

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№ 9 2011
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ (2008) – 0,152

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8412)-56-17-69
e-mail: edition@rae.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.м.н., профессор Максимов В.Ю.
к.м.н. Стукова Н.Ю.

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

Подписано в печать 02.08.2011

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Сватковская С.В.

Усл. печ. л. 30,72.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/09
Подписной индекс
33297

ИД «АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ» 2011

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казиминова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Беляев В.Л. (Санкт-Петербург)
д.т.н., профессор Бичурин М.И.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Крупенин В.Л. (Москва)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Петров М.Н. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н.
(Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Димитровград)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Экономические науки

д.э.н., профессор Калужнова Н.Я. (Иркутск)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)

Химические науки

д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 9 2011
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITOR

Ledvanov Mikhail

Senior Director and Publisher

Bizenkova Maria

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gor'kova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
MoldavskaiaAA (Astrakhan)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terent'ev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Beliaev V.L. (St. Petersburg)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Koryachkina S.J. (Orel)
Krupenin V.L. (Moscow)
Litvinova E.V. (Orel)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Petrov M.N. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Il'mushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Economic sciences

Kalyuzhnova N.Y. (Irkutsk)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)

Chemical sciences

Poleschuk O.H. (Tomsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ	
<i>Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Даянов А.Н.</i>	373
ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ГЕЛЬМИНТОЗАМ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ	
<i>Алибеков А.М.</i>	377
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФУНДУС- КАМЕРЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ	
<i>Анафьянова Т.В., Волков А.А., Карамчакова Л.А.</i>	382
ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ШКОЛЬНИКОВ, ДЕПРИВИРОВАННЫХ ПО СЛУХУ	
<i>Белова О.А.</i>	385
ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭХОГРАФИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОТУМОРОЗНЫХ ПАНКРЕАТИТОВ	
<i>Болдовская Е.А., Мануйлов А.М.</i>	389
ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ БЛИЖНЕГО И ДАЛЬНОГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА	
<i>Бондаревский И.Я., Астахова Л.В.</i>	394
СПОСОБНОСТЬ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ГАСИТЬ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ОСТРУЮ ФАЗУ АДЕНОВИРУСНОГО КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТА	
<i>Быкова Е.В., Сторожук Л.А., Хвостова Т.С.</i>	398
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	
<i>Зайцев О.В., Натальский А.А.</i>	400
ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБОМ	
<i>Зотина Е.Н., Малых О.В., Загоскина Т.П.</i>	404
РОЛЬ СВЕТОИНДУЦИРОВАННОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ И ЭЛЕКТРОМЕТРИИ В ОЦЕНОЧНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ И РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА	
<i>Ипполитов Ю.А., Борисова Э.Г., Панкова С.Н., Шелковникова С.Г., Моисеева Н.С.</i>	408
К ПРОБЛЕМЕ АСПИРАЦИИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ У ДЕТЕЙ	
<i>Козырева Н.О.</i>	411
ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЛИДНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО МАРКЕТИНГА	
<i>Куницына Н.М.</i>	416
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ, ПОЛУЧЕННОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОКАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОЧИСТКИ	
<i>Лаврентьев М.В., Орлов А.А., Елисеев Ю.Ю.</i>	421
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИСКУССТВЕННОГО ПИЩЕВОДА	
<i>Латий Г.А., Непомнящих Л.М., Чикинев Ю.В., Говорков Р.В., Судовых И.Е.</i>	426
ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ	
<i>Лучанинова В.Н., Осмоловский С.В., Бурмистрова Т.И.</i>	431
КРИТЕРИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ	
<i>Лысенков С.П., Ожева Р.Ш., Шарипов Р.Г.</i>	435
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ЦЕЛИАКИИ: РОЛЬ СЕРОТОНИНА	
<i>Лычкова А.Э., Трубецкая М.А., Пузииков А.М.</i>	439
СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ	
<i>Мамедова А.В.</i>	442

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ВИНТОВЫХ КОНИЧЕСКИХ И ЦИЛИНДРИЧЕСКИХ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ, ОБРАБОТАННЫХ МЕТОДОМ МИКРОДУГОВОГО ОКСИДИРОВАНИЯ	
<i>Митрошин А.Н., Иванов П.В., Розен А.Е., Казанцев И.А., Розен М.А., Розен В.В.</i>	447
НЕРПЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ – РЕЗЕРВ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ	
<i>Мустафаев Р.Р., Анохина А.В., Хитров В.Ю.</i>	452
ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ	
<i>Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилин Г.П., Каменских Т.Г., Козарезова О.В.</i>	456
РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	
<i>Осиков М.В., Григорьев Т.А.</i>	462
ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГЕМОРРАГИЯХ У КРЫС С ПРИМЕНЕНИЕМ БЛОКАТОРА NO-СИНТАЗЫ И ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА	
<i>Павлов А.Н., Родионов М.А., Семячкина-Глушковская О.В., Бердникова В.А., Кузнецова Я.В., Семячкин-Глушковский И.А.</i>	467
ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА СОЧЕТАНИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ, ФИБРАТОВ И СТАТИНОВ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ	
<i>Петровская Е.Ю., Воробьев С.В.</i>	469
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСИММЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА	
<i>Пизова Н.В., Быканова М.А.</i>	473
ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОПОЭЗА И ФЕРРОКИНЕТИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ	
<i>Приходько М.А., Гладилин Г.П., Сенотова М.В.</i>	477
СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ, ВОЗНИКШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ЧЕЛОВЕКА (ТРАВМЫ ТВЕРДЫМИ ТУПЫМИ ПРЕДМЕТАМИ)	
<i>Прониченко Е.И., Теньков А.А.</i>	480
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАРА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ	
<i>Путилова Е.А., Иванис В.А., Скляр Л.Ф.</i>	484
ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА	
<i>Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Бизенкова М.Н., Антонова Т.В. Суханов Д.С., Васильев С.А., Смагина А.Н., Коваленко А.Л.</i>	488
ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ	
<i>Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрющенко Ю.А.</i>	496
ДИНАМИКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ» НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДЕОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА	
<i>Савина Е.А., Булкина Н.В., Олевская О.А.</i>	501
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	
<i>Садова Н.Г., Рассказова В.Н., Дджевага А.В., Рассказова М.Е.</i>	505
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОЧИХ СИБАЙСКОГО ФИЛИАЛА УЧАЛИНСКОГО ГОРНО-ОБОГАТИТЕЛЬНОГО КОМБИНАТА	
<i>Семенова И.Н., Рафикова Ю.С.</i>	509
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ В СОЧЕТАНИИ С ЛЕГКОВПРАВИМЫМ ВЫВИХОМ МЕНИСКА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА	
<i>Сидоренко А.Н., Еричев В.В., Скорикова Л.А., Каде А.Х., Сидоренко Р.А., Гришечкин М.С.</i>	513
ВЫЯВЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ЗОН КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА	
<i>Сичинава Д.К., Глумскова Ю.Д.</i>	517

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ	
<i>Гюмина О.В.</i>	520
ВЛИЯНИЕ РАДОНОТЕРАПИИ НА ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И УРОВЕНЬ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ В КЛЕТКАХ СИНОВИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ	
<i>Ударцев Е.Ю., Ильинских Н.Н.</i>	525
ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ УСЛОВИЙ НА ЦИРКУЛЯЦИЮ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ	
<i>Халафли Х.Н.</i>	531
ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РАБОЧИХ ЭЛЕКТРОЛИЗА АЛЮМИНИЯ	
<i>Хасанова Г.Н., Оранский И.Е., Лихачева Е.И., Рослая Н.А.</i>	535
КРОВООБРАЩЕНИЕ В КОНЕЧНОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ	
<i>Хвостова С.А.</i>	539
СОСТОЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЛИПИДОВ И ГЛИКОПРОТЕИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЛПС	
<i>Хлебожарова О.А., Кузнецов В.И., Еремин В.И., Гаврилова И.Б., Царева Т.Д.</i>	546
НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СЛЮННЫХ И СЛЁЗНЫХ ЖЕЛЕЗ БЕЛОЙ КРЫСЫ	
<i>Цыбулькин А.Г., Горская Т.В., Аллямова Л.М., Невский С.М., Макеева Е.А.</i>	550
ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ РАКА ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЛОИДНОСТИ ОПУХОЛИ	
<i>Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю.</i>	553
РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	
<i>Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Морозова Н.И.</i>	558
РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ИЗМЕНЕНИИ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	
<i>Шаврин А.П., Ховаева Я.Б.</i>	561
ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ СРЕДЫ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ	
<i>Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Потахин С.Н., Капралов С.В., Зевякина В.А., Лаврененко А.В., Митчинов А.Е.</i>	566
ПАРАМЕТРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВУЛЬВЫ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ	
<i>Шарапова Л.Е., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Филлипов А.Г.</i>	570
ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ВКЛИНЕННОМ КОНКРЕМЕНТЕ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ	
<i>Ярош А.Л., Солошенко А.В., Карпачев А.А., Сергеев О.С., Белоусов В.А., Зорбасов М.А., Герасименко Д.В.</i>	575
Биологические науки	
ВЫБОР ПРОДУЦЕНТА ВЫСОКОАКТИВНОЙ ФУКОЗИДАЗЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ЕГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ	
<i>Корнеева О.С., Санина Т.В., Кирьянова С.В.</i>	579
ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ БРОЙЛЕРОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АРАБИНОГАЛАКТАНА	
<i>Ториков А.А.</i>	583
Научные обзоры	
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: МЕТА-АНАЛИЗ	
<i>Мазитова Н.Н.</i>	588
ИЗОФЛАВОНОИДЫ СОИ КАК КСЕНОЭСТРОГЕНЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА	
<i>Шепельская Н.Р., Проданчук Н.Г.</i>	593
<i>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ</i>	599

CONTENTS

Medical sciences

THE PECULIARITIES OF LOCAL IMMUNITY OF MUCOUS MEMBRANE OF THE LARYNX IN NORM AND PATHOLOGY, INFLAMMATORY <i>Aznabaeva L.F., Arefyeva N.A., Dayanov A.N.</i>	373
ESTIMATION OF AN EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON HELMINTHES IN AZERBAIJAN <i>Alibekov A.M.</i>	377
TO THE QUESTION ON USE FUNDUS OF THE CHAMBER IN THE CONDITIONS OF SPECIALIZED POLYCLINIC <i>Anafjanova T.V., Volkov A.A., Karamchakova L.A.</i>	382
CHARACTERISTICS OF LOCOMOTORS SYSTEM SCHOOLCHILDREN, DEPRIVED ON HEARING <i>Belova O.A.</i>	385
APPLICATION OF INTRAOPERATIVE SONOGRAPHY IN SURGICAL TREATMENT OF PANCREATITIS PSEUDOTUMORAL <i>Boldovskaya E.A., Manuilov A.M.</i>	389
WOUND PROCESS CURRENT IN THE HEPAR AFTER NEAR AND FAR INFRARED RANGE HIGHINTENSIVE LASER RADIATION USING <i>Bondarevsky I.Y., Astahova L.V.</i>	394
THE ABILITY OF LACHRYMAL FLUID TO REDUCE THE ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN THE ACUTE PHASE OF ADENOVIRAL KERATOCONJUNCTIVITIS <i>Bykova E.V., Storozhuk L.A., Khvostova T.S.</i>	398
UP-TO-DATE TRENDS IN THE MORBIDITY OF THE COMPLICATED PEPTIC ULCER DISEASE <i>Zaitsev O.V., Natal'sky A.A.</i>	400
THE PATIENTS' INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA DURING THE TREATMENT WITH ALEMTUZUMAB <i>Zotina E.N., Malykh O.V., Zagoskina T.P.</i>	404
INFLUENCE OF FLUORESCENCE AND ELECTROMETHRY IN ESTIMATED CHARACTERISTIC AND REMINERALIZATION THERAPY OF TEETH <i>Ippolitov Y.A., Borisova E.G., Pankova S.N., Shelkovnikova S.G., Moiseeva N.S.</i>	408
ON PROBLEM OF ASPIRATED FOREIGN BODIES IN THE AIRWAYS AT CHILDREN <i>Kozyreva N.O.</i>	411
THE PREVENTION OF DISABILITY IN SENIORS: THE PROBLEM OF MEDICAL MARKETING <i>Kunitzyna N.M.</i>	416
HYGIENIC EVALUATION OF THE QUALITY OF DRINKING WATER OBTAINED WITH THE USE OF LOCAL SYSTEMS CLEANERS <i>Lavrentiev M.V., Orlov A.A., Eliseev Y.Y.</i>	421
MORPHOLOGICAL REORGANIZATION OF THE COLON TRANSPLANT UNDER PATHOLOGICAL CONDITIONS IN THE ESOPHAGEAL SUBSTITUTE <i>Lapii G.A., Nepomnyashchikh L.M., Chikinev Y.V., Govorkov R.V., Sudovykh I.E.</i>	426
REHABILITATION EFFICIENCY OF CHILDREN WITH THE INFANT CEREBRAL PARALYSIS <i>Luchaninova V.N., Osmolovskij S.V., Burmistrova T.I.</i>	431
QUALITY OF LIFE CRITERIA IN HEALTH ESMATION <i>Lysenkov S.P., Ozheva R.S., Sharipov R.G.</i>	435
EXPERIMENTAL CELIAC SYNDROME: A SEROTONIN ROLE <i>Lychkova A.E., Trubetskaya M.A., Puzikov A.M.</i>	439
SOCIALLY-HYGIENIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF NEUROLOGIC DISEASE AMONG CHILDREN OF EARLY AGE IN AZERBAIJAN <i>Mamedova A.V.</i>	442
COMPARATIVE EVALUATION OF OSSEOINTEGRATION SCREW CONICAL AND CYLINDRICAL TITANIUM IMPLANTS PROCESSED BY MICROARC OXIDATION <i>Mitroshin A.N., Ivanov P.V., Rozen A.E., Kazancev I.A., Rozen M.A., Rozen V.V.</i>	447

THE UNINTERRUPTED EDUCATION-THE RESERV OF THE DENTAL HELP QUALITY RISING <i>Mustafaev R.R., Anokhina A.V., Hitrov V.J.</i>	452
VALUE OF MOLECULAR MARKERS IN DIAGNOSTICS OF A VASCULAR PATHOLOGY <i>Nikitina V.V., Zaharova N.B., Gladilin G.P., Kamenskih T.G., Kozarezova O.V.</i>	456
ERYTHROPOIETIN AS CORRECTIVE AGENT FOR PLATELET AND VASCULAR HEMOSTATIC DISORDERS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS <i>Osikov M.V., Grigoryev T.A.</i>	462
THE STUDY OF GASTRIC MICROCIRCULATION IN RATS WITH ULCER BLEEDING USING BLOCKERS OF NITRIC OXIDE AND WAVELET ANALYSIS <i>Pavlov A.N., Rodionov M.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Berdnikova V.A., Kuznetsova Y.V., Semyachkin-Glushkovskij I.A.</i>	467
PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE THERAPY BASED ON COMBINATION INKRETINOMIMETIK, METFORMIN, FIBRATE AND STATINE AT PATIENTS WITH DIABETES MELITIS 2 TYPES AND NEUROPATHY <i>Petrovskaya E.Y., Vorobyev S.V.</i>	469
FUNCTIONAL ASYMMETRIES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE <i>Pizova N.V., Bykanova M.A.</i>	473
ERYTHROPOIESIS AND FERROKINETICS QUOTIENTS AMONG PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PYELONEPHRITIS IN THE PERIOD OF RECRUDESCENCE <i>Prichodko M.A., Gladilin G.P., Senotova M.V.</i>	477
FORENSIC AND MEDICAL CHARACTERISTIC TRAUMAS INFLICTED PHYSICAL AGGRESSION OF A PERSON (TRAUMAS BY FIRM BLANT TOOLS) <i>Pronichenko E.I., Tenkov A.A.</i>	480
CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS MAKSAR IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS <i>Putilova E.A., Ivanis V.A., Skljjar L.F.</i>	484
APPROACHES TO THE TREATMENT OF LIVER DISEASE IN THE PRACTICE OF THE CLINICIAN (CLINICAL REVIEW) <i>Romantsov M.G., Sologub T.V., Shuldyakov A.A., Bizenkova M.N., Antonova T.V., Suhanov D.S., Vasilev S.A., Smagina A.N., Kovalenko A.L.</i>	488
HORMONAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL POLYPS AND ADIPOSITY IN POSTMENOPAUSAL PERIOD <i>Rymashevsky A.N., Vorobiev S.V., Andrjushchenko Y.A.</i>	496
DYNAMICS OF BEHAVIOUR IN SYSTEM «DOCTOR-PATIENT» DURING DENTAL EXAMINATION AND TREATMENT WITH INDIVIDUAL DEONTOLOGY APPROACH <i>Savina E.A., Bulkina N.V., Olevskaya O.A.</i>	501
ESPECIALLY FOR THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-HOSPITAL PNEUMONIA <i>Sadova N.G., Rasskazova V.N., Dzhhevaga A.V., Rasskazova M.E.</i>	505
HYGIENIC CHARACTERISTIC OF CONDITIONS OF SIBAY BRANCH OF UCHALY ORE-DRESSING PLANT <i>Semenova I.N., Rafikova Y.S.</i>	509
IMPROVING COMPLEX TREATMENT OF DISFUNCTIONAL SYNDROMES COMBINED WITH THE EASILY SET MENISCUS DISLOCATION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT <i>Sidorenko A.N., Yerichev V.V., Skorikova L.A., Kade A.H., Sidorenko R.A., Grishechkin M.S.</i>	513
THE EVALUATION OF THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE CEREBRAL CORTEX ZONES IN THE REALIZATION OF THE CARDIORESPRATORY SYNCHRONISM PROBE <i>Sichinava D.K., Glumskova Y.D.</i>	517
EXPIRIENS OF THE INTRODUCTION OF THE NEW MEDICAL TECHNOLOGIES <i>Tyumina O.V.</i>	520
INFLUENCE RADONOTHERAPY TO CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND LEVEL OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES INTO SYNOVIAL CELLS OF HATIENTS WITH POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS <i>Udartsev Y.Y., Iliyinskikh N.N.</i>	525

INFLUENCE OF AN ENVIRONMENT ON CIRCULATION OF ACTIVATORS INTESTINAL PARAZITOSIS IN ENVIRONMENT <i>Khalafli K.N.</i>	531
REGENERATIVE MEDICINE IN COMPLEX REHABILITATION OF QUALITY OF LIFE OF WORKERS ELECTROLYSIS OF ALUMINIUM <i>Khasanova G.N., Oransky I.E., Lihacheva E.I., Roslay N.A.</i>	535
BLOOD CIRCULATION IN LIMBS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AFTER FRACTURE <i>Chvostova S.A.</i>	539
CONDITION OF A STRUCTURAL LIPIDS AND GLYCOPROTEINS OF BLOOD OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME <i>Khlebozharova O.A., Kuznetsov V.I., Eremin V.I., Gavrilova I.B., Tsareva T.D.</i>	546
INITIAL STAGES OF THE DEVELOPMENT SALIVARY AND LACHRYMAL GLANDS OF THE WHITE RAT <i>Tsybulikin A.G., Gorskaya T.V., Allyamova N.M., Nevsky M.S., Makeeva E.A.</i>	550
THE HISTOLOGICAL STRUCTURE AND SEVERAL PECULIARITIES OF THE BIOSYNTHETIC AND PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE PERITUMOUROUS ZONE OF THE KIDNEY'S CANCER DEPENDING ON THE TUMOUR'S PLOIDY LEVEL <i>Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Brjuhanov V.M., Lazarev A.F., Avdaljan A.M., Gervald V.J., Dolgatov A.J.</i>	553
THE RISK OF SUDDEN DEATH AND HEART RATES FREQUENCY <i>Chukhnin E.V., Amirov N.B., Morozova N.I.</i>	558
THE ROLE OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY FACTORS IN CHANGING OF INTIMA-MEDIA COMPLEX THICKNESS IN ARTERIAL HYPERTENSION <i>Shavrin A.P., Khovaeva Y.B.</i>	561
IMPEDANSE AS A METHOD OF MONITORING ENVIRONMENTAL INTRAGASTRIC OF GASTRODUODENAL BLEEDING <i>Shapkin Y.G., Chalyk Y.V., Potahin S.N., Kapralov S.V., Zevyakina V.A., Lavrenenko A.V., Mitchinov A.E.</i>	566
LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC DEGENERATIVE DISEASE OF THE VULVA, THE IMPROVEMENT OF TREATMENT <i>Sharapova L.E., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Filippov A.G.</i>	570
ACUTE PANCREATITIS AT IMPACTED AMPULLARY STONES <i>Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Karpachev A.A., Sergeev O.S., Belousov V.A., Zorbasov M.A., Gerasimenko D.V.</i>	575

Biological sciences

SELECTION OF HIGHLY ACTIVE FUCOSIDASE PRODUCER AND OPTIMIZATION OF ITS CULTIVATION <i>Korneeva O.S., Sanina T.V., Kiryanova S.V.</i>	579
CHANGES IN THE BIOCHEMICAL INDICES OF THE BLOOD OF BROILERS IN THE USE OF ARABINOGALACTAN <i>Torshkov A.A.</i>	583

Scientific reviews

OCCUPATIONAL FACTORS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A META-ANALYSIS <i>Mazitova N.N.</i>	588
SOYBEAN ISOFLAVONES AS HUMAN XENOESTROGENS <i>Shepelskaya N.R., Prodanchuk N.G.</i>	593
RULES FOR AUTHORS	599

УДК: 616.22-002-097

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГОРТАНИ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А., Даянов А.Н.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: airday@mail.ru

Представлены результаты изучения особенностей местного иммунитета слизистой оболочки гортани у практически здоровых лиц по сравнению с другими участками верхних дыхательных путей (высокая продукция IgE, сниженная – sIgA). У больных хроническим ларингитом иммунное реагирование слизистой оболочки гортани характеризуется активацией на местном уровне гуморальных факторов гиперпродукцией реактивных антител (IgE), а также рекрутацией антител из кровеносного русла (IgG, IgM).

Ключевые слова: местный иммунитет слизистой оболочки гортани, хронический неспецифический ларингит

THE PECULIARITIES OF LOCAL IMMUNITY OF MUCOUS MEMBRANE OF THE LARYNX IN NORM AND PATHOLOGY, INFLAMMATORY

Aznabaeva L.F., Arefyeva N.A., Dayanov A.N.

Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: airday@mail.ru

Presents the results of the study of local immunity of mucous membrane of the larynx in healthy people as compared with other parts of the upper respiratory tract (high IgE production, reduced-sIgA). In patients with chronic laryngitis laryngeal mucosa immune response characterized by activation gumoral factors at the local level by increased production of antibodies IgE and recruitment antibodies from the blood stream (IgG, IgM).

Keywords: local immunity of mucous membrane of the larynx, chronic nonspecific laryngitis

Слизистая оболочка гортани обеспечивает защиту от проникновения в организм болезнетворных микроорганизмов за счёт взаимодействия факторов иммунной защиты с клетками эпителиального слоя.

Местный иммунитет слизистой оболочки гортани характеризуется несколькими уровнями. Первый уровень – надэпителиальный слой – иммунная защита формируется прежде всего антителами [6] и фагоцитами, что обеспечивает противобактериальный эффект. Второй уровень – клетки многослойного плоского эпителия и многорядного цилиндрического реснитчатого эпителия [1, 2, 3], которые выполняют механическую защиту, обеспечивая мукоцилиарный клиренс.

Клетки плоского эпителия являются участниками иммунного ответа. Здесь происходит продукция секреторного компонента и присоединение его к иммуноглобулинам классов А [3, 5]. В подэпителиальном слое синтезируются антитела. Изучение факторов иммунной защиты слизистой гортани представлено в ограниченных публикациях [4]. В этой связи представляется важным проведение исследований состояния местного иммунитета слизистой оболочки гортани в норме и при хронических воспалительных процессах.

Цель исследования – определение особенностей формирования иммунного ответа на слизистой оболочке гортани в норме и при хроническом воспалении.

Задачи исследования

1. Оценить показатели местного иммунитета на различных участках слизистой оболочки верхних дыхательных путей (нос, глотка и гортань) у практически здоровых лиц на основе изучения иммуоцитогрaмм (клеточное представительство, состояние деструкции) и уровня антител (IgG, IgA, IgE, IgM, sIgA) в смывах со слизистой оболочки гортани.

2. Провести сравнительное изучение показателей местного иммунитета слизистой оболочки гортани при хроническом воспалении в зависимости от формы заболевания (катаральная, гиперпластическая, атрофическая формы хронического ларингита).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 54 практически здоровых лица в возрасте $47,2 \pm 0,81$ лет, в том числе мужчин – 32, женщин – 22, которые не имели хронических воспалительных процессов, и в течение 3 месяцев не болели острыми воспалительными заболеваниями. Из них катаральная форма хронического ларингита была у 27 человек (24,54%), гиперпластическая форма – у 58 человек (52,72%), атрофическая – у 25 человек (22,72%). Средний возраст больных составил при хроническом катаральном ларингите $32,03 \pm 1,14$ года, хроническом гиперпластическом ларингите – $45,98 \pm 0,44$ и при хроническом атрофическом ларингите – $57,8 \pm 0,91$ лет. Среди больных мужчин было 68 (61,8%), женщин – 42 (38,2%). Всем больным (110 человек) проводилось клинико-инструментальное обследование носа, глотки, гортани и уха. Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями

носа и уха, а также с выявленной патологией других органов и систем в группу исследуемых не включались.

Материалом для исследования служила кровь, а также секрет с поверхности голосовых складок, мазки – перепечатки с поверхности слизистой гортани в области голосовых складок; у практически здоровых лиц дополнительно исследовали смешанную слюну и носовые смывы.

Оценку состояния клеточных факторов местного иммунитета слизистых оболочек проводили по данным иммуноцитогр. Гуморальные факторы исследовали путём количественного определения в биологических жидкостях (ларингеальный смыв, слюна, носовые смывы, кровь) иммуноглобулинов (sIgA, IgG, IgA, IgM и IgE) и альбумина методом иммуноферментного анализа (тест-системы «ИФА-БЕСТ-СТРИП», ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область, п. Кольцово).

Для оценки происхождения антител в смывах производили расчёт относительных коэффициентов секреции (ОКС) иммуноглобулинов (Тоголян А.А., 1999) [7].

Иммуноцитологические исследования включали в себя изучение количественного и функционального состояния присутствующих в мазках клеток. Изучение

деструктивных процессов в клетках осуществляли по методу Л.А. Матвеевой (1986)[5]. Функциональная активность нейтрофилов изучалась путём исследования фагоцитарной способности нейтрофилов. Вычислялся процент нейтрофилов, фагоцитирующих аутофлору – показатель фагоцитоза. Среди фагоцитирующих нейтрофилов учитывали процент разрушенных (деструктированных) фагоцитов, в протоплазме которых сохранились целые микроорганизмы – показатель незавершённого фагоцитоза [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических особенностей у больных хроническим ларингитом показал, что в большинстве случаев (52,7%) у них выявлялся гиперпластический вариант заболевания. Катаральная и атрофическая формы заболевания отмечались в небольшом количестве (по 25%).

Результаты исследования иммуноцитогр. с поверхности слизистых оболочек носа, глотки и гортани у практически здоровых лиц представлены в табл. 1.

Таблица 1

Клеточный состав иммуноцитогр. с поверхности слизистых оболочек у практически здоровых лиц

Показатели	Место забора			p
	Гортань (1)	Глотка (2)	Нос (3)	
Цитоз, кол-во клеток	211,26 ± 40,11	153,54 ± 41,65	83,15 ± 14,04	$p_{1,3} < 0,01$
Плоский эпителий, %	74,7 ± 4,25	63,67 ± 4,84	3,43 ± 0,63	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Нейтрофилы, %	13,76 ± 3,38	7,33 ± 3,68	48,55 ± 4,61	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Фагоцитоз, %	20,87 ± 5,51	43,45 ± 5,27	27,00 ± 4,51	$p_{1,2} < 0,01$ $p_{2,3} < 0,01$
Незавершённый фагоцитоз, %	62,12 ± 3,14	54,45 ± 7,89	33,50 ± 5,45	$p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,05$

Как видно из табл. 1, цитогр. слизистой оболочки гортани у практически здоровых лиц характеризовалась повышенным цитозом за счет слущивания клеток плоского эпителия (доля клеток составляла около 75%). Сегментоядерные нейтрофилы были представлены в незначительном количестве (14%). Способность к фагоцитозу была сниженной по сравнению с клетками, находящимися на слизистой носа и глотки.

При изучении состояния фагоцитарного звена иммунной системы слизистой оболочки гортани было установлено, что при хроническом воспалении отмечается незначительное снижение количества нейтрофилов 0 степени деструкции. При катаральной форме доля неповреждённых нейтрофилов составила $14,54 \pm 2,40\%$ ($p < 0,05$), при гиперпластической форме – $9,25 \pm 3,31\%$

($p < 0,01$) по сравнению с группой практически здоровых лиц $22,16 \pm 4,12\%$, что может быть расценено как нарушение выхода нейтрофилов на слизистую оболочку гортани из кровеносного русла. В то же время отмечалось увеличение показателя способности нейтрофилов к фагоцитозу до $34,8 \pm 6,85\%$ ($p < 0,05$) при катаральной и до $38,0 \pm 8,29\%$ ($p < 0,05$) при гиперпластической форме хронического ларингита, по сравнению с $20,87 \pm 5,51\%$ в группе контроля. Обращает на себя внимание, что при атрофической форме заболевания показатель функциональной активности нейтрофилов практически не изменялись.

