±24,9 P>0,05	380,2±19,4 P>0,05
	Вспомогательная	358,9±16,3 P>0,05	357,8±16,4 P>0,05	336,0±20,7 P>0,05	359,5±31,0 P>0,05	350,0±22,5 P>0,05
	Контрольная	372,9±3,44	361,8±10,3	351,1±13,2	350,5±31,3	346,1±23,1
Фосфатная щелочность мочи (г/100 мл)	Основная	0,1±0,005 P>0,05	0,1±0,005 P>0,05	0,08±0,002 P>0,05	0,092±0,005 P>0,05	0,103±0,004 P>0,05
	Вспомогательная	0,098±0,006 P>0,05	0,1±0,006 P>0,05	0,09±0,0057 P>0,05	0,09±0,007 P>0,05	0,092±0,006 P>0,05
	Контрольная	0,095±0,003	0,1±0,005	0,092±0,002	0,093±0,009	0,09±0,0052
Общее количество щелочных соединений мочи (мл. 0,1 н. HCl/24 ч.)	Основная	350,5±19,4 P>0,05	352,8±18,3 P>0,05	302,9±8,4 P>0,05	322,0±18,9 P>0,05	362,8±12,1 P>0,05
	Вспомогательная	342,7±21,1 P>0,05	352,8±32,1 P>0,05	329,8±20,08 P>0,05	329,0±27,4 P>0,05	320,1±20,7 P>0,05
	Контрольная	335,4±8,52	351,6±18,9	324,2±6,37	326,4±32,1	341,6±18,2
Органические кислоты мочи (м.экв./л.)	Основная	1,37±0,025 P<0,05	1,39±0,028 P<0,05	1,27±0,029 P>0,05	1,31±0,034 P>0,05	1,30±0,02 P>0,05
	Вспомогательная	1,26±0,08 P<0,05	1,26±0,066 P<0,05	0,86±0,005 P>0,05	1,13±0,1 P>0,05	0,976±0,05 P>0,05
	Контрольная	1,07±0,02	1,11±0,07	1,09±0,09	1,03±0,05	0,96±0,08
Мочевая кислота (г/24 ч.)	Основная	0,62±0,025 P<0,05	0,635±0,057 P>0,05	0,72±0,1 P>0,05	0,74±0,04 P>0,05	0,77±0,12 P>0,05
	Вспомогательная	0,729±0,11 P<0,05	0,80±0,04 P>0,05	0,65±0,057 P>0,05	0,719±0,045 P>0,05	0,74±0,057 P>0,05
	Контрольная	0,707±0,02	0,719±0,08	0,667±0,06	0,74±0,06	0,729±0,057
Гиппуровая кислота в моче (г/24 ч.)	Основная	0,83±0,03 P<0,05	0,8±0,05 P>0,05	0,7±0,11 P>0,05	0,77±0,1 P>0,05	0,67±0,07 P>0,05
	Вспомогательная	0,80±0,07 P>0,05	0,766±0,1 P>0,05	0,71±0,12 P>0,05	0,69±0,06 P>0,05	0,58±0,1 P>0,05
	Контрольная	0,7±0,04	0,705±0,06	0,65±0,05	0,61±0,09	0,69±0,12

Полученные результаты исследований (сдвиг величины рН мочи в кислую сторону, увеличение истинной и титрационной кислотности, нарастание общего количества органических кислот в моче при нормативных величинах фосфатной кислотности, щелочности, общего количества выделяемых кислот и щелочных соединений с мочой) характеризуют развитие

преморбидных состояний работающих на производстве.

Результаты проводимых исследований на предприятии явились основным материалом клинико-гигиенической апробации гигиенических нормативов изучаемых химических веществ при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм (табл. 5).