Следовательно, у больных хроническим ларингитом отмечались выраженные деструктивные изменения клеток плоского эпителия слизистой оболочки гортани и

снижение количества нейтрофилов на поверхности слизистой, более выражены при гиперпластическом и атрофическом вариантах течения заболевания. Высокие показатели фагоцитарной активности нейтрофилов свидетельствуют о напряжённости иммунной системы слизистой оболочки гортани за счет факторов врожденного иммунитета.

Показатели гуморального иммунитета слизистой оболочки гортани при сопоставлении с данными на других участках слизистой оболочки верхних дыхательных путей – глотки и носа выявили ряд особенностей (рис. 1).

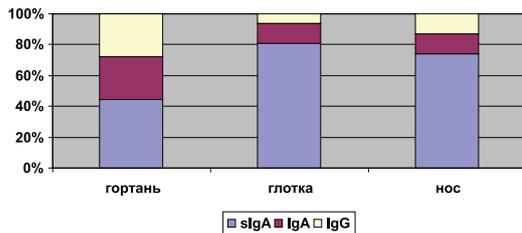


Рис. 1. Спектр антител на слизистой оболочке гортани, глотки и носа (%)

Как видно из рис. 1, иммуноглобулиновый профиль на слизистых носа и глотки был практически идентичен. Иммуноглобулины были представлены преимущественно антителами с секреторным компонентом (sIgA) на слизистой оболочке носа в 77% и глотке – в 81%. В то же время в этих областях иммуноглобулины без секреторного компонента (IgA) не превышали 12%. Иммуноглобулины класса G имелись в незначительном количестве и составляли соответственно 13 и 6%. Тогда как в гортани доля секреторного иммуноглобулина A (sIgA) была значительно ниже, чем на слизистой носа и глотки – 42%. Иммуноглобулины без секреторных компонентов (IgA и IgG) были представлены в большем количестве (27%).

При сравнительной оценке показателей относительных коэффициентов секреции иммуноглобулинов в смывах с различных участков слизистой оболочки верхних дыхательных путей было установлено значительное увеличение продукции IgE и снижение секреции sIgA на слизистой гортани (рис. 2).

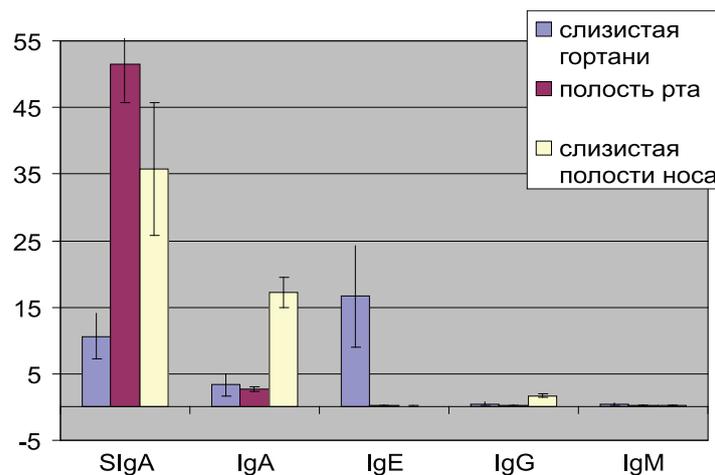


Рис. 2. Показатели секреции (ОКС) иммуноглобулинов у практически здоровых лиц на различных участках слизистой оболочки верхних дыхательных путей (гортань, ротовая и носовая полости). ОКС более 1,0 рассматривается как продукция на местном уровне, менее 1,0 – как рекрутация из кровеносного русла

Как видно из рис. 2, ОКС IgE на слизистой оболочке гортани составил $16,64 \pm 7,63$ по сравнению с показателем со слизистой оболочки глотки $0,19 \pm 0,08$ ($p < 0,05$ при $t = 2,16$) и со слизистой оболочки носа $0,14 \pm 0,07$ ($p < 0,05$ при $t = 2,16$). ОКС sIgA составил $10,65 \pm 3,36$, по сравнению с показателями на слизистой оболочке глотки $51,44 \pm 5,67$ ($p < 0,001$ при $t = 6,2$) и полости носа $35,71 \pm 10,01$ ($p < 0,05$ при $t = 2,37$).

При исследовании гуморальных факторов местного иммунитета слизистой полости гортани у больных хроническим

ларингитом была выявлена выраженная активация гуморальных механизмов защиты (табл. 2).

Иммунное реагирование на слизистой оболочке гортани при хроническом воспалении сопровождалось значимым повышением уровня реактивных антител (IgE) в десятки раз и в 3–5 раз – иммуноглобулинов без секреторного компонента (рекрутируемых из кровеносного русла) – классов G, A и M и незначительным увеличением секреторных антител (sIgA). При атрофической форме заболевания, несмотря на отсутствие

признаков выраженной антителной активации, спектр иммуноглобулинов характеризовался увеличенным содержанием IgE (в 5 раз) и IgG (в 2 раза).

Таким образом, местный иммунитет слизистой оболочки гортани у практически здоровых людей формируется прежде всего антителами (гуморальный иммунитет) с вовлечением в элиминационный механизм клеток фагоцитарного звена – нейтрофи-

лов (клеточное звено иммунной системы) и клеток плоского эпителия. Выявлены особенности иммунной защиты слизистой оболочки гортани по сравнению с другими участками верхних дыхательных путей. В частности в гортани значимость клеток фагоцитарного звена (нейтрофилов) невысокая, иммунная защита определяется высоким уровнем продукции IgE и привлечением антител из кровеносного русла (IgG).

Таблица 2

Спектр антител на слизистой оболочке гортани у больных с хроническим ларингитом

Показатели	Исследуемые группы			
	Практически здоровые лица (n = 30)	Формы хронического ларингита		
		Катаральная (n = 27)	Гиперпластическая (n = 58)	Атрофическая (n = 25)
sIgA, мкг/мл	15,95 ± 3,08	17,81 ± 2,98	27,06 ± 4,05*	36,27 ± 10,1
IgA, мкг/мл	10,09 ± 1,47	37,59 ± 3,25***	33,16 ± 2,78***	18,62 ± 4,52
IgG, мкг/мл	10,45 ± 3,29	62,54 ± 5,58***	56,6 ± 5,37***	38,62 ± 10,5*
IgM, мкг/мл	0,91 ± 0,15	4,11 ± 1,07***	2,19 ± 0,33**	2,07 ± 0,87
IgE, нг/мл	2,43 ± 1,11	29,09 ± 9,14***	18,04 ± 3,56***	13,36 ± 3,62**

Примечание – различие с данными практически здоровых лиц статистически значимо: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

У больных хроническим ларингитом иммунное реагирование слизистой оболочки гортани также характеризуется активацией на местном уровне гуморальных факторов по реактивному типу (IgE), вовлечением в воспалительный процесс сывороточных антител (из кровеносного русла), нарушением процессов рекрутации нейтрофилов из кровеносного русла и усилением деструктивных процессов, затрагивающих эпителиальные клетки, особенно при гиперпластическом и атрофическом варианте хронического ларингита.

Вывод

Иммунное реагирование на слизистой оболочке гортани, в отличие от других участков верхних дыхательных путей (ротовая полость и нос), формируется путем преимущественной продукции на местном уровне реактивных антител (IgE) и вовлечения в воспалительный процесс иммуноглобулинов из кровеносного русла, что необходимо учитывать при проведении лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Арфьева Н.А., Медведев Ю.А. Иммунология в оториноларингологии: Методические рекомендации. – Уфа, 1997. – 27с.

2. Иммунологические исследования в ринологии: учебное пособие / Н.А. Арфьева, Ф.А. Кильсенбаева, Л.Ф. Азнабаева, Ф.А. Хафизова, П.Н. Машко. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2002. – 88 с.

3. Клиническая патология гортани: руководство-атлас / Н.А. Дайхес, В.П. Быкова, А.Б. Пономарев, Х.Ш. Давудов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 160 с.

4. Костюкова С.Б., Рязанцев С.В. Иммуноглобулины ларингеальных секретов // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1995. – №3(4). – С. 155.

5. Матвеева Л.А. Местный иммунитет при болезнях лёгких у детей. – Томск, 1986. – 189 с.

6. Рязанцев С.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов / С.В. Рязанцев, Н.М. Хмельницкая, Е.В. Тырнова // Вестник оториноларингологии. – 2000. – №3. – С. 60–64.

7. Тотолян А.А. Современные подходы к диагностике иммунопатологических состояний // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, №1–2. – С. 75–108.

Рецензенты:

Хайруллина Р.М., д.м.н., зав. отделением клинической иммунологии ГУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Чебоксары;

Имельбаева Э.А., д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 6181-074-031

ОЦЕНКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ГЕЛЬМИНТОЗАМ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Алибеков А.М.

Республиканский центр гигиены и эпидемиологии, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Эпидемиологическая ситуация по паразитарным заболеваниям остается напряженной при стойкой тенденции к снижению уровня заболеваемости со 174,0 в 2000 г. до 73,0 на 100 тыс. населения в 2009 г. Ежегодно в республике регистрируется около 30 тыс. случаев паразитарных заболеваний. В то же время необходимо отметить, что данные официальной статистики не отражают истинную картину инвазированности населения республики. За последние 5 лет количество их сократилось в сравнении с 2000–2004 гг. в 1,5 раза. Структура паразитов представлена контактными гельминтами (86,0%), геогельминтами (8,2%) и биогельминтами (5,8%). Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся значительной распространенности гельминтозов среди населения республики, несмотря на мероприятия, проводимые в рамках эпидемиологического надзора. Широкое вовлечение детей в эпидемический процесс, участвующих в формировании показателей заболеваемости, а также большой экономический ущерб, наносимый паразитарными болезнями, диктуют необходимость совершенствования стратегии и тактики противоэпидемической работы.

Ключевые слова: кишечные паразитарные заболевания, паразитозы человека, глистные инвазии

ESTIMATION OF AN EPIDEMIOLOGICAL SITUATION ON HELMINTHES IN AZERBAIJAN

Alibekov A.M.

The republican centre of Hygiene and Epidemiology, Azerbaijan, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

The epidemiological situation on parasitic diseases remains strained at the proof tendency to decrease in level of disease with 174,0 in 2000 to 73,0 on 100 thousand population in 2009. Annually in republic is registered about 30 thousand cases of parasitic diseases. At the same time it is necessary to notice, that data of official statistics do not reflect a true picture invaziv the republic population. For last 5 years their quantity was reduced in comparison with 2000–2004 in 1,5 times. The structure of parasites is presented contact helminthes (86,0%), geohelminthes (8,2%) and biohelminthes (5,8%). The received results testify to remaining considerable prevalence helminthosis among the republic population, despite the actions spent within the limits of epidemiological supervision. Wide involving of children in the epidemic process, indicators of disease participating in formation, and also the big economic damage put by parasitic illnesses, necessity of perfection of strategy and tactics contra – epidemiological dictate works.

Keywords: intestinal parasitic diseases, human intestinal parasitosis, helminthic infections

Кишечные гельминтозы по величине ущерба, наносимого здоровью людей, входят в четверку ведущих причин среди всех болезней и травм. [1, 3] Оздоровление населения от паразитозов является приоритетным направлением деятельности ВОЗ, которая призвала все страны, регистрирующие эти заболевания, снизить уровень пораженности за 10 лет на 80%. [5] По мнению экспертов ВОЗ, гельминтозы в настоящее время в какой-то мере стали «забытыми болезнями» – во всем мире наблюдается недооценка их медико-социальной значимости. Даже в эндемичных странах им уделяется недостаточное внимание, как со стороны органов здравоохранения, так и населения. [2, 4] Частота кишечного паразитизма среди населения с 80-х годов прошлого столетия стала рассматриваться как общий индикатор местного уровня социально-экономического развития. [1, 2] С другой стороны, влияние паразитизма на состояние здоровья и особенно на рост и развитие детей, так же как и на работоспособность взрослых и социальную стоимость медицинской помощи, создает порочный круг, который должен быть разорван, если имеет-

ся в виду достижение социального прогресса и улучшение благосостояния народа. [5]. Многочисленные исследования можно подвести к следующему итогу – где бы не отмечалась высокая распространенность кишечных паразитозов, особенно гельминтозов, там же неизменно отмечается низкий уровень жизни. [5, 6, 7] Отмеченные выше проблемы свидетельствуют не только о чрезвычайной актуальности изучения паразитарных болезней в современных условиях, но и требуют поиска новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике, которые были бы приемлемы и доступны в повседневной работе во всех звеньях практического здравоохранения.

Цель исследования – изучить и дать оценку эпидемиологической ситуации по гельминтозам в Азербайджане на современном этапе.

Материалы и методы исследования

Решение поставленных в работе задач осуществлялось комплексно, с применением эпидемиологических, статистических методов исследования. Для оценки состояния заболеваемости проанализированы в динамике статистические отчеты инфекционной и паразитарной заболеваемости и пищевых отравле-

ний на основании государственной и ведомственной статистической отчетности, донесений по вспышкам инфекционных заболеваний и отравлений, отчетов по профилактическим прививкам. В основу гигиенической оценки состояния здоровья населения и качества среды обитания положены лабораторные и инструментальные данные, проведенные на базе Республиканского центра гигиены и эпидемиологии и включали: сбор материала, его анализ с последующей разработкой и внедрением научно обоснованных рекомендаций развития и совершенствования эпидемиологического и гигиенического надзора в условиях реформирования госсанэпидслужбы республики. Объектами исследования являлись параметры качества окружающей среды (вода, пищевые продукты) и показатели инфекционной и паразитарной заболеваемости населения и пищевых отравлений, а также медико-демографические показатели состояния здоровья населения республики. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Здоровье населения является интегральным показателем цивилизованности

государства и отображает социально-экономическое состояние общества. И в первую очередь это касается оздоровления населения от паразитарных инвазий. В связи с этим нами проведен анализ заболеваемости гельминтозами населения республики. Как показали полученные данные, эпидемиологическая ситуация по гельминтозам населения республики остается напряженной при стойкой тенденции к снижению уровня заболеваемости со 174,0 в 2000 г. до 73,0 на 100 тыс. населения в 2009 г. (рис. 1).

Ежегодно в республике регистрируется около 30 тыс. случаев паразитарных заболеваний. В то же время необходимо отметить, что данные официальной статистики не отражают истинную картину инвазированности населения республики. За последние 5 лет количество их сократилось в сравнении с 2000–2004 гг. в 1,5 раза. Структура паразитов представлена контактными гельминтами (86,0%), геогельминтами (8,2%, $p < 0,01$) и биогельминтами (5,8%, $p < 0,01$).

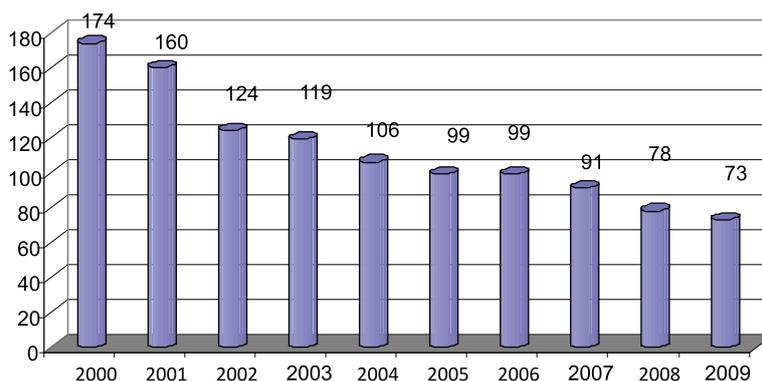


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости гельминтозами в республике (на 100 тыс. населения)

Как известно, эпидемический процесс – это сложная социально-биологическая форма существования материи, которая рассматривается как результат взаимодействия трех факторов: биологического (популяция возбудителя и популяция хозяина), природного (биотические и абиотические условия внешней среды) и социального. При паразитарных заболеваниях в развитии эпидемического процесса существенная роль отводится окружающей среде [6, 7]. Роль окружающей среды определяется тем, что природная среда – резервуар и место разного по временному промежутку поле деятельности возбудителя, а сам возбудитель – составная часть экосистемы; абиотические элементы природной среды: вода, воздух, почва – факторы передачи патогенных возбудителей. В связи с этим для

полноценной оценки эпидемиологической ситуации нами проведен анализ данных исследований по санитарной паразитологии (табл. 1).

Как оказалось, главным фактором распространения геогельминтов и яиц простейших является почва. Почва – один из элементов биосферы, являющаяся для геогельминтов средой развития их яиц до инвазионной стадии. С почвы они попадают на различные объекты внешней среды, поверхностные воды, овощи и фрукты. Обсемененность почвы яйцами аскарид достигала до 4,6%. Количественные показатели обнаруженных яиц и личинок в пересчете на 1 кг исследованной почвы приведены в табл. 2, как оказалось при этом значительная их часть была жизнеспособной и даже инвазионной.

Таблица 1
Санитарно-гельминтологические исследования овощей, фруктов, ягод (абс.)

Годы	Кол-во исследованных проб	В том числе импорт	Из них выявлено с положительным результатом	В том числе импорт	Процент выявленных	Процент импорта
2000	1350	-	10	-	0,7	-
2001	1401	-	13	-	0,9	-
2002	1372	-	12	-	0,9	-
2003	1564	-	12	-	0,7	-
2004	1378	-	13	-	0,9	-
2005	2110	-	17	-	0,8	-
2006	7348	-	16	-	0,2	-
2007	9672	5732	93	24	0,9	0,4
2008	7390	4116	80	30	1,1	0,7
2009	7784	2517	197	47	2,5	1,9

Таблица 2
Стадия эмбриогенеза обнаруженных в почве яиц и личинок геогельминтов

Стадии эмбриогенеза	Яйца и личинки геогельминтов							
	аскариды		власоглавы		трихостронгилиды		токсокары	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Деформированные	51	26,3 ± 3,2	70	32,9 ± 3,2	36	40,9 ± 5,3	50	18,1 ± 2,3
Неразвившиеся	29	14,9 ± 2,6	40	18,8 ± 2,7	10	11,4 ± 3,4	47	17,0 ± 2,3
На разных стадиях развития	69	35,6 ± 3,4	71	33,3 ± 3,2	35	39,8 ± 5,2	84	30,3 ± 2,8
Инвазионные	45	23,2 ± 3,0	32	15,0 ± 2,5	7	8,0 ± 2,6	96	34,7 ± 2,9
Всего	191	100,0	213	100,0	88	100,0	277	100,0

Наряду с сильной загрязненностью почвы яйцами и личинками геогельминтов, она представляет серьезную эпидемиологическую опасность, так как довольно многие из них находились на инвазионных стадиях, при этом в зависимости от биологических особенностей удельный вес инвазионных яиц и личинок разных видов был не одинаков. Наиболее стойкими к факторам внешней среды являются яйца токсокар собак, поэтому среди них больше всего на инвазионной стадии – 34,7 ± 2,9%. Затем следуют инвазионные яйца аскарид – 23,2 ± 3,05% ($p > 0,01$), яйца власоглавы – 15,0 ± 2,5% ($p < 0,05$) и менее всего инвазионных личинок трихостронгилид – 8,0 ± 2,6% ($p < 0,05$). Однако в любом случае полученные результаты свидетельствуют о высокой степени риска заражения населения геогельминтозами. Большая численность собак, в т.ч. безнадзорных, отсутствие специально выделенных мест для выгула собак, использование человеческих нечистот и необезвреженного навоза скота в качестве удобрения, несвоевременный сбор, вывоз и утилизация в неканализованных поселках нечистот и бытового

мусора приводит к интенсивному обсеменению почвы яйцами и личинками геогельминтов, особенно в поселках сельского типа. Это обуславливает высокий риск заражения людей (чаще детей) геогельминтозами. Второе место в распространении гельминтозов и яиц простейших отводится воде. Накопление возбудителя аскаридоза происходит и в воде открытых водоемов и составляет до 0,2%, что свидетельствует о неудовлетворительной очистке населенных мест. Выявление яиц гельминтов во внешней среде и продуктах питания позволяет оценивать их роль в эпидемическом процессе. В связи с этим проводится санитарно-просветительная работа с проживающими в микроочагах по оздоровлению почвы. Среди учащихся школ проводятся занятия по профилактике аскаридоза. За последние 10 лет заболеваемость энтеробиозом снизилась в 2,5 раза; 95% от числа заболевших составляют дети до 14 лет, из них 75% – школьники, заболеваемость которых связана с несоблюдением правил личной гигиены. Заболеваемость энтеробиозом составляет 80,0% от общей суммы гельминтозов (рис. 2).

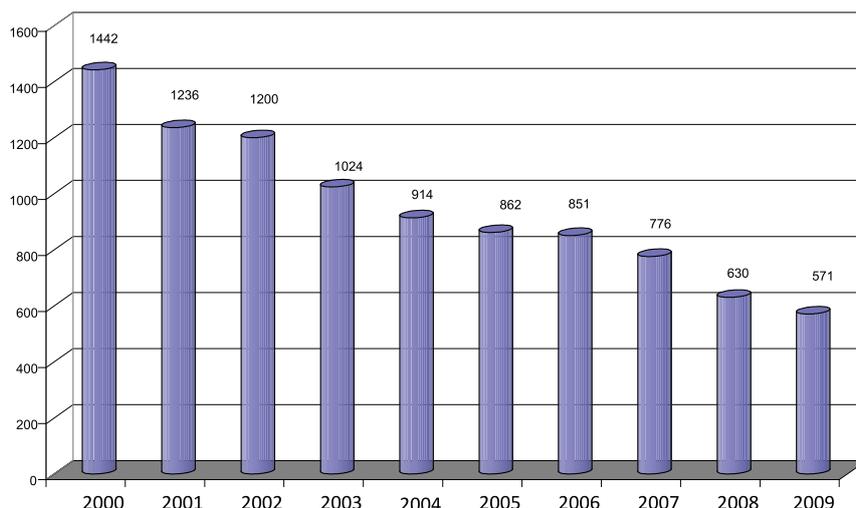


Рис. 2. Заболеваемость энтеробиозом (на 100 тыс. населения)

Заключение

Паразитарные болезни находятся в тесной взаимосвязи с инфраструктурой быта и поведения населения, санитарно-гигиеническими и природными условиями, уровнем организации, качеством и эффективностью эпидемиологического надзора. Широкое повсеместное распространение имеет энтеробиоз с контактным механизмом передачи инвазии, который мало зависит от условий окружающей среды. Легкость реализации механизма передачи при существующих частых нарушениях санитарно-гигиенического режима в детских коллективах обусловила высокий уровень заболеваемости энтеробиозом детского контингента. Высокий уровень энтеробиоза (80,0%), с одной стороны, является индикатором оценки заболеваемости населения гельминтозами, особенно детей, с другой стороны – показателем качества работы паразитологических лабораторий, т.е. функционирующие лаборатории пользуются простым методом соскоба, выявляющим только яйца остриц, тогда как для диагностики яиц других гельминтов требуются методы обогащения.

Снижение заболеваемости энтеробиозом в организованных коллективах связано с улучшением санитарно-гигиенического режима в этих учреждениях и сокращением объектов 3 группы санитарно-эпидемиологического благополучия с 6,0 до 5,0%, что подтверждается снижением обсемененности яйцами остриц проб внешней среды на 30,0%. При плановых обследованиях на гельминтозы специалистами центров гигиены и эпидемиологии республики проводится большая организационная работа с персоналом и родителями по обеспечению противоэпидемического режима в детских учреждениях. В программу классных ча-

сов введены вопросы соблюдения личной гигиены и санитарии, а также меры предупреждения заражения паразитами. Проводится гигиеническое воспитание населения с использованием средств массовой информации (радио, телевидение, печать). Для улучшения эпидемической ситуации по гельминтозам требуются принципиально новые подходы в решении этой проблемы, и в первую очередь меры по обеспечению безопасности продуктов питания на этапах от производства до реализации продукции.

С целью предупреждения распространения геогельминтозов среди людей необходимо расширение санитарно-паразитологических исследований на объектах хозяйственно-бытовой деятельности человека, коррекция численности собак, ограждения территории детских учреждений для предотвращения доступа животных, организация сбора, вывоза и утилизации нечистот и бытового мусора, употребление растительных продуктов после тщательной промывки, обязательность гигиенических процедур после контактов с почвой и повышение санитарной пропаганды среди населения по необходимости соблюдения правил личной гигиены.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о сохраняющейся значительной распространенности гельминтозов среди населения республики, несмотря на мероприятия, проводимые в рамках эпидемиологического надзора. Широкое вовлечение детей в эпидемический процесс, участвующих в формировании показателей заболеваемости, а также большой экономический ущерб, наносимый паразитарными болезнями, диктуют необходимость совершенствования стратегии и тактики противоэпидемической работы.

Список литературы

1. Айдинов Г.В. Информационно-аналитическое обеспечение II этапа социально-гигиенического мониторинга на региональном уровне // Социально-гигиенический мониторинг-практика применения и научное обеспечение: Сб. науч. трудов / под ред. А.И. Потапова. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 26–29.

2. Принципы нормирования деятельности госсанэпидслужбы Пензенской области по осуществлению государственного санитарно-эпидемиологического надзора / А.И. Верещагин, А.П. Дмитриев, Г.В. Пантелеев, В.В. Полянский, М.И. Березина // Здоровье населения и среда обитания. – 2002. – №1. – С. 29–33.

3. Денисов Л.А. Значение социально-гигиенического мониторинга в управлении качеством окружающей среды и здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2004. – №5. – С. 3–4.

4. Ефременко В.И., Грижебовский Г.М., Бейер А.П. Опыт реализации региональных программ по обеспечению эпидемиологической безопасности Южного федерального округа России: материалы семинара по санитарной охране РФ от завоза и распространения железнодорожным транс-

портом особо опасных инфекционных болезней. – Иркутск, 2006. – С. 134–149

5. Global surveillance of emerging and reemerging diseases // WHO Week, epidemiol. Rec. . – 2001. – № 29. – P. 218–224.

6. Gushulak Brian D., Mac. Douglas W. Population mobility and infectious diseases: The diminishing impact of classical infectious disease and new approaches for the 21-st century // Clin. Infec. Dis. – 2000. – Vol. 31, № 3. – P. 776–780.

7. Whitstock M.T. Seeking evidence from medical research consumers as part of the medical research process could improve the uptake of research evidence // Journal of Evaluation in Clinical Practice. – 2003. – Vol 9, №2. – P. 213–224.

Рецензент –

Гасымов М.С., д.м.н., профессор, директор Республиканской противочумной станции им. С. Имамалиева, Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.

УДК 614.2616-7:617.735-072.1:362121

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФУНДУС-КАМЕРЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Анафьянова Т.В., Волков А.А., Карамчакова Л.А.

ГУЗ РХ «Офтальмологическая больница им Н.М. Одежкина», Абакан, e-mail: odegkina@yandex.ru

Проведено исследование возможностей фундус-камеры при диагностике патологии глазного дна в условиях специализированной поликлиники. Установлено, что фоторегистрация глазного дна на фундус-камере позволяет не только сократить время диагностики на амбулаторном этапе, но и повышает частоту верификации диагноза при заболеваниях сетчатки и зрительного нерва. Следует рекомендовать широкое использование метода фоторегистрации глазного дна, как высокоинформативного метода диагностики витреоретинальной патологии в офтальмологической практике.

Ключевые слова: диагностика, патология глазного дна, фундус-камера

TO THE QUESTION ON USE FUNDUS OF THE CHAMBER IN THE CONDITIONS OF SPECIALIZED POLYCLINIC

Anafjanova T.V., Volkov A.A., Karamchakova L.A.

GUZ RH «Ophthalmologic hospital it N.M.Odezhkina», Abakan, e-mail: odegkina@yandex.ru

Research of diagnostic possibilities of the fundus-chamber at diagnostics of a pathology of an eye bottom in the conditions of specialized polyclinic is conducted. The received results specify that photo registration of an eye bottom on the fundus-chamber allows not only to reduce time of stay of the patient at an out-patient stage of diagnostics, but also raises percent of verification of the diagnosis at a pathology of an eye bottom and considerably reduces its period from the beginning of inspection and definitive statement of the diagnosis. It is necessary to recommend wide use of a method of photoregistration of an eye bottom, as Highly exact a method diagnostics express train retinal imaging to a pathology in the conditions of specialized polyclinic.

Keywords: early diagnostics, a pathology of an eye bottom, the fundus-chamber

В современном мире заболевания сетчатки занимают ведущее место среди причин необратимой потери зрения. Часто причиной необратимой потери зрения является поздняя диагностика и, как следствие, начало лечения в далеко зашедших и необратимых стадиях заболевания. Это послужило стимулом к необходимости разработки новых более совершенных методов ранней диагностики хориоретинальной патологии [2, 9, 7]. В настоящее время в офтальмологии основными методами визуализации структур глазного дна являются офтальмоскопия, биомикроофтальмоскопия, фоторегистрация тканей глазного дна при помощи фундус-камеры, флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГД) с флюоресцеином и индоцианином зеленым, оптическая когерентная томография (ОКТ), сканирующая лазерная офтальмоскопия (СЛО). Все перечисленные методы исследования глазного дна имеют существенный недостаток, связанный с негативным влиянием аберраций оптической системы глаза на разрешающую способность приборов. Это обусловлено аберрациями оптической системы глаза. С возрастом аберрации увеличиваются, и в период от 30 до 60 лет аберрации высшего порядка удваиваются [2, 4, 5].