Таблица 5

**Недействующие уровни производственных факторов как интегральные гигиенические нормативы при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм**

Исследуемый фактор	Сочетание факторов		
	№ 1	№ 2	№ 3
Триэтиленгликоль диметакрилат в воздухе рабочей зоны (мг/м³)	2,8	3,1	2,91
Диметакрилат-бис-этиленгликольфталат в воздухе рабочей зоны (мг/м³)	4,7	4,9	4,83
Триэтиленгликоль диметакрилат на коже работающих (мг/см²)	0,011	0,011	0,012
Ультрафиолетовое излучение в рабочей зоне (вт/м²)	0,009	0,009	0,009
Диметакрилат-бис-этиленгликольфталат на коже работающих (мг/см²)	0,014	0,015	0,015

Учитывая, что в ходе проводимых исследований коэффициенты импульсных полиномов по большинству физиологических показателей были определены более низкими для системы веществ, обладающих только общетоксическим действием в сочетании с физическим фактором, и принимая во внимание основной лимитирующий критерий – активность щелочной фос-

фатазы нейтрофилов крови, для которой значения полиномиальных коэффициентов были наиболее близкими, рекомендовано осуществлять определение допустимых уровней новых химических веществ в бинарных смесях и физических факторов в условиях производства по уравнению единого гигиенического нормирования:

$$9,6x_{\text{вещ А}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{вещ А}}^{\text{перкутан}} + 9,6x_{\text{вещ Б}}^{\text{ингал}} + 8,1x_{\text{вещ Б}}^{\text{перкутан}} + 6,9x^{\text{физич. возд-я}} - 934,23(\sum x^{\text{ингал}} + \sum x^{\text{перкутан}})^2 + 219,63(\sum x^{\text{ингал}} + \sum x^{\text{перкутан}}) = 4,99$$

**Заключение**

Данные исследований работающих на производстве, включая сдвиг рН мочи в кислую сторону, увеличение истинной и титрационной кислотности, нарастание общего количества органических кислот в моче при нормативных величинах фосфатной кислотности, щелочности, общего количества выделяемых кислот и щелочных соединений с мочой характеризуют развитие уроренальной предпатологии. Снижение выведения мочевой кислоты при нарастании суточного выделения гипуровой кислоты с мочой является ранним диагностическим признаком в клинике хронической интоксикации сложными этиленгликольсодержащими эфирами акриловой, метакриловой кислоты.

Данные, полученные в ходе исследований, явились основным материалом клинико-гигиенической апробации нормативов веществ при изолированном поступлении в организм и их единого гигиенического нормирования.

**Список литературы**

1. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В.

Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: «Наука», 1971. 82 с.

2. Пулькин С.П., Никольская М.Н., Дьячков Л.С. Вычислительная математика. М.: «Просвещение», 1980. 126 с.

3. Эберт К., Эдерер Х. Компьютеры. Применение в химии. М.: «Мир», 1978. С. 175–178.

4.Н. Scheffe The Simplex-Centroid Design for experiments with mixtures. – I.Roy. Stat. Soc. Ser.B. 1963. 25. № 2. 235 p.

**Сведения об авторах**

1. **Трушков Виктор Федорович** – заведующий кафедрой общей гигиены с экологией человека ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, д.м.н., профессор. 610027, г. Киров, К. Маркса, 112, тел. (8332) 37-48-70, e-mail: trushkov@kirovgma.ru

2. **Перминов Константин Аркадьевич** – старший преподаватель кафедры общей гигиены с экологией человека ГОУ ВПО Кировская ГМА Минздравсоцразвития России, 610027, г. Киров, К. Маркса, 112, тел. (8332) 37-48-70, e-mail: perminov@kirovgma.ru

В.Ф. Трушков, К.А. Перминов, В.Н. Шевнин,  
О.Л. Игнатова

## ЭНТАЛЬПИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

V.F. Trushkov, K.A. Perminov, V.N. Shevnin.,  
O.L. Ignatova

## ENTHALPY OF CHEMICAL COMBINATIONS AS A CRITERION FOR THE TOXICITY EVALUATION OF CHEMICAL SUBSTANCES

Кировская государственная медицинская  
академия

В работе приводятся данные определения токсичности, гигиенического регламентирования химических веществ. Выполнены токсикологические исследования в условиях острого и хронического эксперимента. Установлена связь энтальпии и токсичности химических соединений. При выполнении исследований определена связь термодинамических свойств и параметров токсичности химических веществ. Полученные данные использованы для оценки токсичности и гигиенического нормирования химических соединений.