Офтальмологи большое внимание уделяют использованию адаптивной оптики для получения изображения глазного дна с высоким пространственным разрешением

(величина, характеризующая размер наименьших объектов, различимых на изображении) [1, 6, 8]. Адаптивная оптика (АО) позволяет улучшить разрешение в направлении коррекции в глазу, но она не всегда эффективна относительно изображения всей сетчатки [4, 5, 10].

Цель настоящего исследования: оценить диагностические возможности фундус-камеры при исследовании больных с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва.

Материалы и методы исследования

Обследован 141 больной с жалобами на ухудшение центрального зрения и подозрением на заболевание сетчатки и/или зрительного нерва при обследовании стандартными методами: визометрия, обратная офтальмоскопия, биомикроофтальмоскопия с линзой Гольдмана. Пациентам дополнительно выполнялась фоторегистрация изменений глазного дна на фундус-камере VISUCAM^{NMFA} ZEISS и анализ изображений. Все пациенты обследовались в поликлинике ГУЗ РХ «Офтальмологическая больница им. Н.М. Одежкина» в течение 2010 года. Возраст пациентов варьировался от 20 до 68 лет (средний возраст – 44,0 ± 24,0 года).

Результаты исследования и их обсуждение

Высокая потребность в ранней диагностике патологии глазного дна натолкнула на мысль оценить диагностические возможности фундус-камеры в качестве дополнительного метода обследования больных с начальными стадиями ретинальной пато-

логии. Сравнительная оценка диагностических возможностей методов визуализации картины глазного дна показала, что прямая и непрямая офтальмоскопия, биомикроскопия глазного дна доступна для пациента в условиях поликлиники и требует минимума технической оснащённости (положительные стороны). Отрицательными сторонами стандартной офтальмоскопии и биомикроскопии являются малое увеличение объектов, невозможность детализации мелких объектов, значительное влияние оптических аберраций, невозможность спектрального исследования картины глазного дна и объективного документирования полученного изображения.

Фоторегистрация картины глазного дна на фундус-камере VISUCAM^{NMFA} имеет ограниченную доступность для пациента в условиях специализированной поликлиники, но имеет ряд преимуществ перед другими методами. Прежде всего, оно не требует расширения зрачка и внутривенного введения контрастного вещества в сосудистую систему глаза (при отсутствии необходимости проведения ФАГ), обеспечивает достаточную детализацию объектов глазного дна. При исследовании больных на фундус-камере имеют малую значимость оптические аберрации. Фундус-камера дает возможность мультиспектральной съемки и анализа изображения, проведения ФАГ, проведения сравнительной оценки полученных данных в динамике (мониторинг) и архивирование полученных данных, в том числе для передачи по цифровым каналам связи с целью дополнительной консультации данных пациента экспертами, например, в межрегиональных офтальмологических центрах или столичных НИИ глазных болезней. Камера легко может быть интегрирована в единую компьютерную сеть диагностических приборов. Таким образом, метод фоторегистрации глазного дна на фундус-камере VISUCAM VISUCAM^{NMFA} имеет ряд значимых преимуществ как по степени воздействия на глаз, так и по качеству диагностики ретиальной патологии.

Учитывая тенденцию современных требований к повышению качества, доступности и сроков предоставления специализированной услуги, представим, что данный метод может выступить альтернативой целой группе традиционных методов на первичном приеме пациента. Одним из критериев этих требований, на наш взгляд, являются объективность, безошибочность постановки первичного диагноза и оптимальные затраты во времени исследования пациента. При исследовании группы пациентов ($n = 141$) вышеперечисленными методами

выявлена следующая патология глазного дна: дистрофия сетчатки, в том числе, макулодистрофия (5,7%), диабетическая ретинопатия (31,9%), врожденные аномалии зрительного нерва (4,3%), подозрение на новообразование хориоидеи (5,7%), микрокровоизлияния в сетчатку, под пигментный эпителий сетчатки (7,8%), ангииты ретиальных сосудов (4,3%), изменения на глазном дне при системно-синдромальных заболеваниях, факоматозы (2,8%), изменения при окклюзиях ретиальных сосудов (37,6%). Расхождение в диагнозе при стандартном обследовании и обследовании, дополненном цифровой фоторегистацией глазного дна, составило 42,6%. Расхождения в диагнозах отсутствовали лишь при ретиальных ангиитах и врожденных аномалиях зрительного нерва. Минимальный процент расхождения диагноза (1,4%) отмечался при начальных стадиях системных заболеваний и факоматозах, а максимальный – (19,1%) при диабетической ретинопатии. Следовательно, выполнение фоторегистрации изменений глазного дна на фундус-камере при установлении диагноза в условиях специализированной поликлиники минимизирует субъективизм и позволяет ретроспективно или в режиме on-line проконсультировать пациента с экспертом, что особенно важно при витреоретиальной патологии, имеющей, с одной стороны, многочисленные варианты течения болезни, а с другой стороны, редко встречающиеся синдромы, трудные для диагностики.

Оптимальные временные затраты на исследование пациента также зависят от методики исследования и используемого при этом оборудования. Анализ затрат времени ($n = 141$) при исследовании стандартными методами и обследовании, дополненном на фундус-камере, показал низкую эффективность обычных исследований перед фоторегистацией глазного дна ($23,3 \pm 6,7\%$ против $12,5 \pm 2,5\%$; $p = 0,001$). Оценка средневременных показателей при стандартном и дополненном протоколе исследования выявила, что коэффициент эффективности за 1 час работы на фундус-камере выше ($1,9 \pm 0,4\%$), что указывает на ее значительное преимущество. При этом экономия затрат по времени особенно выделяется при подозрении на новообразование увеального тракта и микрокровоизлияния в сетчатку (в 2,3 раза).

Заключение

В условиях специализированной поликлиники фоторегистрация изменений глазного дна на фундус-камере позволяет сократить время обследования пациента

на амбулаторном этапе и повысить частоту верификации диагноза при патологии глазного дна. Данный метод диагностики ретиальной патологии в условиях специализированной поликлиники имеет значительные преимущества перед стандартными методами диагностики. Необходимо рекомендовать в специализированных поликлиниках и стационарах широкое использование метода фоторегистрации глазного дна, как высокоинформативного метода диагностики витреоретиальной патологии.

Список литературы

1. Каталевкая Е.А. Первые результаты применения адаптивной оптики в ранней диагностике возрастной макулярной дегенерации // Нижегородский медицинский журнал. – 2007. – №6. – С. 147–149.
2. Сравнение различных методов скрининга диабетической ретинопатии / Ю.С. Астахов, Н.Н. Григорьева, Е.Б. Шкляров, Ф.Е. Шадрин // Сахарный диабет и глаз: материалы научно-практической конференции. – М., 2006. – С. 20–24.
3. Современные методы диагностики и лечения диабетических макулярных отеков / Л.И. Балашевич, М.В. Гацу, Я.В. Байбородов, Л.В. Чиж // Сахарный диабет и глаз: материалы научно-практической конференции. – М., 2006. – С. 31–38.
4. Родин А.С. Новые клинические возможности метода оптической когерентной томографии. Ранняя диагностика патологии макулы у пациентов с высокой остротой зрения // Офтальмология. – 2004. – Т. 1, № 4. – С. 24–28.
5. Artal P. et al. Compensation of corneal aberration by the internal optics in the human eye. – Opt J. of Vision. – 2001. – Vol. 1. – P. 1.
6. Artal P., Navarro R. Simultaneous measurement of two point-spread functions at different locations across the human retina. – Applied Opt., 1992. – Vol. 31. – P. 3646.
7. Dubinin A. et al. Human eye anisoplanatism: eye as a lamellar structure // Proc. SPIE. – 2006. – Vol. 6138. – P. 613813.
8. Liang J. et al. Supernormal vision and high resolution retinal imaging through adaptive optics // J. Opt. Soc. Am. – 1997. – A14. – P. 2884.
9. Navarro R. et al. Modulation transfer of the human eye as a function of retinal eccentricity // J. Opt. Soc. Am. – 1993. – A10. – P. 201.

Рецензенты:

Онищенко А.Л., д.м.н., проректор по НИР ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», г. Новокузнецк;

Савиных В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии ГОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей», г. Новокузнецк.

Работа поступила в редакцию 12.05.2011.

УДК 612.66:371.7

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ШКОЛЬНИКОВ, ДЕПРИВИРОВАННЫХ ПО СЛУХУ

Белова О.А.

ГОУ ВПО «Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина», Рязань, e-mail: belolga60@gmail.com

Проведен анализ результатов распространенности степени плоскостопия у детей с различными степенями патологии слухового анализатора и особенности их физического развития, в сравнении с детьми с нормальной слуховой функцией. Поперечное и продольное плоскостопие наиболее выражено у детей с приобретенной формой тугоухости и составляет 17,47 и 8,74% от общего числа детей. Наибольший процент здоровых детей по поперечному и продольному плоскостопию наблюдается среди учеников с приобретенной глухотой 19,42 и 14,56%. Высокая стопа и уплощение стоп наиболее выражено у детей с приобретенной тугоухостью и составляет 5,84 и 9,71%.

Ключевые слова: учащиеся, слуховой анализатор, тугоухость, глухота, физическое развитие, плоскостопие, коррекционно-развивающие и санитарно-гигиенические мероприятия

CHARACTERISTICS OF LOCOMOTORS SYSTEM SCHOOLCHILDREN, DEPRIVED ON HEARING

Belova O.A.

State Educational Agency of Higher Professional Education «Ryazan State University named for S.A. Esenin», Ryazan, e-mail: belolga60@gmail.com

The present article looks into the relationship between platypodia and various hearing impairments on the one hand, and specifics of bodily development of such children as compared to children who do not have hearing problems, on the other hand. Having analyzed the results, we found out that longitudinal and lateral flat feet are most characteristic of children with acquired bradyacusia, the number of such children totalling 17,47 and 8,74% of the total number of children. The proportion of children who do not have flat feet is the highest among pupils with acquired bradyacusia: 19,42 and 14,56%. High feet and flattened feet are most characteristic of children with acquired bradyacusia, which are, correspondingly, 5,84 and 9,71%.

Keywords: pupils, auditory analyzer, hearing impairment, physical development, platypodia, flat feet, corrective developmental and sanitary-hygienic treatment

Основой формирования личности является полноценное развитие и здоровье ребёнка. Оптимальные темпы этих неразрывно связанных процессов, их гармоничность и пропорциональность – основные маркеры подрастающего поколения, а простота, быстрота, надёжность методов контроля за происходящими в процессе роста и развития изменениями увеличивают их практическую значимость. Большинство школьников испытывают двигательный дефицит, т.е. количество движений, производящих ими в течение дня значительно ниже возрастной нормы. Это, в свою очередь, увеличивает статическую нагрузку на определенные группы мышц, вызывая их преждевременное утомление. В результате этого снижается сила и работоспособность скелетной мускулатуры, что приводит к нарушению осанки, плоскостопию, задержке возрастного развития (быстроты, ловкости, выносливости). В последнее время значительно увеличилось число учащихся с нарушением слуховой функции в результате перенесенных в детстве серьезных инфекционных заболеваний, родовых травм. В связи с этим возникает проблема обучения и воспитания таких детей. Школьники с нарушением слуха, как никто другой, подвергаются заболеваниям

опорно-двигательного аппарата. Им приходится часами сидеть за партами, в результате этого происходит замедление и ещё большее нарушение сохранного анализатора, с опорой на который идёт развитие. Всё это может привести к целому ряду вторичных отклонений и прежде всего, в речевом развитии. Речь выступает как средство взаимосвязи людей с окружающим миром. Нарушение такой связи приводит к уменьшению объема получаемой информации, что сказывается на развитии сенсорных систем. В данном случае особое значение придается гигиене учебного процесса. Во время учебных занятий главной причиной утомления является относительная однообразная деятельность, при которой отсутствует физическая активность. Поэтому необходимо строгое и щадящее выполнение всех методических рекомендаций и гигиенических требований к максимальной нагрузке для таких учащихся при организованных и специализированных формах обучения в зависимости от возраста.

Целью исследования является выяснение состояния физического развития, опорно-двигательного аппарата у школьников, депривированных по слуху (в зависимости от степени поражения слуховой сенсорной системы), у учащихся общеобразователь-

ных школ г. Рязани таких же возрастных групп. Разработать комплекс эффективных здоровьесберегающих технологий, направленных на улучшение состояния здоровья учащихся.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на базе общеобразовательных школ г. Рязани и специальной (коррекционной) общеобразовательной школы-интерната для глухих и слабослышащих детей. Всего обследовано 210 учащихся с 1 по 12 классы и с 1 по 11 классы общеобразовательной школы в трех возрастных группах. В целом проведено более 4000 манипуляций. Полученный материал был подвергнут статистической обработке и является достоверным ($p < 0,01$). Исследование проводилось в натуральных условиях с использованием биоэтических норм.

Метод комплексного индивидуализирующего лонгитудинального исследования

Методики:

1. Плантографии.
2. Визуальное выявление нарушений осанки (модификация теста Е. Рутковской).
3. Оценки гармоничности физического развития с помощью центильных шкал [5].
4. Определение биологического уровня созревания и построение формулы по вторичным половым признакам и сроков наступления менархе [5].
5. Воспроизведение шепотной речи.
6. Анализ аудиограмм.
7. Статистическая обработка материала.
8. Обсуждение полученных результатов.
9. Разработка комплекса упражнений.

Практическая значимость. В результате проведения обследования выявлены определенные особенности степени развития опорно-двигательного аппарата в зависимости от нарушения сенсорной речевой функции. Формированию понятия «здоровье» способствовали работы И.М. Сеченова, И.П. Павлова, Э.А. Асратяна, Л.А. Орбели, П.К. Анохина, М.М. Кольцовой, П.В. Симонова К.В. Судакова и других отечественных ученых. Наш земляк И.П. Павлов в 1933 г. отмечал: «Наступает и наступит, осуществится естественное и неизбежное сближение, наконец, слитие психологического с физиологическим, субъективного с объективным – решится фактически вопрос, так долго тревоживший человеческую мысль» [7]. Доминирующими характеристиками в определениях понятия здоровья являются следующие:

1. Нормальная функция организма на всех уровнях его организации.
2. Динамичное равновесие организма и его функций с окружающей средой.
3. Способность к полноценному выполнению основных социальных функций, участие в социальной деятельности и общественно полезном труде.
4. Способность организма приспосабливаться к постоянно меняющимся условиям существования в окружающей среде.
5. Отсутствие болезни, болезненных состояний, болезненных изменений [1, 3].

В 1979 г. Р.М. Баевский описал переход от здоровья к состоянию предболезни, а затем болезни – как срыву механизмов адаптации. Ю.П. Лисициным (1987) выполнено исследование основных факторов риска потери здоровья, дан анализ количественных

соотношений между степенью влияния наиболее значимых факторов. К ним относятся:

1. Образ жизни.
2. Генетические факторы.
3. Окружающая среда.
4. Медицинские факторы.

Работы Г.Л. Апанасенко основаны на энергообеспечении организма на клеточном уровне [2]. Л.Х. Гаркави с соавторами разработана теория неспецифических адаптационных реакций.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети с нарушением слуха имеют свои отличительные черты физического, функционального, психического развития. Среди них чаще встречаются учащиеся с нарушениями осанки, сутуловатостью, плоской грудной клеткой, плоскостопием. Наиболее заметны у глухих и слабослышащих детей нарушения моторики, движения сами по себе лишены пластичности, действия не точны. В результате исследований деятельности отмечаются следующие особенности: недостаточная координация движений (особенно у детей с ЗПР и ДЦП), низкий уровень пространственной ориентированности; трудность сохранения статического и динамического равновесия, замедленное овладение двигательными качествами, которые зависят от степени поражения слуховой сенсорной системы. Разница между глухими и слабослышащими школьниками отмечается не только в развитии двигательных качеств, но и в показателях одного и того же качества (особенно в младшем школьном возрасте). Глухие и слабослышащие дети дошкольного и младшего школьного возраста по показателям роста, веса и ОГК уступают слышащим сверстникам. У глухих значительно чаще встречались нарушения осанки. Реакция на физическую нагрузку у глухих школьников более выражена и процесс восстановления в большинстве случаев проходит медленнее (по нашим десятилетним исследованиям этот факт в основном касается учащихся младшего школьного возраста). Кроме того, показатели, характеризующие динамическое, статическое равновесие, координацию движений, восприятие времени движений глухих, в два раза ниже, чем у слышащих [4]. Наиболее заметны у глухих и слабослышащих детей нарушения моторики. В технике выполнения циклических движений имеются отклонения: при ходьбе наблюдается шаркающая походка, а бег на полусогнутых ногах при очень малой амплитуде движений рук и незначительном наклоне туловища. Движения сами по себе лишены пластичности, действия не точны. Одной из важных сторон изучения двигательной ак-

тивности глухих является анализ уровня их физических качеств, от которых во многом зависят успехи в формировании трудовых и спортивных навыков и умений. Относительная функциональная недостаточность двигательного анализатора в некоторой мере отражается на физическом развитии (особенно в младшем школьном возрасте), так как непременным условием нормально функционирования и совершенствования всех важнейших систем организма является моторная активность. Поэтому эффективность активного отдыха в школе-интернате должна быть наиболее высокой. Обязательное проведение физкультминуток на любом из уроков обязательны, проведение упражнений, способствующих снижению утомления глаз, с элементами кинезиологической гимнастики. В работе с такими детьми необходимо придерживаться постепенности, комплексности в дозировании и сложности выполняемых упражнений, их силы. Немаловажную ценность (по наблюдениям автора) имеет вступительная часть урока физкультуры, преследующая цель выработки правильного держания тела, выработки суставно-мышечного чувства [6].

Плоской стопой называют изменение формы стопы, при котором она фиксирована в пронированном и отведенном положении при уменьшении высоты продольных сводов. В настоящее время также выделяют продольное плоскостопие, поперечную распластанность стопы и комбинированное плоскостопие (продольное в сочетании с поперечной распластанностью – расширение стопы в переднем отделе). Плоскостопие определялось у учащихся школы-интерната с 1 по 12 классы. Все дети были разделены на 3 группы: младший школьный возраст (мальчики 7–12 лет, девочки 7–11 лет), средний школьный возраст (мальчики 13–16 лет, девочки 12–15 лет) и старший школьный возраст (мальчики 17–21 год, девочки 16–20 лет). Патология слуховой функции учащихся школы-интерната имеет различное происхождение: врожденное и приобретенное. Наибольшее число детей здесь с приобретенным нарушением слуха 71,84%, т.е. позднооглохшие дети, 46,6% глухих и с различными степенями тугоухости. Число детей с 4 степенью тугоухости наибольшее и составляет 69,1% от всех тугоухих детей. Эти данные были получены в результате просмотра аудиограмм детей.

Анализ полученных результатов показал, что поперечное и продольное плоскостопие наиболее выражены у учащихся с приобретенной формой тугоухости и составляет 17,47 и 8,74% от общего числа детей с нарушением слуха. Наибольший

процент здоровых детей по поперечному и продольному плоскостопию наблюдается среди учеников с приобретенной глухотой 19,42 и 14,56%. Высокая стопа и уплощение стоп наиболее выражено у детей с приобретенной тугоухостью и составляет 5,84 и 9,71%.

Контрольной группой явились учащиеся общеобразовательных школ г. Рязани. Перед определением плоскостопия дети были проверены шепотным методом на отсутствие патологии слуховой функции. Из них не наблюдалось плоскостопия в 27,54%, а в школе-интернате – 19,42%. У детей с нарушениями слуха гораздо чаще встречается поперечное и продольное плоскостопие, чем у слышащих школьников. Уплощение стоп и высокая стопа встречаются чаще у слышащих учащихся. Продольное плоскостопие у детей с нормальным слухом также встречается чаще, чем поперечное плоскостопие. Для достоверности полученных данных был проведен дисперсионный анализ однофакторных компонентов для качественных признаков. В качестве фактора взято нарушение слуха. Градации – нормальный слух и нарушение слуха. Результативный признак – поперечное плоскостопие [7]. При исследовании влияния нарушения слуха на плоскостопие было обнаружено, что в школе-интернате доля детей, имеющих изучаемый признак – плоскостопие, в 1,8 раз больше, чем в общеобразовательной школе. Влияние данного фактора достоверно с вероятностью $p < 0,05$. Продольное и поперечное плоскостопие чаще можно наблюдать у детей с 4 степенью тугоухости (а не 2 и 3). В школе-интернате для глухих и слабослышащих детей, помимо изучения нарушений опорно-двигательного аппарата, определялось физическое развитие [8].

С помощью программы Microsoft Office Excel 2003 были рассчитаны среднее значение, коэффициент вариации, ошибка репрезентативности и стандартное отклонение роста, веса, ОГК мальчиков и девочек. Материал проверен на наличие выпадов или артефактов. При сравнении выборок мальчиков и девочек младшего и среднего школьного возраста оказалось, что по показателю роста они не имеют достоверных отличий по данному признаку $135,4 \pm 1,59$ и $135,5 \pm 3,1$. Учащиеся старшего школьного возраста достоверно отличаются друг от друга ($p < 0,001$). По показателю массы тела наблюдается такая же тенденция ($p < 0,001$), имея третью степень достоверности. По антропометрическому признаку окружности грудной клетки отмечается такая же зависимость, а среди старших школьников величины достоверно отличаются друг от друга

($p < 0,01$), имея вторую степень достоверности. В результате обработки полученных результатов оказалось, что как гармоничное, так и дисгармоничное развитие чаще встречается у мальчиков, но данный показатель незначительно отличается от девочек. У мальчиков отсутствует резко дисгармоничное развитие, оно более характерно для девочек с глухотой и четвертой степенью тугоухости, распределено равномерно – 4,85%, у школьников с 3-й степенью тугоухости оно встречается в 0,97%, а со 2-й – не встречается. Полученный материал был подвергнут обработке методом оценки генеральной доли, в результате чего были рассчитаны доля детей, имеющих изучаемый признак (P) и ошибка репрезентативности (m). Наибольшая вероятность гармоничности физического развития наблюдается у девочек младшего школьного возраста. Она находится в диапазоне $0,93 \pm 0,071$. Доля детей с гармоничным развитием среди мальчиков $0,81 \pm 0,1$. В конце был проведен корреляционный анализ (полихорический показатель связи) между показателями поперечного плоскостопия и физического развития у учащихся с нарушениями слуховой сенсорной системы, который равен 0,57. Согласно этому между данными изучаемыми признаками имеется слабая прямопропорциональная связь ($p < 0,001$), которая может быть отнесена ко всей генеральной совокупности. У большинства старшеклассников биологический возраст соответствует паспортному. Отставание биологического возраста от паспортного чаще отмечено у девочек младшего школьного возраста.

Выводы

1. Большинство детей с нарушением слуха развито гармонично, т.к. при их обучении большое внимание уделяется сохранности здоровья школьников: меньшая интенсификация учебной деятельности, дополнительные каникулы, массаж, дополнительное питание, санаторно-курортное лечение.

2. У детей, депривированных по слуху, гораздо чаще встречается патология формы стопы, чем у слышащих учащихся общеобразовательных школ.

3. Между уровнем физического развития и поперечным плоскостопием существует прямая корреляционная зависимость: чем более гармоничен ребенок, тем реже у него встречается поперечное плоскостопие, и чем дисгармоничнее ребенок, тем чаще у него встречается поперечное плоскостопие ($p < 0,001$).

Список литературы

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. – М.: Медицина, 1968. – 504 с.
2. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья // Валеология. – 2002. – №3. – С. 27–31.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина, 1979. – 298 с.
4. Байкина Н.Г., Сермеев Б.В. Физическое воспитание в школе глухих и слабослышащих. – М.: Советский спорт, 1991. – 64 с.
5. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 11–50.
6. Коломинский Я.Л., Панько Е.А., Игумнов С.А. Психическое развитие детей в норме и патологии: психологическая диагностика, профилактика и коррекция. – СПб.: Питер, 2004. – 480 с.
7. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных // Полн. собр. соч. – М.; Л., 1951. – Т. 3, кн. 1, 2.
8. Плохинский Н.А. Биометрия. – М.: Изд-во Московского университета, 1970. – 368 с.

Рецензенты:

Узбекова Д.Г., д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсами фармации и фармакотерапии ФПДО, ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», г. Рязань;

Фомина Н.А., д.псх.н., зав. кафедрой психологии и коррекционной педагогики ГОУ ВПО «Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 28.06.2011.

УДК 616.37-002-06-073.4-8

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЭХОГРАФИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПСЕВДОТУМОРОЗНЫХ ПАНКРЕАТИТОВ

Болдовская Е.А., Мануйлов А.М.*ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар,
e-mail: mensfld_park@rambler.ru*

Проведен анализ использования интраоперационного ультразвукового исследования (ИОУЗИ) при хирургическом лечении псевдотуморозных панкреатитов. В результате проведенное исследование показало, что применение ИОУЗИ предоставляет дополнительную информацию о состоянии паренхимы железы и окружающих органов и структур, позволяет выявить дополнительные участки деструкции и выполнить их пункцию и санацию, обеспечивает быстрое обнаружение расширенного главного панкреатического протока и вскрытие его просвета с наименьшей травмой паренхимы железы, а также позволяет окончательно исключить опухолевую природу поражения поджелудочной железы.

Ключевые слова: интраоперационное ультразвуковое исследование, поджелудочная железа, псевдотуморозный панкреатит, панкреатодуоденальная резекция

APPLICATION OF INTRAOPERATIVE SONOGRAPHY IN SURGICAL TREATMENT OF PANCREATITIS PSEUDOTUMORAL

Boldovskaya E.A., Manuilov A.M.*Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: mensfld_park@rambler.ru*

The analysis of the use of intraoperative ultrasound (IOU) in the surgical treatment of pancreatitis pseudotumoral. The study showed that the use of IOU provides additional information about pancreatitis parenchyma and surrounding organs and structures, allows to identify additional sites of destruction and to fulfill their puncture and rescue, provides rapid detection of enlarged main pancreatic duct and the opening of its lumen with minimal trauma pancreas parenchyma and also allows completely exclude the nature of the tumor lesions of the pancreas

Keywords: intraoperative ultrasound, pancreas, pancreatitis pseudotumoral, pancreatoduodenal resection

Хирургия поджелудочной железы является одной из наиболее сложных областей абдоминальной хирургии. Основная проблема при хирургическом лечении больных с заболеваниями поджелудочной железы заключается в том, что любые вмешательства на железе всегда связаны с риском развития панкреонекроза в послеоперационном периоде. Поэтому выбор оптимальной тактики операции является залогом для успешной послеоперационной реабилитации больного [4].

Однако топографо-анатомические особенности расположения железы зачастую приводят к значительным трудностям при дооперационной и интраоперационной оценке характера и распространенности патологического процесса, степени вовлеченности в него крупных магистральных сосудов. Эти проблемы обуславливают необходимость совершенствования как дооперационных методов дифференциальной диагностики хирургических заболеваний поджелудочной железы, так и способов ее интраоперационной ревизии [5, 6].

Ведущая роль в интраоперационной диагностике заболеваний поджелудочной железы принадлежит интраоперационному ультразвуковому исследованию (ИОУЗИ), выполняемому с помощью УЗ-аппаратуры, оснащенной миниатюрными, водонепрони-

цаемыми, легко стерилизуемыми датчиками [10]. Этот способ позволяет устранить недостатки метода чрескожного ультразвукового сканирования, эффективность которого ограничивается, с одной стороны, физическими барьерами (газ в кишечнике, костные образования), а с другой – абсорбцией акустического сигнала в тканях тела, лежащих на пути к исследуемому органу [4].

Многие авторы [2, 3, 8] считают, что в предоперационном периоде сложно провести дифференциальную диагностику между злокачественным новообразованием поджелудочной железы и псевдотуморозным панкреатитом, так как при этих патологических процессах имеется сходная клиническая и эхографическая картина.

Применение чрескожной прицельной пункционной биопсии патологических очагов дает полноценную информацию только в 73% наблюдений [9]; при отсутствии в цитологическом материале атипичных клеток достоверно исключить неопластический процесс не представляется возможным. Виноградов В.В. [1] считает, что данная диагностическая манипуляция опасна развитием осложнений, дает высокий процент ложных результатов (до 35%) и поэтому следует воздерживаться от ее выполнения. Однако это обуславливает необходимость верификации диагноза непосредственно во

время оперативного вмешательства. При этом многие авторы [2, 4, 9] подчеркивают значительное количество серьезных осложнений при проведении биопсии вслепую и краевой резекции поджелудочной железы. Поэтому немаловажная роль при выборе тактики оперативного вмешательства в этих случаях принадлежит интраоперационному ультразвуковому исследованию [7]. В связи с этим тема настоящей работы представляется весьма актуальной.

Целью работы явилось совершенствование диагностики и результатов хирургического лечения больных с псевдотуморозным панкреатитом с использованием интраоперационного ультразвукового исследования в различных режимах сканирования.

Материалы и методы исследования

Проанализирован опыт диагностики и хирургического лечения 10 больных с псевдотуморозным панкреатитом, из них 7 мужчин и 3 женщины, в возрасте от 35 до 63 лет.

В дооперационном периоде пациентам было выполнено биохимическое исследование крови, трансабдоминальное УЗИ (ТАУЗИ), компьютерная томография (КТ), эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ). Интраоперационное ультразвуковое исследование (ИОУЗИ) выполнялось всем больным. ИОУЗИ проводили на аппарате Mini Focus 1402 В-К Medical (Дания) интраоперационным датчиком 10–12 МГц и Aloka 500 (Япония) линейным датчиком 7 МГц в различных режимах сканирования. При наличии признаков желчной гипертензии выполняли один из видов чрескожного чреспеченочного желчеотведения под контролем УЗИ для уменьшения интоксикации и уточнения протяженности и характера блока общего желчного протока. Во всех случаях была произведена чрескожная прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ПТАБ) образования головки поджелудочной железы под контролем УЗИ. С целью дифференциальной диагностики псевдотуморозного панкреатита и опухолевого поражения поджелудочной железы определяли онкомаркер СА 19-9.

Все операции на поджелудочной железе выполняли из верхнесрединного лапаротомного доступа. Этот доступ позволяет применять ИОУЗИ при любой локализации патологического процесса. Ультразвуковую ревизию проводили всегда после традиционной общепринятой пальпаторной ревизии брюшной полости.

Для проведения ИОУЗИ поджелудочной железы при отсутствии пальпаторных данных за наличие патологических изменений в ее паренхиме, мобилизация органа не требуется. Исследование проводили через обе стенки желудка после полной аспирации воздуха из его просвета. При ультразвуковом исследовании поджелудочная железа выявлялась в эпигастральной области спереди от магистральных сосудов (нижняя полая вена, аорта) и позвоночного столба. Так же, как и при чрескожном исследовании, основными ориентирами для УЗ-поиска головки поджелудочной железы являются воротная и нижняя полая вены, для поиска тела железы – поперечные срезы верхней брыжеечной артерии и аорты, для хвоста – продольный срез селезеночной вены и ворота селезенки.

При наличии пальпаторных или ультразвуковых данных за патологические изменения в паренхиме поджелудочной железы, требующих оперативного вмешательства, ИОУЗИ производили после широкого вскрытия желудочно-ободочной связки. Таким образом, ультразвуковое сканирование на этом этапе позволяло осмотреть переднюю поверхность железы от головки до хвоста, а также оценить состояние стенок магистральных сосудов и ход главного панкреатического протока, а в большинстве наблюдений позволяло определить дальнейшие действия хирургов в плане продолжения или прекращения дальнейшей мобилизации железы. При подозрении на локализацию опухоли в ткани головки железы или в случаях не обнаружения при ИОУЗИ патологического очага выделяли двенадцатиперстную кишку вплоть до дуоденоюнального перехода вместе с головкой поджелудочной железы или выполняли полную мобилизацию железы [7].

В диагностически трудных случаях производили повторное ИОУЗИ после частичной или полной мобилизации поджелудочной железы.

Во всех случаях для улучшения визуализации образования поджелудочной железы и исключения помех прохождения УЗ-волн за счет воздуха верхний этаж брюшной полости заполнялся стерильным физиологическим раствором (объем до 2 л). Датчик устанавливают таким образом, чтобы на экране УЗ-аппарата были выявлены продольный срез селезеночной вены и поперечный срез верхней брыжеечной артерии. Затем датчик перемещали вдоль селезеночной вены от головки железы до ворот селезенки, осуществляя сканирование через водную прослойку. Для тщательного осмотра ткани железы в области крючковидного отростка головки железы датчик устанавливали на заднюю поверхность головки после ее мобилизации, выявляя воротную вену (в месте впадения в нее селезеночной вены) и область терминального отдела общего желчного протока.

Во всех случаях до мобилизации поджелудочной железы производили обзорную ультразвуковую ревизию брюшной полости – в первую очередь, для оценки резектабельности. Начинали с обзорного исследования печени. Стерильный датчик устанавливали непосредственно на паренхиму печени и производили последовательное сканирование органа посегментно с выявлением основных сосудистых и протоковых структур. Вначале датчик помещали на передне-диафрагмальную поверхность IV сегмента печени. Визуализировали воротную вену и ее ветви, оценивали паренхиму печени, которая в норме имела равномерную, мелкозернистую структуру. Одновременно изучали внутripеченочные протоки, сопровождающие ветви воротной вены, оценивали их диаметр и толщину стенок, указывающих на наличие или отсутствие признаков внутripеченочной желчной гипертензии и холангита. В ряде наблюдений использовали режим ЦДК, который позволял легко дифференцировать сосуды печени от расширенных желчных протоков. При очаговых образованиях печени, используя ЦДК, производили оценку характера кровотока как в самом образовании, так и в прилежащей паренхиме. Оценивали также взаимоотношение очагового образования с печеночными околоопухолевыми сосудами.

Далее исследовали желчный пузырь, для чего датчик устанавливали на переднедиафрагмальную поверхность IV–V сегментов печени. Исследование элементов печеночно-дуоденальной связки осуществ-

вляли как через паренхиму печени, так и прямым сканированием через водную прослойку. Все три элемента связки в норме имели вид трубчатой структуры с хорошо развитыми стенками. Печеночную артерию отличала большая толщина стенки по сравнению с воротной веной при значительно меньшем её диаметре (исследование данных структур проводили с применением режима цветового дуплексного картирования). Просвет общего желчного протока прослеживали от места впадения в него пузырного протока до большого дуоденального сосочка (БДС).

В трудных случаях при невозможности оценить состояние интрамуральной части протока и подозрении на наличие в ней опухоли производили частичную мобилизацию двенадцатиперстной кишки по Кохеру и УЗ-датчик помещали на заднюю поверхность головки поджелудочной железы. Главным при этом являлась оценка состояния ее стенок и области БДС, а также оценка ширины просвета общего желчного протока.

Для исключения опухолевого поражения поджелудочной железы всем больным с псевдотуморозным панкреатитом интраоперационно выполнялось ультразвуковое исследование регионарных и юкстарегинарных лимфоузлов. Интраоперационное ультразвуковое исследование лимфоузлов проводилось нами по схеме, основанной на классификации лимфатических панкреатических бассейнов, предложенной Японской ассоциацией панкреатологов (1993 г., 4 редакция).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 10 больных отмечались периодические боли в эпигастриальной области, 6 больных с псевдотуморозным панкреатитом предъявляли жалобы на желтуху. В анамнезе у этих пациентов было многократное стационарное лечение по поводу обострения хронического панкреатита. Остальным пациентам диагноз установлен при обследовании и лечении по поводу хронического панкреатита.

Основным методом в комплексе диагностических мероприятий, позволяющих достоверно определить характер и локализации морфологических изменений ткани поджелудочной железы, являлось ультразвуковое исследование, которое произведено всем больным. Данный метод позволил у 7 больных выявить в головке поджелудочной железы округлое гипозоногенное образование с относительно четкими контурами и умеренно неоднородной структурой. Чувствительность УЗИ составила 77,7%.

В дооперационной диагностике псевдотуморозного панкреатита, кроме УЗИ, ведущее значение имела компьютерная томография, позволившая получить наиболее полное представление о состоянии паренхимы и протоков поджелудочной железы, печени, желчных путей, парапанкреатической клетчатки, регионарных лимфоузлов, а также выявить осложнения заболевания и

изменения, связанные с предшествующими оперативными вмешательствами. Благодаря данному методу в этих 7 наблюдениях подтверждены данные, полученные при УЗИ. Кроме того, КТ выявила дополнительно 2 округлых опухолевидных образования диаметром до 3 см в головке поджелудочной железы и расширение главного панкреатического протока в 3 наблюдениях.

С целью дифференциальной диагностики рака и псевдотуморозного панкреатита определяли уровень онкомаркера СА 19-9 в крови. Во всех 10 случаях уровень онкомаркера не превышал нормы – до 37 Ед/мл.

Всем больным также выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию очагов в головке поджелудочной железы под контролем УЗИ. Во всех случаях в цитогамме обнаружены клетки железистого эпителия без признаков атипии.

В комплекс дооперационных методов исследования также входила ЭГДС, которая во всех наблюдениях выявила воспалительные изменения в области большого дуоденального сосочка (утолщение и гиперемия продольной складки), у 4 больных – признаки экстраорганных сдавления 12-перстной кишки. 4 больным с признаками механической желтухи было произведено чрескожное чреспеченочное наружное желчеотведение под УЗ-контролем. Трём пациентам выполнена РПХГ. На холангиограммах выявлялись сужение нижней трети общего желчного протока, выраженная плотность стенок протока, замедление эвакуации контрастного вещества в просвет 12-перстной кишки.

Дифференциальная диагностика псевдотуморозного панкреатита и опухолевого поражения головки поджелудочной железы представлена в таблице.

Из таблицы видно, что в большинстве случаев комплексная оценка полученных результатов исследований может позволить исключить опухолевое поражение поджелудочной железы.

В связи со стойким болевым синдромом, отсутствием эффекта от длительного медикаментозного лечения, частыми обострениями хронического панкреатита (до 6 раз за год), а также когда диагноз вызывал сомнения и в случаях нарушения проходимости двенадцатиперстной кишки или общего желчного протока при выраженном их сдавлении инфильтратом, всем 10 больным было показано оперативное лечение.

Несмотря на относительно небольшие размеры железы, изменения ее при хроническом панкреатите достигли такой степени, что резко затруднили поиск и обнаружение выявленных перед операцией патологических очагов и анатомических структур, что

вызывало необходимость использования ИОУЗИ при хронических панкреатитах. Интраоперационная ультразвуковая картина при псевдотуморозном панкреатите в целом соответствовала эхограмме, полу-

ченной до операции: в головке поджелудочной железы определялось округлой формы гипоэхогенное образование с относительно четкими контурами и умеренно неоднородной структурой (рис. 1).

Дифференциальная диагностика рака головки поджелудочной железы и хронического псевдотуморозного панкреатита

Форма заболевания (N – кол-во больных)	УЗ- и КТ изменения в паренхиме ПЖ	Контур	Уровень онкомаркера СА 19-9	ПТАБ-атипичные клетки
Рак головки ПЖ N = 10	Изолированное увеличение головки, остальные участки не изменены – у 10 больных	Неровные, нечеткие во всех 10 случаях	Повышенный в 10–15 раз у 8 больных, повышенный до 100 Ед/мл у 2 больных	Достоверно положительная – в 9 случаях; ложноотрицательная – в 1 случае
Псевдотуморозный панкреатит N = 10	Увеличение головки и уплотнение остальных частей железы – 9 Кальцинаты в паренхиме-1	Неровные, четкие во всех 10 случаях	Нормальный у 10 больных	Не выявлены – у 10 больных

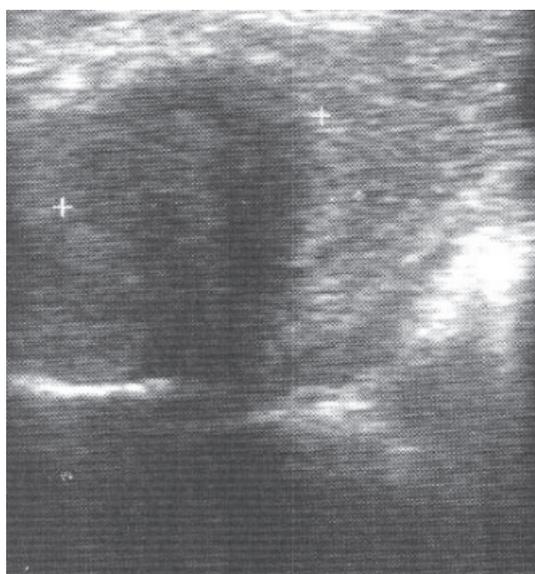


Рис. 1. Интраоперационное УЗИ: псевдотуморозный панкреатит – в проекции головки определяется округлое гипоэхогенное образование с четкими контурами

Несмотря на выполненную до операции пункционную биопсию образования, во всех случаях интраоперационно производили повторную прицельную аспирационную биопсию под контролем УЗИ в нескольких направлениях. Отсутствие во всех материалах атипичных клеток в сочетании с отсутствием каких-либо патологических изменений со стороны окружающих органов и структур позволяли исключить рак головки поджелудочной железы.

Кроме изменений в головке поджелудочной железы в 3 наблюдениях с помощью ИОУЗИ в парапанкреатической клетчатке выявлены небольшие от 5 до 20 мм оча-

ги пониженной эхогенности с гомогенной структурой и довольно четкими границами, напоминающие опухолевые. При их пункции под контролем ИОУЗИ было получено коричневого цвета вязкое содержимое; при срочном цитологическом исследовании обнаружен аморфный детрит без клеточных элементов. При рассечении указанных участков, располагавшихся поверхностно, обнаружены зоны деструкции парапанкреатической клетчатки.

Формирование продольного панкреатикоюноанастомоза было выполнено у 4 пациентов с расширенным протоком главным панкреатическим протоком (рис. 2).

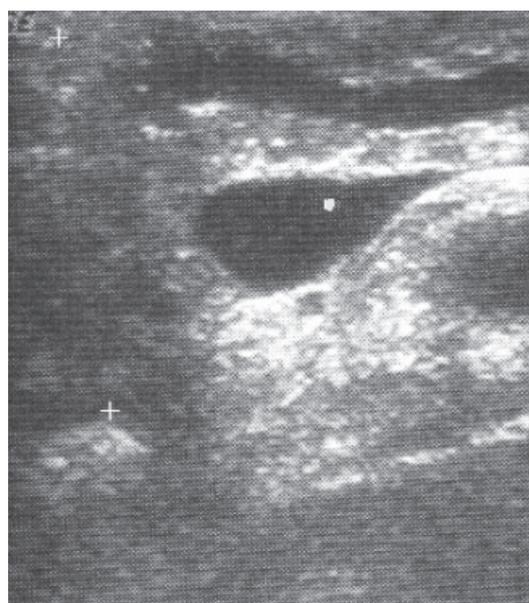


Рис. 2. Интраоперационное УЗИ: псевдотуморозный панкреатит – расширение главного панкреатического протока

При этом одновременно требовалось также наложение билиодигестивного анастомоза из-за наличия признаков сдавления общего желчного протока. 6 больным произведена панкреатодуоденальная резекция в модификации Traverso-Longmire из-за выраженного болевого синдрома, обусловленного сдавлением симпатических ганглиев увеличенной и плотной головкой поджелудочной железы и наличием признаков желчной гипертензии.

Таким образом, ИОУЗИ дало возможность подтвердить дооперационный диагноз, оценить состояние и соотношение сосудистых и протоковых структур, что сделало оперативное вмешательство менее травматичным. ИОУЗИ также выявило очаги панкреонекроза, не диагностированные на этапе предоперационного обследования.

Дифференциальный диагноз между псевдотуморозным панкреатитом и опухолевым поражением головки поджелудочной железы проводился на основании данных анамнеза, УЗИ, КТ, исследования уровня онкомаркера СА 19-9, а также пункционной биопсии образования под контролем УЗИ.

История заболевания у больных с псевдотуморозным панкреатитом отличалась наличием эпизодов острого воспаления или длительным течением хронического воспаления поджелудочной железы в отличие от опухолевого поражения, для которого более характерным было быстрое развитие симптомов заболевания. УЗИ и КТ при хроническом панкреатите выявляли диффузное изменение всех отделов железы с наличием участка пониженной плотности с относительно четкими контурами в области головки, в то время как при опухолевом поражении имелось локальное увеличение головки с типичными признаками объемного образования.

Показатели уровня СА 19-9 при псевдотуморозном панкреатите были в пределах нормы. Неоднократная пункционная биопсия с цитологическим исследованием не обнаружила атипичных клеток.

Показаниями к операции в этой группе больных являлись признаки сдавления окружающих органов и выраженный болевой синдром при неэффективности консервативной терапии. Применение ИОУЗИ в этой группе больных позволило дополнительно оценить характер поражения головки поджелудочной железы, а также установить отсутствие патологических изменений со стороны окружающих органов и структур. Во всех случаях произведена повторная пункционная биопсия головки поджелудочной железы из различных точек. С учетом комплекса дооперационных мето-

дов исследования, данных пальпаторной и ультразвуковой ревизии диагноз опухоли поджелудочной железы был исключен; выполнена продольная панкреатикоюностомия 4 больным и панкреатодуоденальная резекция – 6 больным.

Заключение

Таким образом, у больных, оперируемых по поводу псевдотуморозного панкреатита, ИОУЗИ предоставляет дополнительную информацию о состоянии паренхимы железы и окружающих органов и структур, позволяет выявить дополнительные участки деструкции и выполнить их пункцию и санацию, обеспечивает быстрое обнаружение расширенного главного панкреатического протока и вскрытие его просвета с наименьшей травмой паренхимы железы, а также позволяет окончательно исключить опухолевую природу поражения поджелудочной железы.

Список литературы

1. Виноградов В.В. Опухоли поджелудочной железы и их хирургическое лечение: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1986. – С. 90–115.
2. Кубышкин В.А., Козлов И.А., Яшина Н.И., Шевченко Т.В. Обоснование выбора способа хирургического лечения хронического панкреатита // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №3. – С. 43–49.
3. Кулезнева Ю.В. Возможности интраоперационного УЗИ в абдоминальной хирургии // Анналы хирургии. – 2001. – № 2. – С. 64–68.
4. Лучмун Д. Интраоперационное ультразвуковое исследование в хирургии поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – С. 37–47.
5. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. – М.: Видар – М, 2005. – 695 с.
6. Шалимов А.А., Копчак В.М. Диагностика и хирургическое лечение хронического панкреатита // Межд. мед. журнал. – 1998. – № 3. – С. 65–68.
7. Шевченко Ю.Л. Интраоперационное ультразвуковое исследование в частной хирургии. – М., 2006. – 240 с.
8. Benson M.D., Gandhi M.R. Ultrasound of the hepatobiliary-pancreatic system // World J Surg. – 2000. – № 24. – P. 166–70.
9. Kummerty F., Mangold G. Notre experience du traitement chirurgical des pancreatites chroniques // Chirurgie. – 2005. – Vol. 2 (9). – P. 729–734.
10. Makuuchi M., Torzilli G., Machi J. History of intraoperative ultrasound // Ultrasound Med Biol. – 2005. – Vol. 24(9). – P. 1229–1242.

Рецензенты:

Авакимян В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «КубГМУ Минздравсоцразвития России», г. Краснодар;

Лищенко А.Н., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реанимации ГОУ ВПО «КубГМУ Минздравсоцразвития России», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 616.36-089.844

ТЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА В ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ БЛИЖНЕГО И ДАЛЬНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА

Бондаревский И.Я., Астахова Л.В.

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», Челябинск,
e-mail: kanc@chelsma.ru

Сроки становления и выраженность воспалительных и репаративно-пролиферативных процессов в лазерных ранах, выполненных лазерным излучением инфракрасного диапазона, не зависят от конкретных значений длины волны. Глубина повреждения ткани печени высокоинтенсивным лазерным излучением инфракрасного диапазона достоверно меньше, чем при аргонплазменной и высокочастотной электрокоагуляции. Ранняя пролиферативная фаза в лазерных ранах завершается формированием нежного рубца к 15 суткам после операции. Оптимальное сочетание режущих и коагулирующих свойств характерно для источников лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона. Это необходимо учитывать при планировании операций на печени.

Ключевые слова: лазер, печень, воспаление

WOUND PROCESS CURRENT IN THE LIVER AFTER NEAR AND FAR INFRARED RANGE HIGHINTENSIVE LASER RADIATION USING

Bondarevsky I.Y., Astahova L.V.

Medical state academy of Chelyabinsk, Chelyabinsk, e-mail: kanc@chelsma.ru

Dates of establishment and the severity of inflammatory and reparative-proliferative processes in the laser wounds made by a laser infrared radiation do not depend on the specific wavelengths. Depth of damage of a tissue of a liver it is authentic less than at argon plasmatic and high-pitched electro coagulation. The early proliferative phase, comes to the end with formation of gentle cicatrix by 15 days after operation. The optimum combination of cutting and coagulating properties is characteristic for sources of laser radiation of a near infrared range. It is necessary for considering at planning of operations on a liver.

Keywords: laser, hepar, inflammatory

Диссекция паренхимы печени водоструйным или ультразвуковым диссектором [5, 9], использование аргонусиленной коагуляции [10] сокращают интраоперационную кровопотерю при резекциях в 5 и более раз, но показатели послеоперационных билиарных и гнойных осложнений по-прежнему остаются на уровне 5–16% [6, 8].

Пути уменьшения осложнений заключаются в совершенствовании технических средств для обеспечения гемостаза [3, 7, 9]. Но особенности строения паренхимы печени, активное кровоснабжение и развитая сеть из крупных сосудов предъявляют к методикам диссекции и коагуляции особые требования [2, 4, 9, 10].

Эффективное использование высокоинтенсивных лазеров при операциях на печени отмечают в своих исследованиях [3, 6]. В то же время [7, 9] высказываются сдержанно по этому вопросу. Это свидетельствует об актуальности и недостаточной изученности данной проблемы.

Цель: изучить особенности течения раневого процесса в печени при действии высокоинтенсивного лазерного излучения разного диапазона.

Материал и методы исследования

Проведено 70 экспериментальных операций и 240 опытов на 22 беспородных собаках и 30 лабора-

торных кроликах. Животные содержались в условиях обычного режима вивария на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. Операционное вмешательство осуществлялось в условиях экспериментальной операционной, с полным соблюдением правил асептики и антисептики, под общим обезболиванием (рометар 2% 2,0 мл + пофол 2,0), или эфирным наркозом. Выведение из эксперимента осуществлялось путём передозировки эфира или путём внутрисердечного введения 7,5% раствора хлористого калия. Использовались: углекислотный лазер «Ланцет 2», Россия (длина волны 10600 нм), Nd:YAG лазер «Радуга 1», Россия (длина волны 1064 нм), диодный лазер «Sharplan 6020», Израиль (длина волны 805 нм).

При операциях на беспородных собаках производилась резекция стандартного по величине и локализации участка доли печени и гемостаз одним из лазеров. В 90 опытах, в течение первых 300 с осуществлялся динамический контроль температуры окружающей ткани печени в пяти точках, равноудаленных от очага воздействия на 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 см и непосредственно под очагом [2]. В качестве материала сравнения выполнялась аналогичная резекция хирургическим скальпелем с прошиванием и низкочастотная электрокоагуляция раневой поверхности печени.

После проведенных опытов животные выводились из эксперимента в сроки от 1 до 60 сут. Гистологическому исследованию подвергались срезы печени непосредственно из очага воздействия и из близлежащих интактных долей. Гистологическое изучение препаратов очага воздействия и перифокальной зоны печени выполнялось на микроскопе «Leica DMRXA» (Германия, «LEICA»). Парафиновые срезы толщи-

ной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином для обзорной микроскопии, основным фуксином по Вейгерту на эластические волокна соединительной ткани, пикрофуксином по методу ван-Гизон на коллагеновые волокна, реактивами Шиффа и Хейла для определения соотношения кислых и нейтральных гликозаминогликанов межклеточного вещества соединительной ткани. Морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы анализа изображений ImageScore (Германия).

Проверка статистической значимости полученных показателей выполнялась с использованием программы «BIOSTAT», при помощи критериев Даннета (модификация критерия Ньюмена–Кейлса для сравнения нескольких групп с одной) и Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия с вероятностью нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При термометрии во время лазерной коагуляции, независимо от типа используемого лазера, зафиксировано повышение поверхностной температуры на расстоянии 10 мм от границы очага воздействия только на мощности 20 Вт. Максимальное значение повышения температуры на 1,3 °С от исходного уровня отмечено при применении диодного лазера. Изменения температуры при использовании Nd:YAG лазера не превышали 1,2 °С и не имели статистически значимых отличий ($p = 0,088$) в сравнении с действием диодного лазера. Повышение температуры ткани печени при использовании углекислотного лазера было достоверно меньше и не превышало 0,9 °С.

В этой же зоне происходили морфологические изменения, которые были однотипны и не зависели от источника лазерного излучения. Максимальную протяжённость очаг лазерного воздействия приобретал к концу 3 суток после операции ($760,01 \pm 55,48$ мкм) и имел очень чёткие границы с неповрежденной паренхимой. Микроскопически резецированный участок печени представлял собой очаг некроза полосчатой формы, на поверхности которого определялись наложения полигональных частиц желтовато-коричневого окрашивания. Самые поверхностные слои зоны резекции на глубину $103,22 \pm 4,84$ мкм состояли из множества мелких пустот и полостей, образованных вытянутыми дисконкомплексированными клетками печеночной паренхимы. Глубже располагался слой оптически уплотненной ткани, интенсивно воспринимающей как ядерные, так и цитоплазматические красители. Сосуды здесь были заполнены рыхло лежащими четко контурируемыми эритроцитами и минимальным количеством равномерно распределенных клеток белой крови на их фоне. На глубине $77,46 \pm 3,88$ мкм от предыдущей зоны отмечалось изменение

формы ядер клеток адвентиции сосудов, которые были вытянуты и переориентированы перпендикулярно поверхности органа. В более глубоких слоях ($579,33 \pm 44,03$ мкм от предыдущей зоны) некротизированная ткань плохо воспринимала цитоплазматические и ядерные красители, гепатоциты полностью утрачивали ядра, «тени ядер» удавалось определить лишь в стенках сосудов среднего и крупного калибра либо в стенках порталных трактов.

К концу 14 суток у животных опытной группы, по сравнению с предыдущими сроками исследования, в зоне резекции сохранялся очаг некроза паренхимы, линейные размеры его существенно уменьшались по отношению к 3, 5 и 7-м суткам наблюдения ($467,91 \pm 21,89$ мкм). На границе с неизменной тканью определялся узкий вал мелкой грануляционной ткани, богатой клеточными элементами, новообразованными коллагеновыми и эластическими волокнами и полнокровными сосудами. Соотношение кислых и нейтральных гликозаминогликанов основного вещества грануляционной ткани было $54,5 \pm 3,82$ и $45,5 \pm 3,09$ % соответственно.

К двадцать первым суткам участок лазерного воздействия приобретал вид сформированного соединительно-тканного рубца, который к шестидесятым суткам уменьшался в размерах в связи с редукцией сосудов и убылью числа клеток по отношению к коллагеновому матриксу.

В обеих контрольных группах микроскопические изменения в зоне резекции паренхимы печени были однотипны. Очаг некроза после резекции не имел такого четкого отграничения от неповрежденной паренхимы печени, как у животных опытной группы. Нейтрофильные лейкоциты мигрировали по перикапиллярным пространствам, формируя довольно широкий перифокальный лейкоцитарный вал с тенденцией к распространению в глубь печеночной паренхимы. Через 14 суток очаг некроза паренхимы печени почти полностью замещался незрелой грануляционной тканью. В клеточном составе преобладали юные фибробласты и макрофаги, определялись небольшие очаги нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации. Соединительно-тканная основа была представлена толстыми, малоизвитыми коллагеновыми волокнами, в основном веществе преобладали кислые гликозаминогликаны ($77,3 \pm 5,33$ %). Эластические волокна на этом сроке наблюдения не выявлялись. К 60-м суткам в новообразованной рубцовой ткани происходили процессы резорбции коллагеновых волокон и редукции новообразованных сосудов и клеток, но сформированный рубец был бо-

лее грубым по сравнению с рубцами после лазерных резекций.

Выполнение резекции печени без применения аргонплазменного коагулятора в настоящее время принято считать опасным мероприятием. В проведенном ранее исследовании [1] были получены данные о

величине повреждения паренхимы печени при действии некоторых средств коагуляции. При сравнении глубины повреждения паренхимы после лазерного воздействия с данными [1] очевидно, что глубина тепловой альтерации ткани печени в наших опытах меньше (таблица).

Повреждение паренхимы печени при воздействии различных видов энергии

	Диодный лазер «Sharplan 6020», 805 нм. $n = 240$ (1)	Аргонплазменный коагулятор Erbe-APC-300. $n = 196$ (2)	Электрокоагулятор Erbe. $n = 231$ (3)	p
Некроз	103,22 ± 4,84	164,36 ± 6,21	242,16 ± 6,91	$P_{1-2} = 0,041$ $P_{1-3} = 0,032$
Некробиоз	77,46 ± 3,88	94,87 ± 2,43	109,24 ± 5,81	$P_{1-2} = 0,044$ $P_{1-3} = 0,029$

Примечание: n – количество опытов, p – значение критерия Даннета.

При этом за счёт стимулирующего действия лазерного излучения активизируются биохимические реакции [3]. Кроме этого уменьшение микробной обсеменённости лазерных ран ниже критического уровня, обуславливает благоприятное протекание раневого процесса.

Сравнивая между собой результаты применения, ВИЛИ ближнего (Nd:YAG, диодный лазер) и дальнего (углекислотный лазер) инфракрасного диапазона при операциях на печени, следует отметить, что морфогенез репаративных процессов после их действия не имеет существенных отличий. При этом наиболее приемлемым, на наш взгляд, является использование лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона, при котором удаётся достичь оптимального сочетания коагулирующих и режущих свойств.

После резекции скальпелем и низкочастотной электрокоагуляции в очагах воздействия на протяжении пяти-семи суток происходит массивная лейкоцитарная инфильтрация, не имеющая чёткого отграничения от интактной паренхимы. Пролиферативные процессы начинаются только к седьмым-десятым суткам и приводят к формированию грубых рубцов с очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией и небольшим количеством новообразованных сосудов.