**Ключевые слова:** воздействие, токсичность, опасность, регламент, норма.

Current work contains toxicity determination data and also hygienic chemical regulation. Toxicological investigations in the conditions of acute and chronic experiment are carried out. The connection between enthalpy and toxicity of chemical combinations is fixed. During research it was found that there is a connection between thermodynamic properties and toxicity factors of chemical substances. Obtained data were used for evaluation of toxicity and hygienic rate setting of chemical compounds.

**Key words:** intervention, toxicity, danger, regulation, norm.

### Введение

В настоящее время немногочисленными исследованиями отмечена зависимость биологической активности химических соединений от строения и состава их молекул, наличия и вида заместителей, типа и кратности химической связи. Представлен расчетный способ установления предельно допустимых концентраций

органических веществ в воздухе рабочей зоны [1]. Изложены методические подходы определения некоторых параметров токсикометрии расчетным путем [2]. Излагаются расчетные методы определения ориентировочных гигиенических нормативов в объектах окружающей среды [3, 4]. Проведен учет ряда физико-химических свойств в характеристике токсичности углеводородов [5]. Имеется ряд работ, характеризующих экспрессное определение токсичности и гигиенических нормативов химических веществ на основе термодинамических свойств [6]. В настоящей работе на основе анализа результатов среднесмертельных доз (ЛД<sub>50</sub>) и сопоставления их с данными энтальпии делается вывод о возможности корреляции между биологической активностью веществ и их термодинамическими характеристиками. При этом данные токсикологических исследований на животных, пороги острого действия, показатели термодинамических свойств веществ, материалы исследований у работающих в условиях производства положены в основу единого гигиенического нормирования химических соединений при комбинированном, комплексном, сочетанном воздействии на организм.

### Цель исследования

Целью настоящей работы явилось определение взаимосвязи энтальпии и среднесмертельной токсичности химических соединений для последующего гигиенического нормирования.

### Материалы и методы

В проводимой работе для использования взаимосвязи токсичности веществ и термодинамических свойств (энтальпии) использовался метод токсикологических поправок, основанный на принципах:

- наличие исходных веществ в гомологических рядах соединений;
- введение поправок на замещение атомов водорода группами – CH<sub>3</sub> с учетом типовых чисел атомов углерода;
- введение поправок на двойные и тройные связи;
- введение поправок на группы-заместители.

Величины соответствующих поправок были определены на основе анализа данных по среднесмертельным дозам соответствующих химических соединений с последующим учетом ЛД<sub>50</sub> с величиной термодинамической поправки. В качестве эталона термодинамической поправки берутся величины поправок энтальпии (ΔН), так как эти величины наиболее полно согласуются с ЛД<sub>50</sub>.

### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследований определены значения показателей энтальпии и среднесмертельной токсичности исходных веществ в гомологических рядах (табл. 1)

Таблица 1

Свойства исходных веществ в гомологических рядах

Вещество	ΔН ккал моль	ЛД <sub>50</sub> , г/кг
Метан	-17,9	0,80*
Бензол	19,8	5,60
Нафталин	36,3	0,490
Метиламин	-6,7	0,10
Диметиламин	-6,6	0,316
Триметиламин	-10,9	0,500
Диметиловый эфир	-46,0	2,76
Формаид	-49,5	3,10

Примечание: \* – экстраполированное значение.

В последующем определены зависимости среднесмертельных доз и показателей энтальпии в следующих группах веществ (табл. 2–5).