Выводы

В результате эксперимента установлено, что максимальное значение температуры не превышает 39 °С и наблюдается при

использовании диодного лазера (длина волны 805 нм). Изменения температуры ткани печени при действии высокоинтенсивного лазерного излучения на мощностях 20 Вт, происходят на расстоянии не более 10 мм от очага воздействия. Морфологические изменения в ткани печени после лазерной резекции с использованием излучения ближнего или дальнего инфракрасного диапазона протекают однотипно как по количественным, так и по временным характеристикам развития и течения процессов воспаления и репарации.

Зона термического повреждения паренхимы печени при лазерной резекции не превышает 200 мкм, что достоверно меньше, чем при использовании высокочастотной электрокоагуляции и коагуляции в среде аргона. Экссудативные изменения после действия лазерного излучения наблюдаются в период с первых по третьи сутки после операции. Раневой процесс протекает с явным преобладанием пролиферативных реакций, что приводит к формированию тонкого эластичного рубца к 15 суткам после операции.

Заключение: Таким образом, глубина повреждения и морфологические изменения выгодно отличают высокоинтенсивное лазерное излучение от аргонплазменной и электрокоагуляции при операциях на печени. При этом наиболее подходящими следует считать лазерные установки ближнего инфракрасного диапазона, поскольку они обладают оптимальным сочетанием режущих и коагулирующих свойств лазерного излучения.

Список литературы

1. Васильев П.В. Гемо- и билистаз при резекциях печени // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 6(46). – С. 27–30.
2. Гусельников В.Н. Термопарно-компьютерный комплекс измерения температурных полей в биологических тканях при лазерной хирургии // Сборник работ Челябинского государственного института лазерной хирургии. – Челябинск. – 1998. – С. 128–132.
3. Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. СПб.: СпецЛит, 2000. – 174 с.
4. Северцев А.Н. Использование некоторых физических методов для достижения гемостаза на поверхности печени после её резекции // Клинический вестник. – 1997. – № 3. – С. 26–29.
5. Чардаров Н.К. Билиарные осложнения после резекций печени // Хирургия. – 2010. – № 8. – С. 61–68.
6. Юшкин А.С. Физические способы диссекции и коагуляции в хирургии // Хирургия. – 2003. – № 1. – С. 48–53.
6. Frilling A. Effectiveness of a new carrier-bound fibrin sealant versus argon beamer as haemostatic agent during liver resection a randomized prospective trial / A. Frilling, G.A. Stavrou, H.J. Mischinger et al. // Langenbecks Arch. Surg. – 2005. – № 390. – P. 114–120.

7. Mecke H. Wight of thermal damage after using the YAG contact laser for cutting biological tissue: animal experimental investigation / H. Mecke, M. Schunck, S. Schnaidt // Res. Exp. Med. – 1991. – №191(1). – P. 37–45.

8. Muller M.K. Techniques of vascular control and protective strategies for parenchymal transaction / M.K. Muller, H. Petrowsky, P.A. Clavien // World Scientific Publishing. – 2008. – Singapore. – P. 507–528.

9. Schuppan D. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis / D. Schuppan, M. Ruehl, R. Somasundaram et al. // Semin. Liver Dis. – 2001. – Vol. 21(3). – P. 351–372.

Рецензенты:

Привалов В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии Челябинской государственной медицинской академии Росздрава, г. Челябинск;

Андреевских И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней и анестезиологии Челябинской государственной медицинской академии Росздрава, г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 06.06.2011.

УДК 617.711-002.1-022

СПОСОБНОСТЬ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ГАСИТЬ АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ОСТРУЮ ФАЗУ АДЕНОВИРУСНОГО КЕРАТОКОНЬЮНКТИВИТА

Быкова Е.В., Сторожук Л.А., Хвостова Т.С.

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар,
e-mail: corpus@ksma.ru

Описан люминол-хемилуминесцентный (л-ХЛ) метод определения способности слезной жидкости (СЖ) гасить активные формы кислорода (АФК), который использован при изучении этого свойства в СЖ у здоровых людей (контроль) и страдающих аденовирусным кератоконъюнктивитом (АВКК). Установлено, что у больных в острую фазу АВКК свойство СЖ гасить АФК (антирадикальной защиты) увеличивается более чем в два раза (+127%), которое отмечено на фоне повышенного слезотечения.

Ключевые слова: слезная жидкость, люминол-хемилуминесценция, активные формы кислорода, аденовирусный кератоконъюнктивит

THE ABILITY OF LACHRYMAL FLUID TO REDUCE THE ACTIVE FORMS OF OXYGEN IN THE ACUTE PHASE OF ADENOVIRAL KERATOCONJUNCTIVITIS

Bykova E.V., Storozhuk L.A., Khvostova T.S.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University»
of Ministry of Public Health and Social Development of Russian Federation,
Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

The work depicts the luminol-chemiluminescent (L-CHL) method of estimation the ability of lachrymal fluid (LF) to reduce the active forms of oxygen (AFO) that was used in the analysis of this LF property among healthy people (control) and those who suffered from adenoviral keratoconjunctivitis (AVCC). It was found that the ability of LF to reduce AFO of those who suffered from AVCC increased more than two-fold (+127%) and it was observed on the background of epiphora (increased lacrimation).

Keywords: lacrymal fluid, luminol-chemiluminescence, active forms of oxygen, adenoviral keratoconjunctivitis

В офтальмологической практике для определения степени тяжести заболевания органов зрения и эффективности их терапии часто прибегают к различным биохимическим методам исследования слезной жидкости (СЖ). Среди них видное место занимает определение её способности гасить агрессивные формы кислорода (АФК) такие, как O_2 , O_2^- , $-OH$ и H_2O_2 , избыточно образующиеся при воспалительных заболеваниях, например, при аденовирусном кератоконъюнктивите (АВКК), офтальмогерпесе и др. Для этих целей используется люминол-хемилуминесценция в буферном растворе, индуцированная H_2O_2 , которая гасится компонентами антирадикальной защиты (АРЗ) биологической жидкости (белками, мочевой кислотой, билирубином и другими соединениями органической природы [1, 2, 4].

Для люминол-хемилуминесцентного (л-ХЛ) метода определения способности СЖ гасить АФК используется люминистор – ЛТ-01 при $\lambda = 335$ нм (Ростовского НИИ экспериментальной биологии), электронное устройство которого рассчитано на 10 условных единиц.

В настоящее время не существует унифицированного метода для определения способности гасить активные формы кислорода (ГАФК) в биологических жидкостях. Обычно л-ХЛ биологической жидкости

определяют в Трис-НС1 буфере, которую индуцируют раствором H_2O_2 . Объемы буферного раствора (содержащего люминол) и H_2O_2 подобраны таким образом, чтобы при их соединении максимальная вспышка л-ХЛ равнялась $10,0 \pm 0,2$ усл. ед., которая принимается за 100%. Поскольку этот тест является ценным показателем остроты заболевания и его ремиссии, на примере СЖ мы подробно описываем этот метод [3].

Материалы и метод исследования

В качестве объекта исследования служила слезная жидкость (СЖ), полученная у 15 здоровых взрослых людей обоего пола (контроль) и у 25 больных в острый период аденовирусного кератоконъюнктивита. СЖ собирали при помощи специальной пипетки со съемными наконечниками в полиэтиленовые эпиндорфы (на 2 мл), которую сразу же подвергали исследованию, а если не удавалось сделать анализ в день взятия пробы, то её хранили в замороженном виде в холодильнике при $T = 20$ °С.

Реактивы

1. Приготовление Трис-НС1 буфера рН 6,8, 0,1 М. Трис(гидроксиэтил) аминометан ($C_4H_{11}O_3N$) 6,06 г растворяют в 450 мл дистиллированной H_2O , добавляют 4,6 мл концентрированной НС1, подгоняют рН до 6,8 и доводят объем раствора до 500 мл. Если используется $C_4H_{11}O_3NHCl$, то берут 7,85 г /0,5 л H_2O .

2. Приготовление раствора люминола. Люминола 4,5 мг растворяют в 10 мл Трис-НС1 буфера с рН 6,8 в пробирке, помещенной в водяную баню при T 70–80 °С.

3. Приготовление 0,35 М раствора H_2O_2 . Пергидроля 4,2 мл растворяют H_2O в колбе на 100 мл и доводят до метки.

4. Приготовление рабочего раствора люминол-буферной смеси. 2 мл раствора люминола (по п. 2) растворяют в 100 мл буфера (по п. 1).

Ход анализа

1) в пробирку вносят 2,9 мл люминол-буферной смеси (по п.4);

2) туда же вносят 10 мкл слезной жидкости;

3) прогревают в водяном термостате 8 мин при $-35-37^{\circ}C$;

4) реакционную смесь переносят из пробирки в кювету (с толщиной слоя жидкости 10 мм);

5) кювету ставят в гнездо ЛТ-01;

6) через инжектор в кювету вносят 0,5 мл раствора H_2O_2 (по п. 3);

7) записывают результаты, высвечиваемые на табло прибора;

8) рассчитывают % гашения и количество единиц гасящих факторов.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку СЖ можно получить ограниченное количество (не более 0,1–0,3 мл) и она обладает очень высокой активностью ГАФК, то мы её разводили в Трис-НС1 буфере с рН 6,8 (1:10), а в опыт вносили со 100 мкл раствора СЖ или 10 мкл натуральной СЖ.

После введения такого количества СЖ в люминол-буферный раствор и прогревания в термостате удалось установить, что в СЖ лиц контрольной группы не погашенных активных (агрессивных) форм кислорода было от 3,68 до 8,9 (в среднем $6,12 \pm 0,48$) усл. ед., по сравнению с холостой пробой ($10,02 \pm 0,05$ ед.), принимавшейся за 100%. В то время, как у больных в острый период аденовирусного кератоконъюнктивита эти показатели в СЖ колебались от 0,58,5 до 2,59 (в среднем было $1,18 \pm 0,12$) усл. ед. Для расчета активности показателя в единицах компонентов антирадикальной защиты (АРЗ) слезной жидкости, способных гасить л-ЛХ в описанных условиях, пользуются формулой:

$$X = (K - O) \cdot 100 \text{ усл. ед./мл,}$$

где X – АРЗ СЖ по способности гасить л-ЛХ; K – контроль (по холостой пробе = 10,0); O – опыт (количество усл.ед. непогашенной л-ЛХ); 100 – коэффициент пересчета усл. ед на 1 мл СЖ.

В качестве примера приводим расчеты антирадикальной защиты (количество погашенных усл.ед./мл) слезной жидкости X_1 – здоровых людей (контроль), и X_2 – больных в острую фазу АВКК.

$$X_1 = (10,0 - 6,12) \cdot 100 = 388 \text{ ед./мл (100\%);}$$

$$X_2 = (10,0 - 1,18) \cdot 100 = 882 \text{ ед./мл (227\%).}$$

Для сравнения данные X_1 мы взяли за 100%. Из этих расчетов видно, что у больных в острую фазу АВКК активность антирадикальной защиты СЖ увеличивается более чем в два раза (+127%). Кроме того, необходимо учесть, что если настоящее заболевание в острую фазу сопровождается повышенным слезотечением, то образование факторов АРЗ следует увеличить еще в несколько раз.

Итак, в связи с этим следует отметить, что аденовирус, поднимаясь из носоглотки по слезовыводящим путям вверх и вовлекая в патологический процесс слизистые оболочки мягких тканей глаза, индуцирует биосинтез факторов антирадикальной защиты СЖ, которые направлены на снижение количества избыточно образующихся агрессивных форм кислорода. Хотя активные формы кислорода также являются факторами защиты организма.

Список литературы

1. Биохимические методы исследования слезной жидкости при вирусном кератоконъюнктивите / Е.В. Быкова, Е.Е. Соголовская, Т.С. Хвостова, Л.А. Сторожук // Актуальные проблемы офтальмологии: Всероссийская науч. конф. молодых ученых: Сборник научных работ. – М., 2010. – С. 43–45.
2. Сторожук П.Г. Цыганков А.И. Состояние системы антирадикальной защиты крови у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы в до- и после операционном периодах // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №5. – С. 213–215.
3. Хемилюминисценция и нитраты ротовой жидкости при использовании конструкций, корректирующих прикус зубов / П.Г. Сторожук, В.А. Артамонов, М.В. Артамонов, И.А. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – №5. – С. 237–239.
4. Состояние антиоксидантной системы крови у женщин в до- и послеродовом периодах и при кесаревом сечении / П.Г. Сторожук, Б.Г. Ермошенко, И.М. Быков, А.П. Сторожук, А.И. Лузум // Intern. J. on Immunorehabilitation. – 2002. – Том. 4, № 2. – С. 234–240.

Рецензенты:

Голубцов В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;

Каде А.Х., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 616.33/34-002.44-089

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ**Зайцев О.В., Натальский А.А.***ГОУ ВПО «РязГМУ Минздравоохранения России», Рязань, e-mail: lukjanovami@mail.ru*

Изучена распространенность осложнений язвенной болезни: кровотечений, перфораций и пилородуоденальных стенозов. В исследование включены 1779 пациентов, находившихся на стационарном лечении в период 1995–2009 гг. Произошло снижение частоты всех осложнений язвенной болезни. Увеличились средний возраст больных с осложненной язвой и доля пациентов женского пола.

Ключевые слова: осложненная язвенная болезнь, возрастно-половая характеристика**UP-TO-DATE TRENDS IN THE MORBIDITY OF THE COMPLICATED PEPTIC ULCER DISEASE****Zaitsev O.V., Natalsky A.A.***Ryazan State Medical University, Ryazan, e-mail: lukjanovami@mail.ru*

The epidemiology of complications of a peptic ulcer is studied: bleedings, perforations and pyloroduodenal stenoses. 1799 patients are included in research who were on hospitalisation in 1995-2009. The frequency of all the complications has declined. Middle age of patients with the complicated ulcer enlarged. The percentage of males declined.

Keywords: the complicated peptic ulcer, the sex-age characteristic

В литературных данных нет единства мнений по поводу тенденций заболеваемости осложненной язвенной болезнью. Ряд авторов сообщают о снижении частоты язвенных кровотечений и перфораций за последние 20–30 лет [4, 8, 14]. Другие считают, что изменений в заболеваемости осложненной язвенной болезнью практически не произошло [5, 6, 11, 12]. Во многих работах, наоборот, показан рост числа, как язвенных кровотечений, так и перфораций [1, 2, 3, 7, 9, 10, 13]. Противоречивость литературных данных делает необходимым проведение дальнейших исследований эпидемиологии осложненной язвенной болезни.

Цель работы. Изучение изменений в заболеваемости язвенным кровотечением, перфоративной язвой и язвенным пилородуоденальным стенозом за последние 15 лет.

Материал и методы исследования

В клинике госпитальной хирургии РязГМУ им. акад. И.П. Павлова за период 1995–2009 гг. на стационарном лечении находилось 1779 пациентов с осложненной язвенной болезнью. Мужчин было 1456 (80,9%), женщин – 323 (19,1%). Возраст пациентов варьировался от 17 до 92 лет, средний возраст для мужчин и женщин соответственно составил $43,5 \pm 7,1$ и $51,9 \pm 5,0$ лет. Все пациенты были распределены по возрасту в соответствии с классификацией, рекомендованной на 7-й конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии, биохимии (Москва, 1965).

В экстренном порядке госпитализировано подавляющее большинство пациентов – 1685 (93,7%) больных, в плановом – 114 (6,3%) больных. Показаниями для экстренной госпитализации явились: перфорация язвы – у 1123 (62,4%), язвенное кровотечение – у 396 (22,0%), стеноз выходного отдела – у 280 (15,6%).

При статистической обработке проводилось определение средней и стандартного отклонения. Достоверность различия признаков определялась при помощи критерия Стьюдента. Анализ трендов проводился в программе MS Excel 2007 методом скользящей средней.

Результаты исследования и их обсуждение

Общее количество осложнений язвенной болезни в г. Рязани за период 1995–2009 гг. имеет тенденцию к снижению. В абсолютных числах, сравнивая 1995 и 2009 годы, таких осложнений, как кровотечения, прободения и стенозы выходного отдела желудка, стало меньше на треть – на 33,4% (рис. 1). С 1995 по 2000 год включительно отмечалось постепенное нарастание частоты осложненной язвенной болезни. Затем, в 2001–2004 годах наблюдалось резкое снижение показателя – до 174 наблюдений. В дальнейшем количество зарегистрированных пациентов с осложненной язвой имело некоторую тенденцию к повышению и стабилизировалось на уровне 230–270 случаев в год. Вероятно, значительное снижение количества осложнений к 2004 году связано со стабилизацией социально-экономической ситуации в стране.

Динамика частоты язвенных желудочно-кишечных кровотечений повторяет общие закономерности частоты осложнений язвенной болезни. Со стабильно высоких показателей заболеваемости вплоть до 2000 года резкое снижение к 2004 году до 113 случаев, затем – умеренная тенденция к повышению частоты желудочно-ки-

печных кровотечений до 167 наблюдений в 2009 году. Сравнивая 1995 и 2009 годы, можно видеть, что количество случаев этого осложнения уменьшилось на 25,1%.

Существенные изменения претерпела оперативная активность при язвенных кровотечениях (рис. 2). В конце 90-х годов прошлого века она колебалась от 14 до 23%. С 2001 года оперативная активность начинает снижаться и в 2009 году составляет лишь

6,6% (снижение в 3,5 раза по сравнению с 1995 годом). Снижение оперативной активности при язвенных кровотечениях связано с внедрением в клиническую практику миниинвазивных технологий и, в первую очередь, методов эндоскопического гемостаза. Интересно, что снижение оперативной активности практически не повлияло на общую летальность при кровотечениях язвенной этиологии.

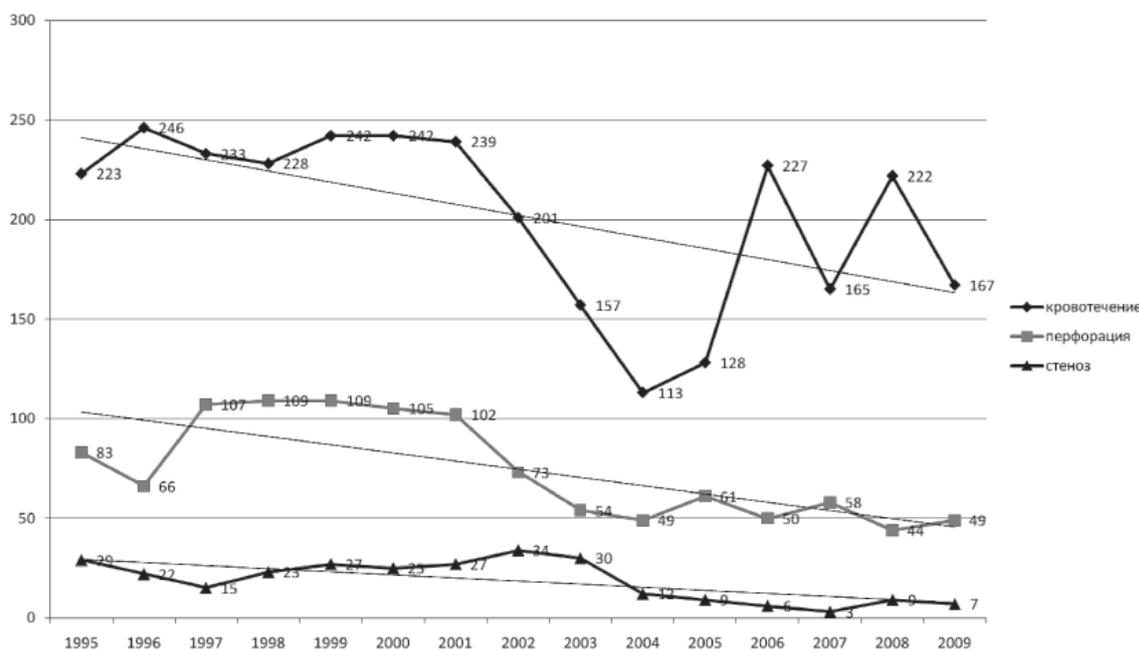


Рис. 1. Изменение частоты осложнений язвенной болезни в 1995–2009 гг.

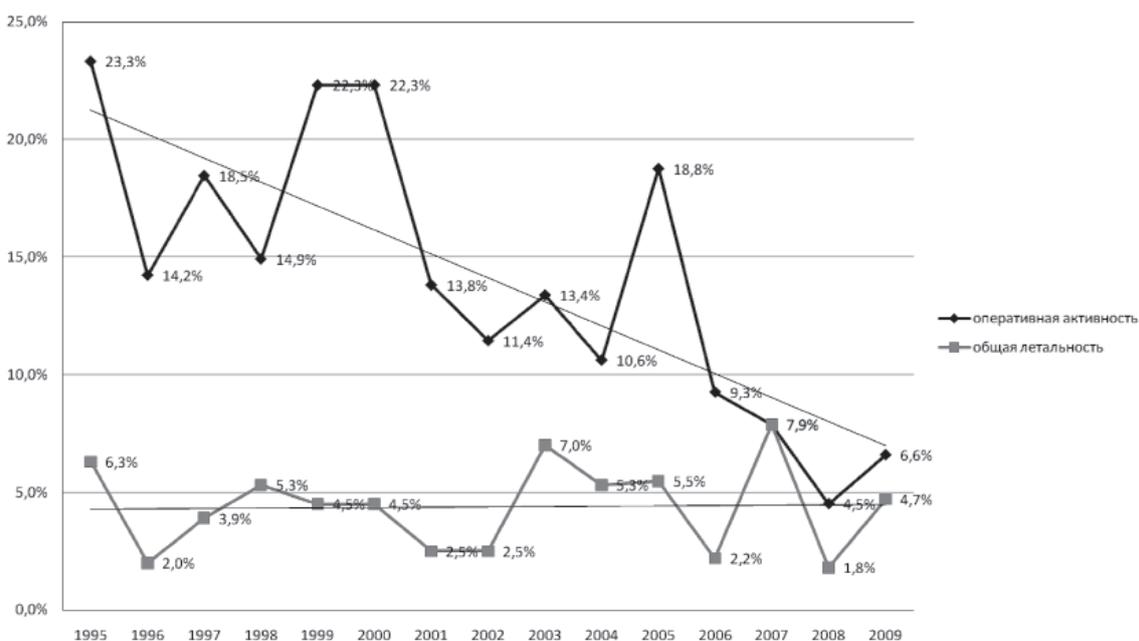


Рис. 2. Изменение оперативной активности и летальности при язвенных кровотечениях

Проведен анализ процентного соотношения полового состава пациентов с язвенным кровотечением за каждый год периода наблюдения (рис. 3). Доля пациентов женского пола колебалась от 16,2% (1998 г.) до 32,1% (2007 г.). Отмечается по-

степенное нарастание доли женщин среди пациентов, но это увеличение происходит, главным образом, не за счет увеличения числа женщин с язвенным кровотечением, а за счет уменьшения числа пациентов мужского пола.

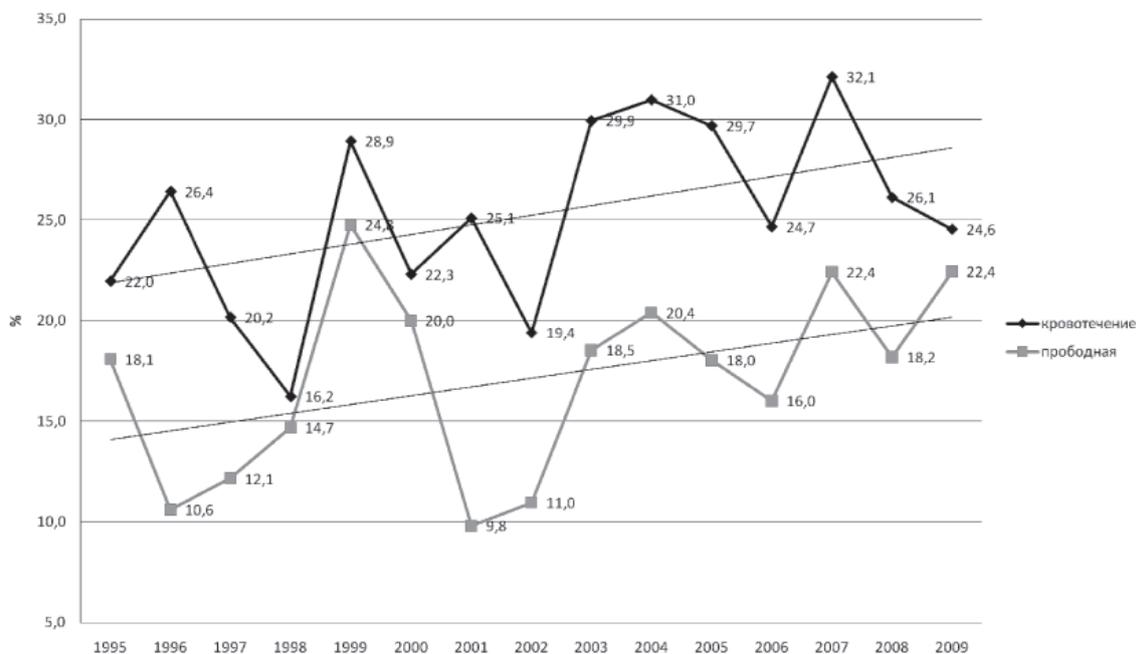


Рис. 3. Процентная доля женщин среди пациентов с прободной язвой и язвенным кровотечением

Количество зарегистрированных случаев перфоративной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки достигало максимума в 1999–2001 годах – 239–242 наблюдения ежегодно (см. рис. 1). После значительного снижения количество пациентов с перфоративной язвой в 2005–2009 годах стабилизировалось на уровне 44–61 случаев в год. Сопоставляя 1995 и 2009 годы, можно сделать вывод, что заболеваемость перфоративной язвой претерпела значительно более выраженное снижение по сравнению с аналогичным показателем для желудочно-кишечных кровотечений. Заболеваемость язвенным стенозом имела тенденцию к умеренному росту, пик ее пришелся на 2002–2003 годы. Затем наблюдалось резкое снижение вплоть до настоящего времени. Последние годы (2007–2009) количество ежегодно регистрируемых случаев язвенного стеноза не превышает десяти. Сравнивая 1995 и 2009 годы, количество случаев этого осложнения уменьшилось на 75,9%.

Проведен анализ процентного соотношения полового состава пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки за каждый год периода наблюдения (см. рис. 3). Доля пациентов женского пола колебалась от 9,8% (2001 г.) до 24,8% (1999 г.). Можно отметить тенден-

цию к постепенному нарастанию относительного числа женщин среди пациентов с прободной язвой.

Выводы

За пятнадцатилетний период (1995–2009 гг.) произошло снижение общего количества осложнений язвенной болезни. В наибольшей степени произошло уменьшение заболеваемости язвенным пилородуоденальным стенозом, в меньшей – перфоративной язвой. Наименее выраженная тенденция к снижению отмечена для кровоточащей язвы. Значительно уменьшилась оперативная активность при язвенных кровотечениях, что практически не повлияло на уровень летальности при этой патологии. Произошли существенные гендерные изменения в составе больных с осложненной язвенной болезнью: увеличилась доля пациентов женского пола.

Список литературы

1. Булгаков Г.А. Хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 2002. – № 11. – С. 24–26.
2. Назаров В.Е. Индивидуализация комплексного лечения хирургических осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2002. – 42 с.

3. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Л. Хирургическое лечение прободных и кровоточащих гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2003. – №3. – С. 43–49.
4. Bardhan K.D., Williamson M., Royston C., Lyon C. Admission rates for peptic ulcer in the Trent region, UK, 1972–2000. Changing pattern, a changing disease? // Dig. Liver Dis. – 2004. – Vol. 36. – P. 577–588.
5. Bobrzynski A., Beben P., Budzynski A. et al. Incidence of complications of peptic ulcers in patients with *Helicobacter pylori* (Hp) infection and/or NSAID use in the era of Hp eradication // Med. Sc. Monit. – 2002. – №8. – P. 554–557.
6. Canoy D.S., Hart A.R., Todd C.J. Epidemiology of duodenal ulcer perforation: a study on hospital admissions in Norfolk, United Kingdom // Dig. Liver Dis. – 2002. – Vol. 34, №5. – P. 322–327.
7. Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 945–953.
8. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic Review of the Epidemiology of Complicated Peptic Ulcer Disease: Incidence, Recurrence, Risk Factors and Mortality // Digestion. – 2011. – Vol. 84, №2. – P. 102–113.
9. Ohmann C., Imhof M., Ruppert C. et al. Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol.40, №8. – С. 914–920.
10. Post P.N., Kuipers E.J., Meijer G.A. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nationwide study in The Netherlands // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23(11). – P. 1587–1593.
11. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24, №3. – P. 277–283.
12. Thomopoulos K.C., Vagenas K.A., Vagianos C.E. et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during the last 15 years // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 16. – P. 177–182.
13. Towfigh S., Chandler C., Hines O.J., McFadden D.W. Outcomes from peptic ulcer surgery have not benefited from advances in medical therapy // Am. Surg. – 2002. – Vol. 68, № 4. – P. 385.
14. van Leerdam M.E., Vreeburg E.M., Rauws E.A. et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000 // Am. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – P. 1494–1499.

Рецензенты:

Тарасенко С.В., д.м.н., главный врач МУЗ ГК БСМП, г. Рязань;

Юдин В.А., д.м.н., профессор, зам. главного врача ГУЗ «Рязанская ОКБ по внедрению новых медицинских технологий», г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 18.06.2011.

УДК 616.155.392.2-036.12-085.277.3: 616.9-06

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ АЛЕМТУЗУМАБОМ**Зотина Е.Н., Малых О.В., Загоскина Т.П.***ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров,
e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru*

В работе представлены частота и структура инфекционных осложнений у 35 больных хроническим лимфолейкозом, получавших лечение алемтузумабом в монорежиме или в сочетании с флударабином. Установлено, что инфекционные осложнения в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами на фоне сопутствующей противовирусной и антибактериальной профилактики отмечались у 49% пациентов, в том числе тяжелые инфекции – в 6% случаев. Реактивация цитомегаловирусной инфекции выявлялась у 29% больных хроническим лимфолейкозом, из них у большинства – асимптоматическая. Дана характеристика спектра микроорганизмов у изучаемой когорты больных. В мазках из зева выявлено преобладание грамположительной флоры, частота колонизации которой достоверно не изменялась в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, моноклональные анти-CD52 антитела, алемтузумаб, инфекционные осложнения

THE PATIENTS' INFECTIOUS COMPLICATIONS WITH CHRONIC LYMPHATIC LEUKEMIA DURING THE TREATMENT WITH ALEMTUZUMAB**Zotina E.N., Malykh O.V., Zagoskina T.P.***FGI «Kirov Institute of Hematology and Blood Transfusion FMBA Russia», Kirov,
e-mail: ip-gem@medstat.kirov.ru*

The frequency and structure of infectious complications among 35 patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with alemtuzumab in monotherapy or in combination with fludarabine introduce in this article. It is established that infectious complications during the therapy with monoclonal anti-CD52 antibodies against the background of concomitant antiviral and antibiotic prophylaxis were noted in 49% of the patients, including severe infections – 6% of the cases. Reactivation of cytomegalovirus infection was detected in 29% of the patients with chronic lymphocytic leukemia, the most of them – asymptomatic. There is a characteristic spectrum of microorganisms in the learnt cohort of the patients. In smears from the pharynx the predominance of a gram-positive flora, the frequency of colonization, which was not authentically changed during the therapy with monoclonal anti-CD52 antibodies were revealed.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, monoclonal anti-CD52 antibodies, alemtuzumab, infectious complications

В последние годы в лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) достигнуты значительные успехи, что обусловлено широким применением в клинической практике новых программ химио- и иммунохимиотерапии, включающих аналоги пурина, моноклональные антитела. Вместе с тем одним из основных препятствий современного интенсивного лечения ХЛЛ, позволяющего получить длительные полные клинико-гематологические, а в ряде случаев и молекулярные ремиссии, считаются инфекции [1–3]. Характерным отличием ХЛЛ от других онкогематологических заболеваний является непосредственное вовлечение в опухолевый процесс клеток иммунной системы, что влечет за собой нарушение функциональных свойств иммунокомпетентных клеток, развитие синдрома вторичной иммунной недостаточности и, как следствие, появление инфекционных осложнений различной степени тяжести, которые в ряде случаев становятся непосредственной причиной смерти пациентов [2, 6, 8].

История терапии ХЛЛ показала, что применение алкилирующих агентов (хло-

рамбуцил, циклофосфан) более чем у 75% больных сопровождается развитием инфекционных осложнений преимущественно бактериальной этиологии, несколько реже – вирусной. При этом наиболее часто поражается бронхолегочная система в виде острых фарингитов, бронхитов и пневмоний. Грибковые и вирусные инфекции встречаются редко и обычно наблюдаются у соматически тяжелых пациентов в период глубокой нейтропении [5, 8]. Новые программы химио- и иммунохимиотерапии, безусловно, способствуют изменению частоты и характера инфекционных осложнений. Так, по мнению ряда авторов, длительное и глубокое подавление Т-лимфоцитов моноклональными анти-CD52 антителами (алемтузумаб) приводит к развитию инфекций более чем у 50% больных. Самыми опасными указаны такие инфекции, как септицемия, пневмоцистная пневмония, системный аспергиллез, кандидоз, распространенный *herpes zoster*, цитомегаловирусная инфекция [4, 6, 7, 9, 10]. Однако данные о частоте и структуре инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне лечения алемтузума-

бом весьма противоречивы. В связи с этим изучение этиологических и клинических особенностей инфекционных осложнений при терапии моноклональными анти-CD52 антителами является актуальной проблемой. Своевременная и точная диагностика инфекций, а также их адекватная профилактика позволят улучшить результаты лечения и повысить качество жизни больных ХЛЛ, получающих алемтузумаб.

Целью настоящей работы явилось изучение частоты и характера инфекционных осложнений у больных ХЛЛ в процессе лечения алемтузумабом.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 35 больных ХЛЛ, среди которых было 30 (86%) мужчин и 5 (14%) женщин. Возраст пациентов колебался от 35 до 69 лет (медиана возраста – 54 года). У 28 (80%) больных констатирована стадия В, у 7 (20%) – стадия С по классификации J. Binet. Общее состояние по шкале ECOG у 28 (80%) пациентов было ≤ 2 баллов.

Верификация диагноза ХЛЛ проводилась по общепринятым критериям, включавшим общий анализ крови, данные миелограммы пунктата грудины, иммунофенотипирование лимфоидных элементов периферической крови и костного мозга, гистологическое исследование биоптата лимфоузла и трепанобиоптата задней ости подвздошной кости с иммуногистохимией. У 10 (29%) больных заболевание диагностировано впервые, у 11 (31%) пациентов зарегистрирована рефрактерность к ранее проводимой терапии, 14 (40%) больных имели рецидив ХЛЛ. Предшествующая терапия включала алкилирующие препараты (лейкеран) и/или такие флударабинсодержащие режимы лечения, как флударабин и циклофосфан (FC), ритуксимаб, флударабин и циклофосфан (RFC), флударабин, циклофосфан и митоксантрон (FCM).

В нашем исследовании 18 пациентов получали алемтузумаб в монорежиме по 30 мг 3 раза в неделю в течение 8–16 недель, а 17 больных лечились комбинацией FluCam до 6 курсов (флударабин 25 мг/м² внутривенно и алемтузумаб 30 мг подкожно в течение 3 дней, каждые 28 дней).

Учитывая высокий риск реактивации цитомегаловирусной инфекции, 16 пациентов на протяжении всего периода лечения и в течение 2 месяцев после его завершения получали ацикловир по 200 мг 4 раза в день, а 19 больных – валганцикловир по 450 мг 2 раза в сутки. Для предупреждения пневмоцистной пневмонии использовался триметоприм/сульфаметоксазол по 960 мг 3 раза в неделю. С целью профилактики грибковой инфекции с момента развития нейтропении (количество лейкоцитов менее $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и назначения антибиотиков к терапии подключался флуконазол внутрь по 150 мг в день. Кроме того, сопроводительная терапия включала введение внутривенного нормального человеческого иммуноглобулина по 15 г ежемесячно (от 4 до 6 инфузий за период лечения).

У всех пациентов проводился мониторинг ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вирусов Эпштейна-Барр, герпеса 1 и 2 типов, гепатита В и РНК вируса гепатита С перед началом лечения и каждые 1–2 недели в процессе терапии с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также для изучения динамики марке-

ров цитомегаловирусной инфекции определялся титр специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В процессе иммунохимиотерапии для выявления возможных очагов инфекции использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. С целью микробиологического подтверждения инфекции применялся бактериологический анализ образцов венозной крови (при появлении лихорадки выше 38°C), мокроты, мочи, мазков из зева и носа. Выявление грибов рода *Candida* проводилось культуральным методом.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью специализированного статистического пакета «STATISTICA 6.0». При сравнении групп пациентов по качественным признакам использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ частоты инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне применения алемтузумаба в монорежиме и в сочетании с флударабином показал, что на протяжении всего периода лечения инфекции наблюдались у 17 (49%) пациентов. При этом существенных различий в частоте возникновения инфекционных осложнений между группами больных, получавших различные программы иммунохимиотерапии, не отмечено ($p > 0,05$). Так, инфекции при монотерапии алемтузумабом встречались у 9 (50%) пациентов, а при использовании комбинации FluCam – у 8 (47%) больных. Все случаи инфекций оказались курабельными.

Следует отметить, что среди больных, положительно ответивших на терапию моноклональными анти-CD52 антителами, инфекции наблюдались достоверно реже, чем среди пациентов, резистентных к лечению (31 и 89% соответственно, $p = 0,002$). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [3, 8, 9].

На следующем этапе работы мы изучили структуру инфекционных осложнений в зависимости от программ лечения. Установлено, что на фоне монотерапии алемтузумабом у 7 (39%) больных произошла реактивация цитомегаловирусной инфекции. Из них – у 2 (11%) пациентов выявление положительного ПЦР-теста сопровождалось развитием лихорадки, что явилось причиной временной отмены препарата. Лечение цитомегаловирусной инфекции проводилось ганцикловиром по 10 мг/кг/сут внутривенно до разрешения лихорадки и негативного ПЦР-теста. В 1 (6%) случае в период монотерапии алемтузумабом была выявлена пневмония бактериальной этиологии, а еще 1 (6%) больной перенес острый фаринготрахеит.

В группе пациентов, получавших алемтузумаб в сочетании с флударабином, структура инфекционных осложнений была несколько иной. У 3 (18%) пациентов отмечалась бессимптомная реактивация цитомегаловирусной инфекции, у 2 (12%) больных наблюдались инфекции верхних дыхательных путей в виде ринита и бронхита, в 2 (12%) случаях противоопухолевое лечение осложнилось ОРВИ и у 1 (6%) больного диагностирована бактериальная пневмония (табл. 1).

Таблица 1
Частота инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на фоне лечения алемтузумабом

Инфекционные осложнения	Частота инфекционных осложнений	
	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 17)
Реактивация цитомегаловирусной инфекции	7 (38,89%)	3 (17,65%)*
Пневмония	1 (5,56%)	1 (5,88%)
Инфекции верхних дыхательных путей (риниты, фарингиты, бронхиты)	1 (5,56%)	2 (11,76%)
ОРВИ	-	2 (11,76%)
Всего	9 (50,01%)	8 (47,05%)

Примечание: * – достоверность различий между группами больных ($p < 0,05$);

1-я группа – больные, получавшие алемтузумаб в монорежиме;

2-я группа – пациенты, получавшие программу FluCam.

Как видно из представленного материала, наиболее частым инфекционным осложнением при применении алемтузумаба была реактивация цитомегаловирусной инфекции, она встречалась у 10 (29%) больных ХЛЛ. Необходимо отметить, что до начала лечения 32 (91%) пациента были ЦМВ-серопозитивны (IgG⁺), у 3 (9%) больных антитела IgG к ЦМВ не выявлялись. В ходе исследования первичного инфицирования больных ХЛЛ вирусом цитомегалии не зарегистрировано.

На фоне монотерапии алемтузумабом реактивация цитомегаловирусной инфекции наблюдалась в 2 раза чаще, чем при применении комбинации FluCam (39% против 18%, $p = 0,043$). Возможно, это связано с различной суммарной дозой алемтузумаба в проведенных программах лечения. Так, больные, которым назначали алемтузумаб в монорежиме, получили в среднем 1074 мг

(720–1440 мг), а пациенты на программе FluCam – 515 мг (360–540 мг) препарата ($p < 0,001$). Обращал внимание тот факт, что обнаружение ДНК цитомегаловируса в сыворотке крови происходило на 3–8 неделе монотерапии алемтузумабом и после 3–4 курсов терапии комбинацией FluCam, когда число Т-лимфоцитов в периферической крови было наиболее резко снижено (менее 200 клеток/мкл).

При оценке эффективности профилактики вирусных инфекций выявлено, что в группе пациентов, получавших в качестве предупредительной терапии ацикловир, реактивация ЦМВ отмечалась у 7 (44%) больных и в 2 случаях сопровождалась клиническими проявлениями в виде длительной лихорадки и необходимостью назначения терапии парентеральным ганцикловиром. Тогда как в группе больных, получавших ванганцикловир, реактивация ЦМВ встречалась лишь у 3 (16%) пациентов и была бессимптомной ($p = 0,032$). Данный факт, вероятнее всего, можно объяснить некоторым различием в противовирусном механизме действия этих препаратов и более высокой биодоступностью валганцикловира.

Тяжелые инфекционные осложнения в процессе терапии алемтузумабом были диагностированы у 2 (6%) пациентов. В одном случае развилась очаговая пневмония в нижней доле левого легкого, в другом – двусторонняя нижнедолевая интерстициальная пневмония, что было подтверждено рентгенологическим исследованием легких. В результате бактериологического исследования мокроты был выделен *Streptococcus pneumoniae*. На фоне проведения адекватной антибактериальной терапии оба пациента были успешно излечены.

Вирусом Эпштейна-Барр, герпеса 1 и 2 типов, гепатитов В и С в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами не выявлено.

У всех больных при повышении температуры до фебрильных цифр (выше 38°C) проводилось бактериологическое исследование венозной крови. Во всех случаях результаты анализа гемокультур были отрицательными.

Важную роль в развитии инфекций играет видовой состав возбудителей. В этой связи нами был изучен спектр микроорганизмов слизистой оболочки зева и носовых ходов у больных ХЛЛ до начала лечения и в процессе терапии алемтузумабом. Было выполнено 70 исследований микрофлоры зева и 60 исследований микрофлоры носа. При этом статистически значимых различий установить не удалось ($p > 0,05$). Отмечено, что в посевах из зева преобладала грамполо-

жительная флора, характерная для полости рта – *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*. Среди дрожжевых грибов, выделенных из зева, преобладали грибы рода *Candida albicans* (табл. 2).

Таблица 2
Спектр микроорганизмов в посевах из зева у больных ХЛЛ в процессе терапии алемтузумабом

Виды микроорганизмов	Частота встречаемости микроорганизмов, абс. (%)	
	До лечения	В процессе терапии алемтузумабом
Грамотрицательные бактерии В том числе: <i>Escherichia coli</i> <i>Enterobacter spp.</i>	5 (12,5) 2 (5,0) 3 (7,5)	4 (9,5) 2 (4,8) 2 (4,8)
Грамположительные бактерии В том числе: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	27 (67,5) 1 (2,5) 3 (7,5) 18 (45,0) -	28 (66,7) 2 (4,8) 2 (4,8) 20 (47,6) 1 (2,4)
Грибы В том числе: <i>Candida albicans</i> <i>Candida crusei</i> <i>Candida ciferrii</i>	8 (20,0) 7 (17,5) - 1 (2,5)	10 (23,8) 8 (19,0) 2 (4,8) -
Всего	40(100,0)	42 (100,0)

В посевах из носа у больных ХЛЛ как до лечения, так и при терапии алемтузумабом доминировал *Staphylococcus epidermidis* (95 и 90% соответственно). Рост *Staphylococcus aureus* был обнаружен лишь в одном случае в процессе лечения алемтузумабом. Дрожжевые грибы со слизистой оболочки носовых ходов не были выделены ни у одного из пациентов.

Выводы

1. Терапия ХЛЛ моноклональными анти-CD52 антителами на фоне сопутствующей противовирусной и антибактериальной профилактики сопровождалась развитием инфекционных осложнений у 49% больных, в том числе тяжелых инфекций – у 6%.

2. У 29% больных ХЛЛ, получавших алемтузумаб, выявлялась реактивация цитомегаловирусной инфекции, из них у 80% – с отсутствием клинических проявлений инфекции. На фоне монотерапии алемтузумабом реактивация цитомегаловирусной инфекции встречалась в 2 раза чаще, чем при применении комбинации FluCam.

3. Валганцикловир для профилактики цитомегаловирусной инфекции при лечении больных ХЛЛ алемтузумабом более эффективен и целесообразен к применению в клинической практике, чем ацикловир.

4. Бактериологическое исследование мазков из зева у больных ХЛЛ выявило преобладание грамположительной флоры, частота колонизации которой достоверно не изменялась в процессе терапии моноклональными анти-CD52 антителами.

Список литературы

1. Применение алемтузумаба в лечении хронического лимфолейкоза / С.С. Бессмельцев, Е.В. Литвинская, К.М. Абдулкадыров, Е.В. Карягина // Онкогематология. – 2009. – №3. – С. 15–21.
2. Волкова, М.А. Моноклональные антитела к антигену CD52: оптимизация терапии хронического лимфолейкоза // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, №2. – С. 27–32.
3. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine / K.R. Rai, C.E. Freter, R. J. Mercier [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – Vol. 20, №18. – P. 3891–3897.
4. Incidence of cytomegalovirus infection and disease in patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab / C. Vallejo, E. Rios, J. de la Serna [et al.] // Expert Rev. Hematol. – 2011. – Vol. 4, №1. – P. 9–16.
5. Management guidelines for the use of alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia / A. Osterborg, R. Foa, R.F. Bezares [et al.] // Leukemia. – 2009. – Vol. 23, №11. – P. 1980–1988.
6. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab / T. Elter, J.J. Vehreschild, J. Gribben [et al.] // Ann. Hematol. – 2009. – Vol. 88, №2. – P. 121–132.
7. Monitoring for cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in chronic lymphocytic leukemia patients receiving i.v. fludarabine-cyclophosphamide combination and alemtuzumab as consolidation therapy / E.M. Orlandi, F. Baldanti, A. Citro [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, №11. – P. 1758–1760.
8. Morrison, V.A. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2010. – Vol. 23, №1. – P. 45–53.
9. O'Brien, S.M. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab / S.M. O'Brien, B. Keating, E.S. Mocarski // Clin Lymphoma Myeloma. – 2006. – Vol. 7, №2. – P. 125–130.
10. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy / S.M. O'Brien, F. Ravandi, T. Riehl [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, №4. – P. 1816–1819.

Рецензенты:

Никитин Е.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава», г. Ижевск;
Смирнова А.И., д.м.н., профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия России», г. Киров.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.

УДК: 616.314-002-08-084

РОЛЬ СВЕТОИНДУЦИРОВАННОЙ ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ И ЭЛЕКТРОМЕТРИИ В ОЦЕНОЧНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ И РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБА

Ипполитов Ю.А., Борисова Э.Г., Панкова С.Н., Шелковникова С.Г., Моисеева Н.С.

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко»,
Воронеж, e-mail: pobedaest@mail.ru.

Разработана и использована на практике удобная и эффективная методика определения кариеса на ранней стадии с использованием электрометрии и флуоресценции, которая позволяет быстро и точно диагностировать скрытый кариес. В целях повышения эффективности профилактики заболеваний кариесом использовали реминерализующий гель, состоящий из полезных аминокислот, которые помогают получить высокую устойчивость эмали. Это было подтверждено электрометрией до и после курса терапии реминерализации с «Radogel».

Ключевые слова: кариес, реминерализующая терапия, эффект светоиндуцированной флуоресценции, электрометрия

INFLUENCE OF FLUORESCENCE AND ELECTROMETRY IN ESTIMATED CHARACTERISTIC AND REMINERALIZATION THERAPY OF TEETH

Ippolitov Y.A., Borisova E.G., Pankova S.N., Shelkovnikova S.G., Moiseeva N.S.

Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, e-mail:pobedaest@mail.ru

We developed and used on practice convenient and effective technique of definition caries at early stage with use electrometry and fluorescence which allows quickly and with accuracy diagnoses latent caries. In order to increase the efficacy of prevention caries disease had used remineralization gel, consist of useful aminoacids, which help receive high resistance of enamel. It has been confirmed by comparative characteristic of enamel electrometry before and after a course of remineralization therapy with «Radogel».

Keywords: dental caries, remineralised therapy, light-induced effect fluorescence, electrometry

Одним из основных направлений в стоматологии в настоящее время является ранняя диагностика и профилактика кариеса [2]. По данным разных авторов, от 80 до 90% детей с молочным прикусом, около 80% подростков на момент окончания школы имеют кариозные полости, а 95–98% взрослых имеют запломбированные зубы. Высокая распространенность этого заболевания обуславливают актуальность данного направления.

Современные противокариозные мероприятия, основанные на аппликационном воздействии реминерализующих препаратов на твердые ткани зуба, требуют длительного их применения и не всегда эффективны.

В настоящее время с появлением данных об органической составляющей структуры зуба, понимание процессов, происходящих в твердых тканях зубов как в норме, так и при патологии, во многом зависит от знания составных компонентов и связи между органической матрицей и неорганическим веществом [1, 2]. Таким образом, углеводно-белковые биополимеры и вещества белковой природы объективно заполняют межпризмные пространства, присутствуют в дентинных канальцах и их стенках, локализуется в структурах цемента зуба, а также его мягких тканях, образуя физиологический барьер для микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности [3, 5, 6].

Развитие физических факторов терапии, в частности светодиодного излучения, открыло новые возможности повышения эффективности диагностики кариеса зубов на самых ранних «доклинических» стадиях его развития.

Еще одним достоверным методом диагностики кариеса на «доклиническом» этапе является метод определения плотности кристаллической решетки эмали зуба – электрометрия, позволяющая определить деминерализационные процессы в эмали зуба и повысить эффективность реминерализующей терапии.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики кариеса путем использования электрометрии и светодиода света (красного и зеленого); повышение эффективности профилактики кариозного процесса зубов с помощью лечебно-профилактического средства, содержащего вещества белковой природы.

Задачи:

1. Разработать эффективную методику диагностики кариеса на «доклиническом» этапе путем использования электрометрии и светодиода (красного и зеленого) света.

2. Дать сравнительную характеристику электропроводности эмали до и после курса реминерализующей терапии «Радогель» с аминокислотами.

Материал и методы исследований

В работе использован реминерализующий гель, изготовленный на фирме ООО «Радуга Р», Россия, содержащий спектр аминокислот, определенный ранее в срезах зуба с помощью гистохимических методик, а также макроэлементы – кальций, витамин Д, цитрат – антибактериальное средство.

Основой для получения научных данных, согласно целям и задачам исследования, являлся контингент из 60 человек, в возрасте 18–20 лет (то есть с завершившейся минерализацией твердых тканей зубов).

Клиническое исследование больного включало традиционные методы обследования: опрос, осмотр.

Всем больным определяли электропроводность эмали по методике, предложенной Г.Г. Ивановой и В.К. Леонтьевым, основанной на измерении величины (силы) микротока, проходящего через твердые ткани зуба на определенных поверхностях (режущий край, бугры, фиссуры, границы прилегания пломб, зубной налет в пришеечной области, вестибулярная поверхность, депульпированные зубы). При помощи светодиодного света выявляли очаги деминерализации (зеленый светодиодный свет) и вторичный кариес (красный светодиодный свет) методом люминесценции, разработанным на кафедре терапевтической стоматологии ВГМА им. Н.Н. Бурденко.

Обследованные были разделены на две группы. Пациентам I и II группы была проведена электрометрия эмали, методом флюоресценции были выявлены очаги деминерализации и скрытый вторичный кариес. Пациентам I группы проводили аппликации «Радогелем» с аминокислотами ежедневно в течение 15 дней, во II группе (контрольной) использовали стандартные профилактические мероприятия, включающие гигиену полости рта с помощью зубных щеток, зубных паст, флоссов, ополаскивателей. Наблюдение проводилось в течение года.

Пациентам I и II группы проводилось снятие зубных отложений (мягкие и твердые) по методике, предложенной Ивановой Г.Г. и Леонтьевым В.К., основанной на измерении величины (силы) микротока, проходящего через твердые ткани зуба. Определение ЭПТЗ следует проводить в тех случаях, когда необходимо установить наличие скрытого патологического процесса в твердых тканях зубов (фиссурный кариес, рецидивный кариес, кариес на границе «зуб-брекет»), состоянии красного прилегания пломб. Электропроводность твердых тканей зуба определяли с помощью электродиагностического аппарата «ДентЭст» ЗАО «ГеософтДент», Россия. Измерения проводили при постоянном напряжении 4,26 Вольт, а полученные результаты измерений в микроамперах.

Поверхности исследуемых зубов (режущий край, бугры, фиссуры, границы прилегания пломб, зубной налет в пришеечной области, вестибулярная поверхность, депульпированные зубы) тщательно просушивают турундами и струей воздуха в течение 30 с. Масштаб измерений был 1:100. Пассивный электрод (зубоврачебное зеркало) помещают в полость рта, обеспечивая при этом хороший контакт его с мягкими тканями полости рта. В микрошприц (активный электрод) набирали раствор электролита (10% раствор кальция хлорида) с глицерином, так чтобы на торце иглы образовался мениск из электролита. Активный электрод устанавливают на тщательно просушенный исследуемый участок зуба (электрод должен находиться неподвижно во время измерения). Показания

прибора записывают, при этом в каждой исследуемой точке в течение одного посещения измерять силу тока следует один раз, поскольку в процессе исследования в этот участок зуба под воздействием микротока поступает электролит, который может влиять на последующие значения силы тока.

При интерпретации результатов электрометрии мы учитывали ранее предложенную классификацию кариеса в зависимости от величины показателя электродиагностического аппарата «ДЕНТЭСТ»:

0–0,2 мкА – «интактная минерализованная эмаль»; **3,9–7,9 мкА** – «начальный кариес»; **8,0–27,7 мкА** – «поверхностный кариес»; **27,8–50 мкА** – «средний кариес»; **> 50,0 мкА** – «глубокий кариес» При электрометрических исследованиях границы «зуб–пломба ставился диагноз «глубокий кариес» (локализован под пломбой).

Также пациентам обеих групп проводилась методом флюоресценции диагностика очагов деминерализации и выявление скрытого вторичного кариеса. Оценка флюоресценции твердых тканей зуба проводилась с помощью светодиодного активатора «LED актив» при длине волны 530 нм, освещенности 10 000 лк, а также длине волны 625 нм при плотности мощности излучения 140 мВт/см² фирмы ООО «МЕДТОРГ+», Россия. Принцип действия активатора основан на применении света мощных светодиодов с большой интенсивностью свечения монохромного цвета без тепловой составляющей. При обследовании гладких поверхностей эмали или обнаженного цемента корня с помощью излучения зеленого цвета наиболее эффективно диагностируются очаги начальной деминерализации в виде изменения флюоресценции в очаге поражения. Параметры флюоресценции при обследовании фиссур жевательных поверхностей моляров и премоляров световым излучением красного цвета достоверно изменяются при наличии деминерализации и продуктов метаболизма микроорганизмов. Степень деминерализации, несомненно, имеет количественные характеристики, вследствие изменения пропускания света. Чем выше обмен веществ микроорганизмов в очаге деминерализации, тем выраженнее отличия свечения от флюоресценции здоровых тканей.

Профилактика кариеса осуществлялась по следующей методике: пациентам II группы ежедневно в течение 15 дней проводились аппликации препарата «Радогель» с аминокислотами, предназначенного для профилактики кариеса на начальных стадиях.

Перед использованием препарата поверхность зубов механически очищали, обрабатывали 3%-й перекисью водорода, высушивали струей воздуха. Наносили на пораженный участок эмали небольшое количество геля и оставляли на поверхности зуба на 25–30 минут. Остатки геля снимали ватным тампоном. Процедуру проводили ежедневно, курс 15 процедур.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных электрометрии эмали показал, что она значительно повышается в пришеечной области (142,0 мкА), на границе пломбы (41,2 мкА) и в фиссурах (38,5 мкА). Это свидетельствует о том, что именно данные поверхности в большей степени подвержены кариозному процессу и являются зоной риска.

Метод позволяет определить стадии кариозного процесса участков очагов деминерализации, локализованных, как на видимых участках зуба, так и в фиссурах. А также определить качество краевого прилегания пломб с целью диагностики рецидивов кариеса и адаптации пломбировочного материала к твердым тканям зуба.

Диагностика очагов деминерализации и скрытого вторичного кариеса дополнительно подтверждалась использованием светодиодного аппарата красного (длиной волны 625 нм) и зеленого света (длиной волны 530 нм).

При обследовании гладких поверхностей эмали или обнаженного цемента корня с помощью излучения зеленого цвета наиболее эффективно диагностируются очаги начальной деминерализации в виде изменения флюоресценции в очаге поражения. Параметры флюоресценции при обследовании фиссур жевательных поверхностей моляров и премоляров световым излучением красного цвета достоверно изменяются при наличии деминерализации и продуктов метаболизма микроорганизмов. Степень деминерализации, несомненно, имеет количественные характеристики, вследствие изменения пропускания света. Чем выше обмен веществ микроорганизмов в очаге деминерализации, тем выраженнее отличия свечения от флюоресценции здоровых тканей.

В результате проведенных лечебных мероприятий был достигнут выраженный положительный терапевтический эффект. Под воздействием препарата «Радогель» с аминокислотами показатели электрометрии доклинической стадии у II группы обследуемых пациентов уменьшились на треть на буграх (с 24,48 до 19,0 мкА), в фиссурах (с 38,5 до 29,4 мкА), на границе пломбы (с 41,2 до 27,8 мкА). На сколах эмали и вестибулярных поверхностях – вполнину соответственно (с 24,9 до 13,4 мкА) и (3,91 до 1,43 мкА). Достоверных изменений не наблюдалось на депульпированных зубах.

Полученный терапевтический эффект можно объяснить тем, что в состав препарата «Радогель» входят аминокислоты, оптимальное соотношение которых придает органической составляющей зуба свойства осмотической мембраны, являющейся естественным тканевым барьером для микроорганизмов. Наличие ионов Са и Р совместно с витамином D, регулирующим их обмен,

способствует формированию костной ткани зуба, укреплению эмали. Наличие цетримида обеспечивает антибактериальное действие, а входящий в состав витамин В12 – активизирует процессы регенерации ткани.

Таким образом, использование препарата «Радогель» с аминокислотами с целью профилактики кариеса позволяет достигнуть стабильных клинических результатов.