Таблица 2

## Особо ядовитые вещества (зависимость №1)

Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> , г/кг	Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> , г/кг
4,4 – диаминодифенол оксид	+30,8	0,69	Бутиламин	-22,8	0,44
Дихлордифенилтрихлорэтан	+26,4	0,20	М-крезол	-23,9	0,27
N,N -диметиланил	+19,4	0,10	3,4-ксиленол	-23,9	0,445
2-амино-1,3,5-триметилбензол	+1,5	0,59	3,5-ксиленол	-23,9	0,477
Нитробензол	+16,5	0,60	Нитроэтан	-24,1	0,86
Этилендиамин	+6,12	0,448	Триэтиламин	-25,4	0,545
Диметилбензиламин	+4,72	0,50	П-крезол	-25,4	0,695
Диметиламин	-6,6	0,316	Тринитрометан	-28,3	0,50
Метиламин	-6,7	0,10	Дипропиламин	-28,5	0,46
П-фенетидин-солянокислый	-10,3	1,18	2-нитропропан	-30,7	0,80
П-аминофенетол	-10,3	0,54	Диизопропиламин	-31,7	0,50
Бисхлорметилксилол	-10,8	0,67	Аминная соль дихлорфенокси-уксусной кислоты	-32,7	0,30
Триметиламин	-10,9	0,50	Тетранитрометан	-34,5	0,30
Фенол	-17,4	0,43	Гексахлорацетон	-34,9	0,240
Пропиламин	-17,6	0,58	Орто-крезол	-38,7	0,436
2,4-ксиленол	-38,7	0,302	2,6-ксиленол	-38,7	0,479
Трипропиламин	-41,0	0,740	2,5-ксиленол	-38,7	0,383
Диметилэтилвинил-этилкарбинол	-44,8	0,59	Динитро-фтор-бутиленфенол	-60,4	0,016
Метанол	-52,8	0,50	Пирокатехин	-71,4	0,10
4,6-динитро-2-изопропилфенол	-55,4	0,45	Кротилин	-85,4	0,49
Резорцин	-56,6	0,57	Фталевый альдегид	-177,1	1,50
Диэтиламин	-18,1	0,648	4-хлор-2-бутинил-N-4-хлорфенил-карбамат	-12,5	0,630

Таблица 3

## Сильноядовитые вещества (зависимость № 2)

Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг	Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг
Дифениламин	+57,0	3,20	Метилметакрилат	-52,3	1,00
$\beta$ -метилнафталин	+31,6	1,63	Гидрохинон	-58,1	1,05
L-метилнафталин	+31,8	1,84	Пропанол	-63,5	2,26
N-дезил- N-циклогексилацетамид	+24,7	2,60	Бутанол	-67,7	1,0
П-аминоацетофенол	+9,60	2,60	Изобутанол	-68,6	1,0
Стирол	+4,20	1,85	Этилацетамид	-68,7	1,65
Изопропилбензол (кумол)	+3,40	1,40	Пентанол	-72,9	1,0
Ацетофенон	-9,8	1,25	Изоамиловый спирт	-74,5	3,0
Бензилметакрилат	-20,7	2,70	Винилацетат	-75,0	1,60
Бензиловый спирт	-23,5	3,10	Диэтилацетамид	-79,0	1,65
Изопропиламинодифениламин	+30,0	1,82	Метилацетат	-100,1	2,9
Фенилэтиловый спирт	-30,0	1,50	Линурон	-100,6	2,4
Солан	-31,2	1,80	Изопропил -3-хлорфенил-карбамат	-103,6	3,10
Сантофлекс	-32,0	1,70	Этилацетат	-105,1	2,0
Диэтилтолуамид -орто -пара -мета	-34,5 -39,6 -55,1	1,21 2,3 2,0	Октиловый эфир 2,4-дихлорфенокси- уксусной кислоты	-130,0	1,65
N-метакрилолизатин	-37,5	2,70			
Дифенилолпропан	-47,7	2,5	Ацилат	-108,5	2,08
Формаид	-49,5	3,10	Диэтилкарбонат	-109,6	1,51
Дибутилфталат	-170,4	5,28	Терефталевая кислота	-166,7	1,46
Диэтиловый эфир перфторглутаровой кислоты	-208,3	4,20			

Среднеядовитые вещества (зависимость № 3)

Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг	Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг
Бензол	+19,8	5,60	Толуол	+15,3	7,0
Бензофенол	-42,1	8,6	Ацетон	-44,4	3,80
Нафтойная кислота	-55,2	4,7	Диэтанолдиаминоизопропанол	-104,2	7,2
Этиловый эфир бензоил уксусной кислоты	-83,5	6,8	Фениламиноэтиловый эфир метакриловой кислоты	-101,4	5,66
N,N-диэтиламид-моно-N-бутиловый эфир фталевой кислоты	-131,9	5,30	Карбэтоксиметилловый эфир метакриловой кислоты	-159,2	7,89
ТГМ-3 (триэтиленгликольдиметокрилат)	-155,18	10,7	МГФ-1 (диметакрилат-бис-этиленгликольфталат)	-179,6	6,67
Карбизопропоксиметилловый эфир метакриловой кислоты	-165,8	9,0	Диметакриловый эфир триэтиленгликоля	-263,8	17,9
Диметакриловый эфир этиленгликоля	-197,6	8,60	Триэтиленгликольдиацетат	-297,2	8,50

Таблица 5

Малоядовитые вещества (зависимость № 4)

Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг	Название	Энтальпия $\Delta H$ ккал моль	ЛД <sub>50</sub> г/кг
Фреон 114132	+98,3	16,0	Этриол	-110,6	13,7
Вторичный октиловый спирт	-86,6	12,4	Бензотрифторид (трифтортолуол)	-110,8	10,0
L-аминоантрахинон	+11,4	10,00	Дихлоруксусная кислота	-120,5	17,0
4,4-Диацетилдифенилоксид	-44,0	9,0	Дихлорангидрид дифенилоксилола 4,4-дикарбоновой кислоты	+47,4	8,70

Определена связь среднесмертельной токсичности при поступлении веществ пероральным путем.  
 $LD_{50} = a(\Delta H)^2 + b\Delta H + c$

Таблица 6

Значение коэффициентов а, в, с

Зависимости	а	в	с
1	$6,8683 \cdot 10^{-5}$	$4,4738 \cdot 10^{-3}$	$4,8705 \cdot 10^{-1}$
2	$2,0990 \cdot 10^{-4}$	$2,5188 \cdot 10^{-2}$	1,7432
3	$2,9783 \cdot 10^{-4}$	$3,5364 \cdot 10^{-2}$	4,7830
4	$7,3880 \cdot 10^{-5}$	$-3,5335 \cdot 10^{-3}$	8,7014

## Пример расчета № 1.

Вещество – стирол. Относится ко 2-й группе – сильноядовитые вещества.  $\Delta H = +4,10$  ккал/моль. Подставляя  $\Delta H$  в соответствующую формулу, проводится определение:

$$LD_{50} = 2,0990 \cdot 10^{-4} (4,10)^2 + 2,5188 \cdot 10^{-2} \cdot 4,10 + 1,7432 = 1,86 \text{ г/кг}$$

Для сравнения экспериментальные величины:  
 $LD_{50} = 1,85$  г/кг;

## Пример расчета № 2

Анализируемое соединение – толуол. Зависимость № 3 (среднеядовитые вещества).  $\Delta H = +15,30$  ккал/моль.

По зависимости  $\Delta H \div LD_{50}$ :

$$LD_{50} = 2,9783 \cdot 10^{-4} \cdot (\Delta H)^2 + 3,5364 \cdot 10^{-2} \cdot (\Delta H) + 4,7830 = 5,393 \text{ г/кг}$$

(Для сравнения:  $LD_{50}^{экспер} = 5,0 \div 7,0$  г/кг – по экспериментальным данным проводимых ранее исследований).

## Заключение

Установлена взаимосвязь показателей токсичности веществ, среднесмертельных доз и данных термодинамических свойств – энтальпии химических соединений. Показатели энтальпии химических веществ могут быть использованы для определения среднесмертельных доз веществ при пероральном воздействии и последующего гигиенического регламентирования химических соединений.

## Список литературы

1. Голубев А.А. Люблина Е.И. Расчетный способ установления ориентировочных ПДК органических веществ в воздухе рабочих помещений // Гигиена труда и профессиональные заболевания. 1962. № 4. С. 26–32.

2. Заева Г.Н. Расчетное определение некоторых



параметров токсикометрии. Гигиена и токсикология пестицидов и клиника отравлений // Материалы III Всесоюзной научной конференции по вопросам гигиены и токсикологии в связи с химизацией народного хозяйства. Киев. 1965. С. 96–103.