Выводы

1. Аппарат «ДентЭст» предназначен для электрометрической диагностики твердых тканей зуба и рекомендован к применению в стоматологической практике.

2. Разработанная и использованная на практике удобная и эффективная методика определения кариеса на доклиническом этапе с использованием электрометрии и флюоресценции позволяет быстро и с точностью диагностировать скрытый кариес.

3. Установлено положительное воздействие препарата «Радогель» с аминокислотами на очаги деминерализации и скрытые кариозные очаги.

4. Все это позволяет разрабатывать индивидуальный план лечения и профилактики кариеса с использованием препарата «Радогель» с аминокислотами.

Список литературы

1. Ипполитов Ю.А. Топохимия и содержание «катионного белка» в структурах зуба человека / Ю.А. Ипполитов, Э.Г. Быков, О.М. Горшкова // *Новости клинической цитологии*. – 2001. – Т.5, №3-4. – С. 162–164.
2. Леус П.А. Биофильм на поверхности зуба и кариес / П.А. Леус.-М.: Издат.дом. «STBOOK», 2008. – 88 с.
3. Руле Ж.Ф. Профессиональная профилактика в практике стоматолога. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 368 с.
4. Cisar J.O. Specific inhibitors of bacterial adhesion: observation from the study of gram-positive bacteria that initiate biofilm formation on the tooth surface // *Adv Dent Res*. – 1997. – №11. – P. 168–175.
5. Hillman J.D. Construction and characterization of an effectorstrain of streptococcus mutans for replacement-therapyof dental caries // *Infect Immun*. – 2000. – №68. – P. 543–549.
6. March P.D. The oral microflora-friend or foe? Can we decide? // *International Dental Journal*. – 2006. – Vol. 56, №4, suppl. 1. – P. 233–239.

Рецензенты:

Гонтарев С.Н., д.м.н., профессор кафедры стоматологии медицинского факультета НИУ БелГУ, г. Белгород;

Коробов А.М., д.м.н., директор НИИ лазерной биологии и лазерной медицины, г. Харьков.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.

УДК 616.231/233-089.878-053.2

К ПРОБЛЕМЕ АСПИРАЦИИ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ У ДЕТЕЙ

Козырева Н.О.

*Государственное учреждение здравоохранения «Областная детская больница», Ростов-на-Дону,
e-mail: kno_ktb@mail.ru*

Проведено комплексное исследование 215 детей различного возраста, аспирировавших инородные тела в дыхательные пути. Изучены анамнестические, клинические, рентгенологические и эндоскопические критерии диагностики данной патологии, изучена частота клинических осложнений аспирации. Катамнестическое наблюдение за этими детьми показывает значительную частоту сохраняющихся изменений в легких после удаления инородных тел.

Ключевые слова: инородные тела, дыхательные пути, дети

ON PROBLEM OF ASPIRATED FOREIGN BODIES IN THE AIRWAYS AT CHILDREN

Kozyreva N.O.

State Health Care Institution «Regional Children's Hospital», Rostov-on-Don, e-mail: kno_ktb@mail.ru

There was made an integrated research of 215 children in different age, who have aspirated foreign bodies in the airways. We studied anamnestic, clinical, roentgenological and endoscopic criteria for the diagnosis of this pathology, we studied the frequency of clinical complications due to aspiration. Catamnestic observation of these children has shown, that these children are diagnosed significant frequency of persistent changes in lungs after extraction of foreign bodies.

Keywords: foreign body, airways, children

Инородные тела трахеобронхиального дерева являются частой скоропомощной патологией, угрожающей жизни ребенка и требующей оказания немедленной помощи [1, 2, 5, 6]. Наличие тяжелейших осложнений при аспирации инородных тел в дыхательные пути, возможность возникновения летального исхода, трудности диагностики при неопределенной клинической картине [2, 3, 4], а также возможность возникновения хронического поражения бронхолегочной системы делают проблему инородных тел дыхательных путей чрезвычайно актуальной, особенно в вопросах ранней диагностики и полноценного лечения детей с инородными телами.

Нами обследовано и пролечено 215 детей с инородными телами дыхательных путей, что составило 4,5–6,9% от всех детей до 3 лет, лечившихся в грудном отделении, и 0,2–0,5% от всех детей до 16 лет, лечившихся в пульмонологическом отделении Областной детской больницы за период с 2000 по 2006 г.

Для извлечения инородных тел применялась фибротрехеобронхоскопия (ФТБС), обладающая большими диагностическими возможностями и являющаяся малотравматичной манипуляцией. Особенно она была показана для первичного поиска инородных тел трахеобронхиального дерева, при их нахождении в дистальных отделах бронхов и при отсутствии четких анамнестических данных об их аспирации. ФТБС выполнялась эндоскопами фирмы «Olympus», по

биопсийному каналу которых проводились обычные биопсийные щипцы. Далее при необходимости проводилась ригидная трахеобронхоскопия под общим фторотановым эндотрахеальным наркозом. С этой целью использовался жесткий бронхоскоп Шторца различных размеров и ларингоскопический набор. После извлечения инородного тела проводилась санация трахеобронхиального дерева различными растворами (0,5%-й раствор диоксида, 0,01%-й раствор мирамистина, 5%-й раствор эpsilon-аминокапроновой кислоты). При выраженной гиперреактивности бронхов одновременно внутривенно вводились медикаменты для уменьшения бронхоспазма (эуфиллин, метипред).

Для изучения степени активности местного воспалительного процесса и состояния бронхиального эпителия проводилось цитологическое исследование бронхиальных смывов, получаемых во время проведения бронхофиброскопии путем аспирации с помощью вакуумного отсоса инстиллированного в бронхи теплого физиологического раствора. Для получения объективной картины состояния слизистой бронхов и характеристики местного воспалительного процесса использовался метод цитологического исследования бронхо-альвеолярных смывов путем исследования и фотографирования окрашенных мазков с помощью видеомикроскопа Аксиолаб («Carl Zeiss», Германия), оборудованным видеокамерой AVT-HORN и компьютером Pentium III. Для

характеристики воспалительных изменений слизистой бронхов использовалась методика, включающая оценку интенсивности эндобронхиальных воспалительных изменений у больных по J. Lemoine. Для учета выраженности бронхоскопических изменений были выделены следующие признаки эндобронхита: отек слизистой оболочки бронхов, ее гиперемия, количество и характер бронхиального секрета, выраженность сосудистого рисунка бронхиальной стенки. Интенсивность каждого признака оценивалась по трехбалльной шкале.

Для изучения состояния дыхательной системы в отдаленном периоде после удаления инородных тел (через 1 месяц – 10 лет) часть больных повторно поступила в стационар, где им проводилось полное клиническое, рентгенологическое, эндоскопическое и компьютерное обследование. Для оценки риска развития бронхолегочных осложнений после аспирации инородных тел использовали специальные статистические методы доказательной медицины с расчетом абсолютного и относительного риска развития осложнений, повышения абсолютного и относительного риска осложнений и индекса потенциального вреда аспирации.

Основную группу составили дети первых 5 лет жизни (86,0%), из которых самой многочисленной была группа детей 2–3-го года жизни (61,4%). Значительно преобладали дети, аспирировавшие в дыхательные пути органические инородные тела (85,1%), по сравнению с детьми с неорганическими инородными телами.

Самыми распространенными органическими инородными телами дыхательных путей являлись подсолнечные и другие семечки и различные виды орехов, на долю которых приходится более половины случаев аспирации (58,1%). Из неорганических инородных тел наиболее часто встречались металлические и пластмассовые детали от игрушек (9,8%), с которыми чаще всего сталкивались дети. Основной локализацией аспирированных инородных тел были бронхи (92,5% случаев), значительно реже они задерживаются в трахее (3,3%). В бронхах правого легкого инородные тела находили чаще (49,3% случаев), чем в бронхах левого легкого, что может быть объяснено анатомо-физиологическими особенностями строения трахеобронхиального дерева. Длительность нахождения аспирированных инородных тел в дыхательных путях была различна: в течение 1 суток до момента извлечения – 37,7% случаев, а в течение первой недели – 33,9% случаев. У остальных детей (28,4%) извлечение инородного тела из трахеи и бронхов было проведено позд-

нее первой недели по различным причинам, причем у 13,5% детей – позднее 1 месяца после аспирации. Аспирация инородного тела в дыхательные пути в подавляющем большинстве случаев происходила среди полного здоровья ребенка во время приема пищи или игры и сопровождалась характерной клинической картиной, основные проявления которой приступообразный кашель (100,0%) различной интенсивности, затрудненное свистящее дыхание (65,1%), одышка (51,6%) и цианоз (22,5%) кожи и слизистых. Помимо этого, у части детей возникали кратковременный приступ апноэ (4,6%), однократная рефлекторная рвота (5,1%), беспокойство (8,4%) или вялость (1,4%), поперхивание и отказ от еды (1,9%) и постанывание (1,1%). Как следствие травматичного прохождения инородного тела по дыхательным путям и фиксации в них, у части детей возникали боль за грудиной или боку (4,2%), боль в горле (1,9%) и осиплость голоса (1,9%). Типичный анамнез аспирации инородного тела в дыхательные пути был выявлен у 99,1% детей. В остальных случаях выявить момент аспирации не удалось. Это было связано с тем, что в момент аспирации дети оставались без присмотра родителей или скрывали случившееся, боясь наказания.

Объективное исследование детей, аспирировавших инородные тела в дыхательные пути, выявило различную клиническую симптоматику. Наиболее частыми перкуторными признаками аспирации инородного тела являлись выраженный коробочный оттенок легочного звука в зоне инородного тела (15,8%), встречающийся при вентиляционной закупорке бронха, или коробочный оттенок легочного звука с обеих сторон легких (15,3%) или укорочение легочного звука на стороне поражения (12,6%), встречающееся при частичной сквозной или полной закупорке бронхов. У подавляющего числа детей отмечались также оральные хрипы, слышимые на расстоянии (60,5%), сухие и влажные крупнопузырчатые хрипы с обеих сторон (45,6%) или свистящие хрипы на стороне поражения (24,6%). У 2,3% детей отмечался симптом «щелчка» при аускультации, свидетельствующий о наличии баллотирующего инородного тела в дыхательных путях. Лишь у 3,2% детей не отмечалось выраженных перкуторных и аускультативных изменений в легких на фоне аспирации.

Практически у каждого ребенка (93,5%) с рентгеноконтрастными инородными телами трахеи и бронхов отмечались косвенные признаки нарушения бронхиальной проходимости. Наиболее частым рентге-

нологическим признаком нарушения бронхиальной проходимости при аспирации инородного тела в дыхательные пути было повышение пневматизации легочной ткани (42,8%) на стороне нахождения инородного тела. В ряде случаев (10,2%) выявлялось даже смещение органов средостения в здоровую сторону. Анализ данных показал, что чем меньше длительность аспирации инородных тел, тем эмфизематозное вздутие в легких выявляется чаще (в первые 3 суток – у 60,9% детей). Снижение пневматизации легочной ткани (ателектаз доли, сегмента, легкого) выявлялось у 20,0% детей, причем смещение органов средостения в сторону инородного тела при этом отмечалось у 8,8% детей. У большинства детей с рентгенконтрастными инородными телами имелись усиление и деформация легочного рисунка с обеих сторон (52,1%) или неравномерная пневматизация легочной ткани (17,7%). В обследуемой группе только у 6,5% детей были выявлены рентгенконтрастные инородные тела в виде металлических или пластмассовых деталей с металлическими частями от игрушек.

Эндоскопическая картина изменений трахеобронхиального дерева у детей с инородными телами зависела от возраста ребенка, природы аспирированного инородного тела, а также длительности его нахождения в дыхательных путях. Только в 6,0% случаев не выявлено изменений в слизистой дыхательных путей при аспирации, что отмечалось при коротких сроках нахождения инородных тел в дыхательных путях (в течение суток) или у детей старшего возраста. У всех остальных детей (94,0% случаев) с инородными телами выявлялась разнообразная эндоскопическая картина: в 39,1% случаев выявлялся катарально-слизистый эндобронхит, в 46,5% случаев – катарально-гнойный эндобронхит и в 6,5% случаев – катарально-фибринозный эндобронхит. Гнойный эндобронхит возник уже на 1-е сутки после аспирации инородного тела в 11,7% случаев, в основном при органических инородных телах (82,6% случаев). При дальнейшем увеличении длительности нахождения инородного тела в трахеобронхиальном дереве частота возникновения гнойного эндобронхита значительно возрастала, причем при органической природе инородного тела гнойный характер воспаления отмечался неизмеримо чаще. Так, при длительности нахождения инородного тела в течение 1 суток выявлялся следующий характер поражения слизистой: катарально-слизистый (17,2%), катарально-гнойный (10,7%) и даже катарально-фибринозный (2,3%). А при длительности нахождения

аспирированных инородных тел в течение 3 суток катарально-слизистый эндобронхит выявлялся уже в 24,2%, катарально-гнойный в 18,6% и катарально-фибринозный в 4,6% случаев. Явления трахеита отмечались более, чем у половины детей (52,1%) с инородными телами трахеобронхиального дерева, с пролабированием мембранозной части трахеи (9,8%) и смещением карины (8,8%). В 1-ю неделю от момента аспирации инородного тела явления трахеита отмечались в 36,7% случаев. По мере увеличения длительности нахождения инородного тела в дыхательных путях частота выявления трахеита значительно снижалась.

В месте фиксации инородных тел возникали пролежни (4,6%), происходило развитие грануляционной ткани (17,7%), а при попытке извлечения вколоченного инородного тела (16,3%) отмечалась выраженная кровоточивость слизистой бронха. Пролежни чаще встречались при органических инородных телах, при длительности нахождения инородного тела более 3 суток и у детей первых трёх лет жизни. Развитие грануляций отмечалось при любой длительности нахождения инородного тела в дыхательных путях. Так, у нескольких детей (7,9%) отмечалось развитие грануляционной ткани вокруг инородного тела даже при длительности нахождения его в течение суток. С увеличением длительности нахождения инородного тела в дыхательных путях частота развития грануляционной ткани значительно возрастала: при длительности нахождения от 2 до 7 дней – грануляции возникали в 34,2% случаев, а при длительности более недели – частота развития грануляционной ткани резко возрастала до 65,8% случаев.

Частота развития грануляционной ткани мало зависела от характера инородного тела: при органических инородных телах грануляции возникали в 17,0% случаев, а при неорганических – в 21,2% случаев. Однако при органических инородных телах грануляции возникали уже с 1-го дня после аспирации, а при неорганических инородных телах – после 7 дней нахождения инородного тела в дыхательных путях. Баллотирующие инородные тела отмечались в 3,2% случаев с одновременным возникновением симптома «щелчка» (2,3%). У нескольких детей (5,1%) при бронхоскопии были выявлены аномалии трахеобронхиального дерева в виде нарушения ветвления верхне- и нижнедолевых бронхов. Это способствовало удлинению процессов репарации после извлечения инородных тел из дыхательных путей. Также при бронхоскопии был выявлен стеноз бронхов (1,9%) при длительно-

сти нахождения инородного тела в бронхах более месяца, а также бронхоэктазы (0,5%) при длительности нахождения инородного тела в бронхах более 2 лет. Выявленные изменения были подтверждены на бронхограмме и при компьютерной томографии.

Частота клинических осложнений аспирации также была различной. Почти у всех детей (91,6%) аспирация инородных тел осложнилась бронхитами и пневмониями. Лишь у 18 детей (8,4%) с коротким сроком нахождения инородного тела (1–28 часов) не было выявлено ни клинических, ни рентгенологических, ни эндоскопических осложнений в дыхательных путях при аспирации инородных тел. Подавляющее большинство этих детей были старше 3-4-летнего возраста. Наиболее частым клиническим осложнением аспирации инородного тела были бронхиты (83,7%): острый простой (36,5%) и обструктивный бронхит (47,2%). Если длительность аспирации инородного тела в дыхательные пути превышала 7 дней, то частота развития бронхита несколько снижалась. Нужно отметить, что частота возникновения бронхитов у детей с аспирацией инородных тел тем выше, чем моложе ребенок. Так, у детей первых 2 лет жизни бронхиты осложнили аспирацию в 62,1%, а у детей старше 2-летнего возраста – в 37,9% случаев. Развитие бронхитов отмечалось при аспирации любых инородных тел, но при аспирации органических инородных тел частота развития бронхитов выше (86,0%), по сравнению с аспирацией неорганических инородных тел (69,2%).

Помимо этого, аспирация инородных тел осложнялась пневмонией (13,7%). У детей первых 2 лет жизни пневмония осложняла аспирацию (66,7%) значительно чаще, чем у более старших детей (33,3%). С увеличением длительности нахождения инородного тела в дыхательных путях частота пневмоний увеличивалась с 6,9% случаев в первые 3 суток до 26,7% случаев в 1 неделю после аспирации, до 32,6% случаев в первые 2 недели после аспирации и 32,1% случаев при длительности аспирации более 1 месяца. Выявлена четкая зависимость частоты возникновения пневмоний от характера аспирированного инородного тела: при органических инородных телах частота возникновения пневмоний в 2–3 раза выше, чем при неорганических инородных телах. Причем пневмония возникла чаще при попадании кусочков разжеванных органических инородных тел в сегментарные бронхи (50,0% случаев). Следовательно, чем моложе ребенок, чем больше длительность нахождения инородного тела в трахеобронхиальном дереве, тем вероятность

развития пневмоний значительно выше, особенно при органической природе инородного тела.

В 2,5% случаев у детей после аспирации инородного тела возникали посттравматические ларингиты, причем все эти случаи отмечались у детей с органическими инородными телами (арбузные и тыквенные семечки, фасоль, рыба кость) на 1–2 неделях после аспирации у детей раннего возраста.

Санационно-диагностическая трахеобронхоскопия была проведена на 1-е сутки поступления в стационар в 89,8% случаев, на 2-е сутки – в 6,5% случаев. Остальным детям (3,7%) она была проведена в более поздние сроки из-за выраженной тяжести состояния, длительных сроков нахождения инородных тел в дыхательных путях при удовлетворительном общем состоянии или при отсутствии указаний на аспирацию. Подавляющему большинству больных детей (74,9%) была проведена одна санационно-диагностическая бронхоскопия, остальным детям было проведено 2 (20,5%) и более бронхоскопий (4,6%) из-за выраженных клинической симптоматики и эндоскопической картины. Лишь у 3,2% детей отмечалось самопроизвольное отхождение инородного тела при сильном кашле, причем у половины из них отошла лишь часть разжеванного инородного тела, что было подтверждено на бронхоскопии.

Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими аспирацию инородных тел в дыхательные пути, через 2 месяца – 10 лет после его удаления выявило, что эта группа больных очень разнородна. В этой группе из 39 детей органические инородные тела выявлены в анамнезе у 35 детей (89,7% случаев), а длительное нахождение их в дыхательных путях (более 3 суток до его извлечения) отмечалась в 61,5% случаев. Все они были выписаны при первичном поступлении из стационара в удовлетворительном состоянии, но в дальнейшем на диспансерном учете у педиатра не состояли. Практически у всех детей в катамнезе выявлялась хроническая или рецидивирующая патология респираторного тракта. Лишь у 2 детей не выявлялось патологических изменений в трахеобронхиальном дереве. Это были дети с неорганическими инородными телами и длительностью аспирации менее суток.

Итак, результаты проведенного исследования выявили значительный процент легочных осложнений вследствие аспирации инородных тел в дыхательные пути, ведущее значение в формировании которых имеют длительность аспирации, возраст больных и природа аспирированного инородного тела. Несмотря на удаление инород-

ных тел из дыхательных путей и комплексное лечение, общее клиническое состояние детей и состояние их трахеобронхиального дерева к моменту выписки из стационара к норме не приходят. Значительная частота сохраняющихся изменений в легких после удаления инородных тел диктует необходимость наблюдения этих детей у участкового педиатра и (или) пульмонолога в течение не менее 5 лет для предупреждения развития хронических бронхолегочных процессов и инвалидизации ребенка.

Список литературы

1. Осложнения при инородных телах нижних дыхательных путей в детском возрасте / В.Г. Зенгер, А.Е. Машков, Д.М. Мустафаев и др. // Российская оториноларингология. – 2008. – №3. – С. 46–51.
2. Инородное тело, симулирующее бронхиальную астму / Ю.Л. Мизерницкий и др. // Сложные диагностические случаи в практике детского врача; под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Двина. – М., 2010. – С. 292–297.
3. Рокицкий М.Р. Хирургические заболевания легких у детей. – Л., 1988. – С. 151–167.

4. Шамсиев А.М., Базаров Б.Б., Байбеков И.М. Патоморфологические изменения бронхов и легких при инородных телах у детей // Детская хирургия. – 2009. – №6. – С. 35–36.

5. Crawford NW. Foreign body aspiration in a child detected through emergency department radiology reporting: a case report // Eur J Emerg Med. – 2007. – №14(4). – P. 219–221.

6. Roberts J, Bartlett AH, Giannoni CM et al. Airway foreign bodies and brain abscesses: report of two cases and review of the literature // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2008. – №72(2). – P. 265–269.

Рецензенты:

Полевиченко Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №1 Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Чепурная М.М., д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФПК ППС Ростовского государственного медицинского университета, главный детский аллерголог МЗ Ростовской области, зав. пульмонологическим отделением ГУЗ ОДБ, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.

УДК 61:061.2/4.76.01.14

ПРОФИЛАКТИКА ИНВАЛИДНОСТИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА: ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО МАРКЕТИНГА

Куницына Н.М.

Медицинский центр «Поколение», Белгород, e-mail: kun_nm@list.ru

В статье представлены результаты собственного медико-организационного исследования по разработке принципов маркетинга в вопросах медицинской реабилитации для учреждений, оказывающих помощь пожилым гражданам. Сделан вывод о том, что функционирование лечебного учреждения в современных условиях, которые характеризуются рыночными условиями хозяйствования и в основе которых находятся экономические принципы и законы, вынуждают управленцев заострять внимание на маркетинговых или рыночных аспектах деятельности. Это в полной мере относится к учреждениям, на базе которых функционируют отделения медицинской реабилитации, в которых реализовываются программы по профилактике инвалидности для людей старших возрастных групп. Показано, что важное значение приобретает целевое проведение реабилитационных мероприятий для определенных потребителей рынка медицинских услуг.

Ключевые слова: пожилые люди, профилактика инвалидности, маркетинг

THE PREVENTION OF DISABILITY IN SENIORS: THE PROBLEM OF MEDICAL MARKETING

Kunitzyna N.M.

Medical Centre «Pokolenie», Belgorod, e-mail: kun_nm@list.ru

The results of own investigations in fields of marketing of medical rehabilitation in institutions for seniors are presented in this article. It is proved that in modern conditions which are characterised by market conditions in the base of which are the economical principles and laws, the functioning of medical institutions and of medical managers is based also at economical marketing and market aspects of activity. All these principles are in the base of those institutions, on the base of which the departments of medical rehabilitation worked, which realizes the rehabilitation programs, prophylaxis programs of the prevention of disability of elders. In article is proved the significance of aimed supplement of rehabilitation measures for the definite customers of the market of medical services.

Keywords: seniors, prevention of disability, marketing

В современных условиях организации здравоохранения вынуждены стремиться к максимальному удовлетворению потребности населения в качественной медицинской помощи, действуя при этом в условиях жесткой экономии ресурсов. Одним из действенных путей регуляции затрат учреждения представляется адресность его деятельности, т.е. оказание специализированных видов помощи в четком соответствии с потребностью в ней [1]. Научно-обоснованные мероприятия по повышению качества деятельности организации здравоохранения основаны на маркетинге [3, 4]. В последние годы большое внимание уделяется реализации программ по профилактике инвалидности у лиц старших возрастных групп [2,5].

Цель настоящей работы – разработать подходы к медицинскому маркетингу при реализации программ по профилактике инвалидности в учреждениях, оказывающих помощь пожилым гражданам.

Материал и методы исследования

Проведено изучение состояния профилактики инвалидности на поликлиническом, стационарном и санаторном этапах. Всего изучено 2858 медицинских технологий. При этом на амбулаторно-поликлиническом этапе обобщены данные в совокупности 1240, стационара – 942, санатория – 676 технологий

ведения пациентов разного профиля, включая терапевтический, хирургический, травматологический, неврологический и пр. Использованы методы клинического наблюдения, экспертного анализа, математико-статистической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение

Понятие маркетинга неразрывно связано с понятием рынка. В основе рынка в системе здравоохранения находится услуга. Услуга – это потребительская стоимость, которая не имеет материальной формы. Качество предоставленной услуги зависит от уровня подготовки персонала, с одной стороны, и от субъективной ее оценки потребителем, с другой.

В зависимости от этих потребностей производится сегментирование рынка медицинских услуг. Сегментирование потребительского рынка – это разделение пациентов по различным признакам. Пациентов можно разделить по основным потребностям на так называемом верхнем уровне сегментирования рынка. Тогда все медицинские мероприятия могут быть разбиты на три группы:

1. Медицинские услуги по сохранению жизни («маркетинговый сегмент жизни») – анестезиолого-реанимационная помощь,

перинатология и пр. Согласно экспертным данным, эти услуги осуществляются исключительно на стационарном этапе, $\chi^2 = 7,9, p < 0,05$.

2. Медицинские услуги, направленные на восстановление здоровья, сохранение и поддержание определенного уровня здоровья, жизнедеятельности и социальных функций.

2.1. Лечение острых или обострения хронических заболеваний.

2.2. Профилактика инвалидности и МР больных.

2.3. МР инвалидов.

Эти виды медицинских услуг характерны для всех этапов организации помощи, $\chi^2 = 8,7, p < 0,05$.

3. Медицинские услуги, направленные на сохранение и поддержание состояния здоровья, например, иммунопрофилактика, первичная профилактика заболеваний и пр. и проводятся в основном на амбулаторно-поликлиническом этапе, $\chi^2 = 8,2, p < 0,05$.

Таким образом, на рынке медицинских услуг значимое место занимает профилактика инвалидности и МР больных и инвалидов. При этом, согласно экспертным оценкам, профилактические и реабилитационные мероприятия как услуга оказываются на всех этапах организации медицинской помощи, что не характерно для других видов услуг. Это подчеркивает значимость профилактики инвалидности и также обосновывает целесообразность вовлечения в организацию профилактических и реабилитационных мероприятий всех этапов помощи.

Мы определяем программы профилактики инвалидности как медицинскую услугу, которая направлена на предотвращение инвалидности и улучшение КЖ пациента путем активации саногенетических процессов на поликлиническом, стационарном и санаторном этапах.

Программа профилактики инвалидности как услуга должна быть предоставлена значительному количеству больных, которые в ней нуждаются. Их также можно разделить по следующим основным признакам:

1. Возрастно-половые (мужчины, женщины, дети, подростки и пр.), $\chi^2 = 7,7, p < 0,05$.

2. Принадлежность к декретированным группам (больные, пострадавшие вследствие аварии на ЧАЭС; пожилые люди; женщины фертильного возраста), $\chi^2 = 7,9, p < 0,05$.

3. Наличие определенной нозологической формы (например, программы для пациентов, страдающих сахарным диабетом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и пр.), $\chi^2 = 8,1, p < 0,05$.

4. По клинико-реабилитационным группам, $\chi^2 = 8,3, p < 0,05$.

5. По экономическим группам (уровень платежеспособности, общего благосостояния), $\chi^2 = 8,6, p < 0,05$.

6. По отдельно предоставляемым методам, оказанию мероприятий на отдельных этапах оказания помощи – стационар – санаторий или по трехэтапной схеме, $\chi^2 = 8,5, p < 0,05$.

С понятием сегмента рынка тесным образом связаны представления о дифференцированном и недифференцированном маркетинге.

Дифференцированный маркетинг профилактических и реабилитационных услуг – это разработка различных технологий проведения профилактики инвалидности на этапах поликлиника – стационар – санаторий для каждого отдельного рыночного сегмента. Путем использования разных профилактических и реабилитационных технологий, сочетания этапов дифференцированный маркетинг дает возможность получить максимальный медико-социальный эффект, достигнуть высокого качества оказания помощи и в условиях маркетинговой (рыночной) системы здравоохранения – максимальную прибыль. Примером дифференцированного маркетинга профилактических и реабилитационных услуг является оказание помощи в условиях отдаленного от места проживания пациента санатория. В этом случае профилактическая и реабилитационная помощь оказывается адресно, как правило, трудоспособному населению, имеющему достаточно высокий уровень благосостояния, страдающему ограниченным количеством нозологических форм (хронический бронхит, бронхиальная астма, остеоартроз и пр.), первой или второй клинико-реабилитационной группы.

Мы провели изучение возрастного состава пациентов с хроническими заболеваниями терапевтического профиля, которые были направлены на поликлинический, санаторный и стационарный этапы. Объем выборочной совокупности составил 919 больных. У всех отмечался первый и второй ФК, высокий РП, наличие наиболее распространенных заболеваний терапевтического профиля. Выявлено, что на поликлиническом этапе наибольший удельный вес занимали пациенты в возрасте от 46 до 70 лет, в санатории – от 36 до 55 лет, а на стационарном этапе организации МР – от 46 до 65 лет. Мы сопоставили все три этапа и оказалось, что пациенты в возрасте от 46 до 55 лет с хроническими заболеваниями терапевтического профиля занимают наибольший удельный вес в возрастной структуре лиц,

направленных на программы профилактики инвалидности. Очевидно, что при составлении маркетинговых программ необходимо ориентироваться в первую очередь на этот возрастной сегмент потребительского рынка как самый крупный, состоящий из лиц трудоспособного возраста с наибольшими перспективами восстановления ослабленных функций.