3. Кротов Ю.А. Применение расчетных методов для установления ориентировочных максимально разовых ПДК атмосферных загрязнений // Гигиена и санитария. 1971. № 12. С. 8–12.

4. Кротов Ю.А. Использование среднесмертельных концентраций вредных веществ для ориентировоч-

ного нормирования атмосферных загрязнений // Здравоохранение Туркменистана. 1972. № 4. С. 45–46.

5. Люблина Е.И. О связях физико-химических свойств углеводородов с их токсичностью // Гигиена и санитария. 1969. № 7. С. 20–25.

6. Перминов К.А. Экспрессное определение гигиенических нормативов по данным энтальпии химических соединений // Ежегодник медицинских инноваций: Конкурс на лучшую русскоязычную публикацию в области медицины 2008 – 2009 гг. Ганновер (Германия). 2009. С. 138–140.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК»

Учредителем научно-практического журнала «Вятский медицинский вестник» является ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Журнал издается с 1998 года и зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций под № ПИ 77-12-440 от 19.04.2002 г. «Вятский медицинский вестник» распространяется по медицинским библиотекам и библиотекам высших медицинских учебных заведений и научно-исследовательских институтов РФ, по лечебно-профилактическим учреждениям Волго-Вятского региона. Периодичность выхода журнала составляет четыре раза в год, объем 70 стр.

Журнал предназначен как для научно-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, он 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. Помимо этого журнал регулярно печатает материалы по правовым аспектам медицинской помощи населению, организации здравоохранения, медицинской психологии, социологии, 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 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. Журнал «Вятский медицинский вестник» является рецензируемым. Представление ранее опубликованных и посланных в другие издания работ не допускается.

3. К печати принимаются рукописи в виде компьютерной версии на дискете или CD-диске с распечаткой на бумажном носителе в одном экземпляре, оформленной согласно пп. 2, 4 и 6–8.

4. Рукопись, поступающая в журнал, должна

иметь направление, заверенное печатью учреждения, в котором выполнена работа (с визой руководителя или уполномоченного лица с экспертным заключением 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. Всем авторам надлежит подписать экземпляр статьи, расшифровав Ф.И.О. Ставя свои подписи под статьей, авторы передают права на издание рукописи редакции журнала.

5. Принятые к рассмотрению рукописи по решению редакции направляются на рецензирование членам редакционной коллегии либо внешним рецензентам. Окончательное решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании мнения рецензентов, авторы извещаются об этом заранее. Рукописи не возвращаются.

6. Авторы просим придерживаться следующих правил:

а) рукопись печатайте через один 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 Microsoft Word 97, 2000 или XP), шрифт Times New Roman размером 14 стиль «обычный», подзаголовки выделяйте жирным шрифтом, ключевые слова в тексте – курсивом;

б) заголовок статьи оформляйте следующим образом:

– УДК (выравнивание к правому краю),

– инициалы и фамилии авторов (выравнивание по центру),

– название статьи (целиком заглавными буквами, без точек, выравнивание по центру),

– сокращенное название учреждения, где выполнялась работа (курсивом, выравнивание по центру) – пример: *Кировская государственная медицинская академия*;

в) текст статьи должен содержать объективную, достоверную, актуальную информацию и завершаться заключением. Рекомендуемый размер обзорных статей или лекций до 15 страниц, оригинальных – до 10 страниц. Публикации оригинальных исследований должны быть разбиты на рубрики: введение, материалы и методы исследования, результаты и их обсуждение, выводы;

г) список литературы оформляйте в соответствии с требованиями п. 8;

д) после списка литературы обязательны (на русском и английском языке) инициалы и фамилии авторов, полное название статьи, название организации, резюме статьи размером 150–200 знаков и ключевые слова;

е) на последней странице файла необходимо представить сведения об авторах (Ф.И.О. полностью, ученая степень, ученое звание, место работы, долж-

ность, почтовый адрес, номер телефона и e-mail);

ж) все разделы статьи тщательно выверите, на дискете или CD-диске запишите только конечную версию рукописи;

з) дайте файлу понятное название (по фамилии первого автора), укажите на наклейке дискеты или упаковке CD-диска название файла.

7. Библиографическое описание литературных источников в списке литературы приводится в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 – 2008 «Библиографическая ссылка». В тексте статьи цифровые ссылки на литературные источники даются в строгом соответствии со списком литературы (в алфавитном порядке) и заключаются в квадратные скобки. В оригинальных статьях цитируется не более 15, в обзорах – не более 60 источников. Выполнение перечисленных требований и следование приведенным ниже примерам оформления пристрастной списка исключит вмешательство редакции журнала в авторский оригинал и сократит срок опубликования рукописи.

Примеры библиографического описания источников в списке литературы:

а) Книга одного автора:

1. *Гончарова Т.А.* Энциклопедия лекарственных растений. М.: Изд-во Дом МСП, 2001. 1120 с.
2. *Скулачев В.П.* Кислород и явления запрограммированной смерти. М., 2000. 48 с.

б) Книга двух, трех авторов:

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972. 252 с.
2. *Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н.* Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина, 2006. 374 с.

в) Книга четырех и более авторов:

1. Основы научных исследований: Учебник для вузов / В.И. Крутов [и др.]. – М.: Высшая школа, 1989. 400 с.
2. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский [и др.]. Челябинск, 2000. 167 с.

г) Статьи из книг, журналов, сборников:

1. *Лаптева Е.Н., Роцин В.И., Султанов В.С.* Специфическая активность полипренольного препарата «Ропрен» при токсическом поражении печени в эксперименте // Клиническое питание. 2007. № 3. С. 28–32.
2. *Петричук С.В., Шищенко В.М., Духова З.Н.* Цитоморфометрический метод в оценке функциональной активности митохондрий лимфоцитов в норме и при патологии // Митохондрии в патологии. Материалы всероссийского совещания. Пущино, 2001. С. 19–20.

3. *Трифонов О.Ю., Хазанов В.А.* Регулятор энергетического обмена «Кардиоохит» в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. С. 114–119.

д) Иностранные издания:

1. *Lin M.T., Beal M.F.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases // Nature. 2006. Vol. 443. P. 787–795.

2. *Pengelly A., Bone K.* The constituents of medicinal plants: an introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicine. Wallingford: Allen & Unwin, 2004. 184 p.

е) Диссертации, авторефераты:

1. *Мазина Н.К.* Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2007. 46 с.

ж) Ссылки на электронные ресурсы:

1. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2008 г. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/whr/2008/whr08\\_ru.pdf](http://www.who.int/whr/2008/whr08_ru.pdf) (Дата обращения: 15.05.2009).

2. *Иванова А.Е.* Проблемы смертности в регионах Центрального федерального округа // Социальные аспекты здоровья населения. 2008. [Электронный ресурс]. № 2. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/54/30/> (Дата обращения: 19.09.2009).

8. В качестве иллюстраций к статье принимаются черно-белые фотографии в электронном виде (формат tiff или jpeg с разрешением до 600 dpi), включенные в файл статьи как целый внедренный объект. Графический материал в виде диаграмм и графиков должен быть подготовлен для черно-белой печати, серые и черные заливки следует заменить на косую, перекрестную или иную штриховку. Все буквы, цифры и символы на рисунках должны быть четкими. Нумерация рисунков последовательная в соответствии с порядком упоминания в тексте. Крупные таблицы, графики и рисунки должны быть оформлены в виде приложения к основному тексту.

Рукописи направляйте по адресу: 610027, г. Киров, ул. Маркса, 112, Кировская государственная медицинская академия, редакция журнала «Вятский медицинский вестник», заведующему редакцией М.О. Колпашикову.

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.
1/1 210*280мм (А4)	2500
1/2	2000
1/4	1000
1/8	500
1/16	250
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см

Мнение редакции и авторов может не совпадать.

Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.  
Печать офсетная. Усл.п.л. 7,91. Тираж 200. Заказ 2484.  
Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».  
610000, г. Киров, Динамовский пр., 4  
[www.printkirov.ru](http://www.printkirov.ru)