Иное дело – *недифференцированный* маркетинг. Он заключается в минимизации различий между сегментами рынка. При этом в первую очередь принимаются во внимание общие черты потребителей реабилитационных услуг, а уже потом их различия. Недифференцированный маркетинг характерен прежде всего для общесоматических ЛПУ, в которых функционируют отделения МР. Они стремятся к удовлетворению потребностей максимального количества потребителей медицинской помощи. Примером недифференцированного маркетинга является деятельность государственных организаций здравоохранения – больниц, поликлиник, в основу работы которых положено удовлетворение спроса на качественное оказание медицинской помощи значительного количества самых разнообразных пациентов.

В соответствии с концепцией недифференцированного маркетинга большое значение придается общей культуре обслуживания потребителей медицинских услуг, поскольку именно эта сторона деятельности медицинского учреждения находится на «поверхности». Мы проводили маркетинговое исследование удовлетворенности больных культурой обслуживания нескольких городских поликлиник. Пациентам (объем выборки равен 256) было предложено анонимно заполнить анкету изучения мнения населения о работе поликлиники. По поводу заболевания в поликлинику обратилось 60,2% респондентов, для профилактического осмотра – 21,8%, получения каких-либо документов (справки, свидетельства и пр.) – 6,3%. Для прохождения мероприятий в поликлинику обратилось 11,7% больных из числа анкетированных.

Выявлено, что работой регистратуры удовлетворены 72,3% посетителей, не удовлетворены – 27,7%. Имеют место значительные временные потери при обращении в регистратуру – до 10 минут у 38,1%, от 10 до 20 минут – 27,9%, от 20 до 30 минут – 23,5%, более 30 минут – 10,5%. Наличие грубости, бестактности, невнимательности со стороны регистраторов отметили 24,4% опрошенных.

При обращении в поликлинику труднее всего записаться на прием к врачу-неврологу

(34,3%), окулисту (41,7%), кардиологу (17,8%), трудности при записи на прием к реабилитологу общего профиля отметили 2,1% опрошенных.

Работа специалистов поликлиник удовлетворяет 92,3% респондентов. Среди причин неудовлетворенности называют следующие: врачом уделяется недостаточно времени – 1,2%, недостаточно внимательное отношение врача к проблемам пациента – 5,2%, недостаточная (по мнению больного) квалификация врача – 3,4%, отсутствие достаточной со стороны врача информации по поводу здоровья – 3,9%, неудовлетворенность качеством лечения и реабилитации – 4,6%.

Имеют место значительные затраты на ожидание приема врача-реабилитолога – до 10 минут – 13,2%, от 10 до 20 минут – 17,8%, от 20 до 30 минут – 35,2%, от 30 до 40 минут – 17,9%, более 40 минут – 16,0%. Представленные данные маркетингового исследования позволяют выявить негативные стороны работы поликлиник, отмеченные потребителями, что должно стать предпосылкой для принятия должностными лицами соответствующих управленческих решений по оптимизации работы регистратуры, сокращению времени ожидания приема и пр.

Отдельные авторы считают, что недифференцированный маркетинг является экономически невыгодным для учреждений частных форм собственности, поскольку они не могут конкурировать на отдельных сегментах рынка услуг с ЛПУ, которые целенаправленно с ними работают. Это приводит к экономическим издержкам. В случае недифференцированного маркетинга покупателем медицинских услуг, как правило, является государство, которое гарантирует гражданам определенный объем медицинской помощи.

Сегмент «профилактика инвалидности» имеет свои характерные особенности. Они следующие:

1. Профилактика инвалидности у больных терапевтического профиля является непривлекательным сегментом в плане производственной миссии здравоохранения, $\chi^2 = 8,6, p < 0,05$. Это связано с тем, что медицинский и экономический эффект проявляется не сразу после ее окончания, а спустя некоторое время. Он определяется по снижению количества дней ВН, продолжительности случая нетрудоспособности, частоты госпитализаций и пр. Для их определения нужен довольно значительный (не менее полугодом) период времени.

2. Потребности потенциального пользователя профилактических и реабилита-

ционных услуг в большой степени зависят от его личных, индивидуальных, культурных и других особенностей, наличия у него рентных установок, конкретных медико-социальных проблем, с которой сталкивается личность, $\chi^2 = 8,2, p < 0,05$.

3. Большая доля потребностей потенциальных пользователей программ профилактики инвалидности относится к разряду отрицательных или скрытых, $\chi^2 = 8,1, p < 0,05$. Пациента достаточно сложно «заставить» заниматься ЛФК, для чего он должен прикладывать определенные волевые и физические усилия, да еще в ситуации, когда эффект от этих занятий наступит спустя какое-то время, когда они не обладают симптоматическим эффектом (например, не снижают выраженность болевого синдрома при остеоартрозе). Даже при наличии у больного потребности в улучшении показателей собственной жизнедеятельности, сохранении и поддержании здоровья, чему способствует ЛФК, на проведение этого метода у него может иметь место отрицательная или скрытая положительная потребность.

4. Высокая значимость создания установки на осуществление профилактики инвалидности у больных терапевтического профиля с целью перевода отрицательных и скрытых потребностей в положительные и открытые, $\chi^2 = 7,6, p < 0,05$. По этой причине в маркетинговой деятельности в сегменте рынка реабилитационных услуг большое значение имеет грамотная организация санитарно-просветительной работы, использование ресурсов собственно реабилитационной службы (создание установки психологом, психотерапевтом, организация деятельности «Школ больных» и пр.).

5. Высокая степень дифференциации пациентов в рамках данного сегмента. Профилактике инвалидности подлежат люди самых разных возрастов, с различными заболеваниями, степенью их выраженности и пр., $\chi^2 = 8,8, p < 0,05$.

6. Пациенты – потенциальные потребители профилактических и реабилитационных услуг испытывают сильное влияние немедицинских факторов, $\chi^2 = 8,7, p < 0,05$. Нередко иметь и даже «культивировать» хроническое заболевание выгодно, поскольку в глазах больных это оправдывает имеющаяся система льгот и дотаций. В такой ситуации профилактика инвалидности, воздействующая на последствия болезни как основы для определения инвалидности, снижает вероятность их получения и нежелательна для больного. Если же социальная ситуация будет складываться иначе и таким образом, что больной человек сможет иметь больше выгод от активной деятельности с

использованием остаточной трудоспособности, а не от инвалидности, то и отношение к профилактике инвалидности изменится и отрицательная потребность в ней перейдет в положительную.

Специалист по маркетингу сталкивается со следующими основными компонентами функционирования системы здравоохранения – формирование потребности пациента, формирование предложений со стороны ЛПО, регулирование спроса и врачебной деятельности. Они составляют основу маркетинговой деятельности. Далее мы рассмотрим каждую из этих позиций более подробно, тем более что в системе оказания профилактической реабилитационной помощи они имеют свою специфику и немаловажное значение.

Формирование потребности в профилактике инвалидности. Активное формирование потребности пациентов может быть достигнуто посредством:

- осмысливания медико-социальных проблем, вскрытие их роли и механизма влияния на возникновение нужд потребителя в реабилитационных услугах, $\chi^2 = 8,3, p < 0,05$;

- формирования определенного мнения в среде потребителей, $\chi^2 = 7,4, p < 0,05$;

- проведением целевого сегментирования рынка, $\chi^2 = 7,5, p < 0,05$.

Формирование предложений на рынке медицинских услуг предусматривает выполнение следующих позиций:

- изучение медико-социальных проблем (заболеваемость, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, первичный выход на инвалидность и пр.), выявление пациентов, которые имеют потребность в проведении МР, $\chi^2 = 8,1, p < 0,05$.

- разработка и внедрение стандартов программ по профилактике инвалидности на этапах поликлиника – стационар – санаторий, $\chi^2 = 8,1, p < 0,05$.

- введение системы квалификационного ранжирования, $\chi^2 = 7,8, p < 0,05$.

Регулирование спроса. Этот раздел наиболее близко подходит к финансовым взаимоотношениям пациента и ЛПУ. Регулирование спроса включает в себя:

- стимулирование потребителя профилактических и реабилитационных услуг, обеспечивающееся адекватным соотношением между платежеспособностью пациента и стоимостью конкретной услуги, $\chi^2 = 7,8, p < 0,05$.

- регулирование цены на услугу посредством поиска соответствия между содержанием медицинской процедуры и ее стоимостными характеристиками, $\chi^2 = 9,8, p < 0,05$.

• *сертификация профилактических и реабилитационных услуг*, т.е. достижение законодательно оформленного соответствия между медицинской процедурой и ее эффективностью, $\chi^2 = 7,6, p < 0,05$.

Выводы

Функционирование ЛПУ в современных условиях, которые характеризуются рыночными условиям хозяйствования и в основе которых находятся экономические принципы и законы, вынуждают управленцев заострять внимание на маркетинговых или рыночных аспектах деятельности. Это в полной мере относится к учреждениям, на базе которых функционируют отделения МР, в которых реализовываются программы по профилактике инвалидности для людей старших возрастных групп.

Список литературы

1. Авксентьева М.В., Бальчевский В.В., Воробьев П.А. Основы стандартизации в здравоохранении: учеб. пособие (под ред. А.И.Вялкова, П.А.Воробьева). – М.: Ньюдиамед, 2002. – 216 с.

2. Ильницкий А.Н. Система этапной медицинской реабилитации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 4. – С. 51–53.

3. Мыльникова И.С. Справочник заведующего отделением физиотерапии: Нормативные документы по организации работы. – М.: Грантъ, 2001. – 256 с.

4. Накатис Я.А., Кадыров Ф.Н. Современные методы управления и финансовый менеджмент учреждения здравоохранения. – М.: Грантъ, 2001. – 304 с.

5. Rau R. Qualitätsmanagement im interdisziplinären Fachkrankenhaus // Z. Rheumatol. – 1998. – № 57(6). – P. 413–419.

Рецензенты:

Процаев К.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 Белгородского государственного университета, г. Белгород;

Белый Ю.А., д.м.н., профессор, зам. директора по науке Калужского филиала ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии», г. Калуга;

Савин К.Н., д.э.н., профессор кафедры «Экономический анализ и качество» ГОУ ВПО «Тамбовский государственный технический университет», г. Тамбов.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.

УДК: 613.31:628.16-027.541:613.34-021.4(045)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ, ПОЛУЧЕННОЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОКАЛЬНЫХ СИСТЕМ ОЧИСТКИ

²Лаврентьев М.В., ¹Орлов А.А., ²Елисеев Ю.Ю.

¹Саратовский НИИ сельской гигиены Роспотребнадзора, Саратов;

²ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: lavmax730@yandex.ru

Проведена оценка эффективности работы локальных систем очистки питьевой воды, в отношении микробиологических, органолептических и санитарно-химических показателей. Пробы воды отбирались в учреждениях повышенной социальной значимости в малых населенных пунктах Саратовской области в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Установлена высокая эффективность работы локальных установок очистки воды по снижению запаха, привкуса, цветности, мутности, уменьшению содержания железа и органических веществ при использовании воды, как из поверхностных, так и из подземных водоисточников.

Ключевые слова: питьевая вода, очистка

HYGIENIC EVALUATION OF THE QUALITY OF DRINKING WATER OBTAINED WITH THE USE OF LOCAL SYSTEMS CLEANERS

²Lavrentiev M.V., ¹Orlov A.A., ²Eliseev Y.Y.

¹Institute of Rural Health I Saratovsky Rospotrebnadzor, Saratov;

²Saratov State Medical University them. V.I. Razumovsky Health Ministry of Russia, Saratov, e-mail: lavmax730@yandex.ru

The evaluation of the effectiveness of local systems of water purification, for microbiological, organoleptic and chemical indicators. Water samples were collected in the institutions of high social importance in the small towns of Saratov region in accordance with applicable regulatory and procedural documents. The high efficiency of the local water treatment plants to reduce the smell, taste, color, turbidity, a decrease of iron content and organic matter in water use, both from surface and from underground water sources.

Keywords: drinking water purification

Проблема обеспечения населения Нижнего Поволжья высококачественной питьевой водой занимает одно из ведущих мест среди социально значимых вопросов в регионе. Наиболее актуальной она является для малых населенных пунктов, где только треть жителей имеет доступ к безопасным системам водоснабжения и обеспечена канализацией [1].

В неблагоприятном положении оказались малые населенные пункты, использующие поверхностные водоемы. Именно они в первую очередь подвергаются интенсивному антропогенному воздействию со стороны промышленных агломераций и объектов сельского хозяйства [3].

Известно, что подземные воды по сравнению с открытыми водоемами наиболее надежны с санитарной точки зрения [2]. В то же время в случае нарушения гигиенических требований при организации водоснабжения и они могут стать источником эпидемиологической опасности. При этом природная защищенность подземных источников не всегда гарантирует сохранение необходимого качества воды [4].

Кроме санитарного состояния водоисточников важным фактором, влияющим на условия водопользования населения, явля-

ются условия транспортировки воды. Высокая степень изношенности магистральных водоводов и разводящей сети, достигающая 80–100%, в последние годы приобретает особую роль в ухудшении потребительских качеств водопроводной воды [5].

Одним из перспективных направлений обеспечения сел доброкачественной водой населения является максимальное приближение систем очистки и обеззараживания воды к потребителям. С 2008 года в Саратовской области осуществляется внедрение в социально-значимые учреждения локальных установок для очистки питьевой воды. В настоящее время в детских дошкольных и школьных учреждениях области эксплуатируется более 450 компактных водоочистных установок.

Материал и методы исследования

В исследовании было отобрано 200 проб воды из различных поверхностных, подземных водоемов и разводящей системы водоснабжения Саратовской области и проведено 3000 определений содержания химических веществ. Сухой остаток в воде определяли по ГОСТ 18164–72. Водородный показатель определяли электрометрическим методом. Щелочность определяли титрованием воды раствором сильной кислоты электрометрическим методом. Определение общей жесткости воды проводили по ГОСТ 4151–72

титрованием пробы трилоном Б при pH 10 в присутствии индикатора. Содержание хлоридов устанавливали по ГОСТ 4245–72 титрованием азотнокислым серебром. Сульфаты оценивали по ГОСТ 4389–72 турбидиметрическим методом. Аммиак оценивали по ГОСТ 4192–48 путем сравнения интенсивности окраски исследуемой воды с эталоном при добавлении в исследуемую воду, содержащую аммиак, реактив Несслера. Определение содержания нитратов в воде проводили по ГОСТ 18826–73 колориметрическим методом с салициловокислым натрием путем построения калибровочного графика. Перманганатную окисляемость определяли методом Кубеля. Содержание общего железа оценивали по ГОСТ 4011–72 колориметрическим методом с роданидом путем сравнения интенсивности окрасок воды и стандартного раствора.

Определение количественного содержания химических микроэлементов проводилось в ФГУН «Саратовский НИИ Сельской гигиены» Роспотребнадзора в соответствии с общепринятыми в гигиенической практике санитарно-химическими методами. Полученные результаты были подвергнуты вариационному анализу с вычислением средней арифметической и ее ошибки. Различия средних величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. При оценке различий показателей между группами взят порог доверительной вероятности не менее 0,95 с уровнем значимости p не более 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Гигиенические исследования эффективности работы локальных установок осуществлялись в различных по условиям водопользования районах Саратовской области: правобережном Саратовском (преимущественное использование подземных вод) и левобережном Федоровском (преимущественное использование поверхностных вод). В качестве исходной воды использовалась вода из подземных и поверхностных источников водоснабжения. Отбор проб проводился в местах водозаборов, из разводящей сети до и после очистки на локальных установках. Санитарно-гигиеническое обследование водоисточников, а также отбор проб и анализ качества воды осуществлялись в соответствии с действующими нормативно-методическими документами.

Анализ состояния водоснабжения в Саратовском районе позволил установить, что из 74 сельских поселений только семь снабжаются водой из поверхностных водоемов, в шести селах используются родники, в остальных имеются водопроводы из артезианских скважин. Более половины водопроводов эксплуатируются с нарушением санитарных требований: отсутствуют зоны санитарной охраны, скважины не очищаются, не дезинфицируются и т.д.

В селах Ново-Вольновка, Красный Октябрь, Клещевка, Усть-Курдом, Тарханы, Сабуровка, Вязовка Саратовского района, использующих воду открытых водоемов

без очистки, ее качество характеризуется неудовлетворительными органолептическими и санитарно-химическими показателями. Основными источниками загрязнения водоемов являются сточные воды с селитебных территорий, полей орошения, животноводческих комплексов, предприятий по переработке сельскохозяйственной продукции.

Исходная вода из артезианских скважин в селах Александровка, Михайловка, Рыбушка, Константиновка характеризовалась повышенным содержанием железа (до 1,5 мг/л), что, в свою очередь, отразилось на ухудшении органолептических показателей качества воды. Вода обладала металлическим привкусом и имела повышенную величину цветности, что приводило к многочисленным жалобам потребителей.

В подавляющем большинстве сел (25 из 29 сельских поселений) левобережного Федоровского района водоснабжение, осуществляется из открытых водоисточников – малых рек Еруслан, Б. Караман, М. Узень, а также прудов и водохранилищ. В 80% сел в водопроводной воде отмечается значительное бактериальное загрязнение.

Анализ качества воды источников водоснабжения в Саратовском и Федоровском районах показал, что до 80% проб не отвечают гигиеническим требованиям по санитарно-бактериологическим, химическим и органолептическим показателям (села Первомайское, Ивановка, Долина, Еруслан и др.). При этом вода поверхностных водоисточников характеризовалась значительным загрязнением органическими веществами, которое выражалось в повышенных величинах окисляемости, содержания аммиака, ПАВ и нефтепродуктов. Высокие концентрации аммиака (до 3,85 мг/дм³ у села Калуга на реке Большой Караман) при незначительных величинах нитритов и нитратов свидетельствовали о свежем загрязнении водоемов. В то же время вода подземных водоисточников была, как правило, более минерализованной, отличалась повышенной жесткостью, содержанием железа, сульфатов и хлоридов (табл. 1). Так, например, минерализация воды из артезианской скважины в селе Долина Федоровского района в летний период 2010 года достигала 1656,8 мг/дм³, а величина жесткости – 15,3 °Ж.

В связи с неудовлетворительным состоянием качества воды источников водоснабжения, а также дальнейшим ухудшением ее санитарных показателей в процессе транспортировки по устаревшим водоводам возникла острая необходимость ее очистки и обеззараживания непосредственно у потребителей, в первую очередь в учреждениях социальной значимости.

Таблица 1

Характеристика качества воды в источниках водоснабжения Саратовской области (средние величины)

Показатели	Поверхностные источники ($M \pm m$)	Подземные источники ($M \pm m$)
	Образцы воды ($n = 10$)	
Запах, баллы	2,6 ± 0,4	1,3 ± 0,3
Привкус, баллы	2,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2
Цветность, град	25 ± 1,4	35,3 ± 1,9
Мутность, мг/дм ³	3,2 ± 0,6	1,1 ± 0,2
pH	7,4 ± 0,02	7,9 ± 0,1
Аммиак, мг/дм ³	2,1 ± 0,5	0,4 ± 0,1
Нитриты, мг/дм ³	0,05 ± 0,009	0,01 ± 0,001
Нитраты, мг/дм ³	1,0 ± 0,2	13,3 ± 1,3
Жесткость, °Ж	4,1 ± 0,5	8,7 ± 1,3
Хлориды, мг/дм ³	46,7 ± 1,3	218,7 ± 1,4
Сульфаты, мг/дм ³	32,7 ± 1,4	253,3 ± 1,9
Сухой остаток, мг/дм ³	97,4 ± 1,8	981,1 ± 1,4
Окисляемость перм., мг/дм ³	5,6 ± 1,0	2,5 ± 0,2
Железо, мг/л	0,1 ± 0,03	0,7 ± 0,1
Нефтепродукты, мг/дм ³	0,1 ± 0,05	0,03 ± 0,006

В Саратовской области наиболее широкое распространение получили локальные водоочистные установки «Радуга-М» и «Лисскон» производительностью от 200 до 5000 л/ч. Оба типа установок способны работать при использовании воды, как из поверхностных, так и из подземных источников.

Обработка питьевой воды на локальных установках модульного типа «Радуга-М» включала в себя несколько ступеней очистки, в том числе от механических и взвешенных частиц, цветности, мутности, железа, органических соединений. Для удаления бактериальных загрязнений использовалась ультрафиолетовое обеззараживание.

В установках «Лисскон» в качестве предварительной ступени использовался сетчатый фильтр, задерживающий частицы размером более 400 мкм. Включение в систему фильтра механической очистки и обезжелезивания EcoWater PF-12 позволяло воде освобождаться от частиц размером более 30 мкм. При этом одновременно из воды удалялось железо. Использование установки EcoWater 3000 R30 обеспечивало умягчение воды. На третьей ступени производилось обеззараживание воды с помощью ультрафиолетового облучателя Sterilight S-8Q. На четвертой ступени вода проходила тонкую механическую очистку на 5-микронной структуре фильтра US Filter BB10. И на конечной стадии для подготовки питьевой воды использовался обратноосмотический фильтр. Преимуществами установок «Лисскон» являются:

- возможность очистки воды от солей жесткости, железа, алюминия и природных

органических соединений в одну стадию и в одном аппарате;

- экономичность и экологичность процесса;
- автоматизация, надежность и простота эксплуатации оборудования.

Всего изучена работа двадцати установок, в том числе работающих с использованием поверхностных (6 установок) и подземных (14 установок) водоисточников. Пробы воды отбирались с трехкратной повторностью до и после обработки на установках. Данные по эффективности очистки воды приведены в табл. 2.

Исследованиями установлено, что в результате обработки воды поверхностных водоисточников на установках «Радуга-М» и «Лисскон» существенно улучшаются как органолептические (запах, привкус, цветность, мутность), так и отдельные санитарно-химические показатели, в частности содержание азотистых веществ, нефтепродуктов, перманганатной окисляемости. Отмечено достоверное снижение в воде после обработки на установках содержания железа. При высоком исходном содержании (до 1,25 мг/дм³) его концентрация снижалась до нормативных значений (0,3 мг/дм³).

Полученная на установках вода даже в наиболее неблагоприятные периоды года – весной и летом – по указанным показателям, как правило, соответствовала гигиеническим требованиям.

Изучение качества воды до и после очистки на установке «Радуга-М» позволило выявить, что показатели, характеризующие ее минеральный состав: жесткость,

щелочность, содержание хлоридов, сульфатов и сухого остатка изменялись несущественно. При этом жесткость воды после обработки в ряде случаев была выше исходного содержания. Так, если жесткость исходной воды из артезианской скважины села Березина Речка составляла 13,3 °Ж, то

после обработки – 15,2 °Ж. Жесткость воды в селе Октябрьский городок (артезианская скважина в школе) составляла до и после обработки 8,2 и 8,3 °Ж соответственно. Указанное свидетельствует об отсутствии эффекта деминерализации воды во время ее прохождения через установку «Радуга-М».

Таблица 2

Эффективности очистки воды на локальных установках (%)

Показатели	Образцы воды (n = 5)			
	Саратовский район		Федоровский район	
	Поверхностный источник (M ± m)	Подземный источник (M ± m)	Поверхностный источник (M ± m)	Подземный источник (M ± m)
Запах	70,8 ± 1,8	88,5 ± 1,3	76,0 ± 1,9	83,1 ± 1,8
Привкус	64,6 ± 1,3	91,0 ± 1,8	77,0 ± 1,6	89,9 ± 1,8
Цветность	23,9 ± 1,9	73,0 ± 2,1	27,6 ± 1,1	62,3 ± 1,5
Мутность	62,4 ± 1,1	53,2 ± 1,2	67,2 ± 1,7	51,6 ± 1,6
pH	7,6 ± 0,3	7,2 ± 0,2	7,5 ± 0,1	7,4 ± 0,1
Аммиак	59,8 ± 1,9	59,1 ± 1,2	58,9 ± 1,2	59,3 ± 1,6
Нитриты	18,4 ± 2,0	9,2 ± 1,1	20,0 ± 0,7	24,7 ± 1,4
Нитраты	38,2 ± 1,4	12,3 ± 0,3	55,2 ± 1,3	15,5 ± 0,7
Жесткость	6,9 ± 0,2	27,6 ± 1,4	5,1 ± 0,4	36,3 ± 1,5
Хлориды	24,4 ± 0,2	38,1 ± 1,4	26,3 ± 1,9	31,7 ± 1,3
Сульфаты ³	39,6 ± 1,9	20,3 ± 1,5	51,7 ± 1,2	30,2 ± 1,5
Сухой остаток	19,6 ± 1,1	59,0 ± 1,1	34,3 ± 1,3	58,5 ± 1,8
Окисляемость	30,5 ± 1,3	35,1 ± 1,7	27,9 ± 1,3	39,9 ± 1,9
Железо	29,7 ± 1,3	43,8 ± 1,4	33,4 ± 1,1	45,7 ± 1,3
Нефтепродукты	27,5 ± 1,4	15,4 ± 0,9		

Мониторинг за работой установок позволил выявить недостаточную эффективность очистки на установке «Радуга-М» в отношении мутности воды, превышающей 5 мг/дм³. В этом случае отмечалось «отравление» фильтрующих элементов механическими частицами и резкое снижение эффективности работы локальных установок. Положение усугублялось отсутствием постоянного сервисного обслуживания и авторского контроля со стороны производителей.

В отличие от установок «Радуга-М» в результате обработки воды на установке «Лисскон» отмечалось значительное (более 50%) снижение величины жесткости. Установлено существенное снижение содержания сухого остатка на 76,8%, содержания хлоридов на 37,3% и сульфатов на 35,8% при умягчении воды из артезианских скважин. При исходном содержании в пределах нормативных значений после обработки на установке отмечено уменьшение содержания аммиака в 3 раза и общего железа – в 2 раза.

После прохождения фильтрующих устройств, а также после обработки ультрафиолетом очищенная вода по бактериологическим и санитарно-химическим

показателям полностью удовлетворяла гигиеническим требованиям. Опрос сельского населения выявил благоприятное отношение к качеству очищенной на установке воды. Более 90% респондентов оценили воду как вполне пригодную для питьевых и хозяйственно-бытовых целей.

В работе была проведена комплексная оценка соответствия качества воды подземных и поверхностных водоемов Саратовской области требованиям санитарных стандартов. Показано, что исследуемые водоемы имели неблагоприятные органолептические показатели (запах, привкус, цветность, мутность), содержали химические загрязнители (железо, сульфаты, хлориды, ПАВ, нефтепродукты и аммиак) в концентрациях, превышающих ПДУ. Выявляемые показатели перманганатной окисляемости свидетельствовали о незавершенности процессов самоочищения в водоемах. Низкая эффективность очистки воды на сельских водоочистных сооружениях не позволяла добиться соответствия ее СанПиН 2.1.4.1074–01. Предложенные нами в Федо-

ровском и Саратовском районах локальные системы очистки воды марок «Радуга-М» и «Лисскон» позволили кондиционировать воду до уровня качества, соответствующего гигиеническим требованиям. Вместе с тем наблюдение за эксплуатацией установок показало, что эффективность их работы в значительной мере зависит от уровня и периодичности сервисного обслуживания. Для обеспечения высокого качества их работы необходим постоянный мониторинг со стороны изготовителей и представителей Роспотребнадзора.

Выводы

1. Для водоснабжения сельского населения Саратовской области используются подземные и поверхностные источники водоснабжения, отличающиеся как уровнем, так и характером загрязнения. В наиболее неблагоприятном отношении находятся системы водоснабжения Заволжья, использующие в основном поверхностные водоисточники, которые характеризуются значительным загрязнением органическими соединениями (1,5–2 ПДК). Вода подземных водоисточников Заволжья более минерализована, отличается повышенной жесткостью, содержанием железа, сульфатов и хлоридов (1–2 ПДК).

2. Установлена высокая эффективность работы локальных установок очистки воды «Лисскон», «Радуга-М», позволяющих не только улучшить органолептические показатели (запах, привкус, цветность, мутность), но и снизить содержание железа и органических веществ в воде поверхностных и подземных водоисточников. Более того, установки «Лисскон» могут быть также использованы для снижения солесодержания и жесткости в воде.

3. Результаты исследований, свидетельствующие о высокой эффективности

очистки воды на локальных установках питьевой воды, а также положительная оценка населением получаемой воды, позволяют их рекомендовать для кондиционирования питьевой воды в сельской местности.

4. Необходимо осуществлять строгий гигиенический контроль за эксплуатацией локальных установок только при наличии договоров сервисного обслуживания.

Список литературы

1. Бабаян Г.Г. Влияние длительной эксплуатации водозаборных сооружений на качество подземных вод республики Армения // Вода, экология и технология: Тезисы докл. 7-го междунар. конгресса «Экватэк-2006». – М., 2006. – С. 167.
2. Красовский Г.Н., Жолдакова З.И., Можаяв Е.А. Новая концепция санитарной охраны водоемов // Гигиена и санитария. – 1994. – №2. – С. 16–19.
3. Новиков Ю.В., Калашников И.А., Матеосова В.А. Методические подходы к оценке современных условий формирования санитарного состояния водоемов сельских районов // Гигиена и санитария. – 1989. – №7. – С. 4–7.
4. Онищенко Г.Г., Пожидаева Т.Я., Роговец А.И. О состоянии питьевого водоснабжения в Российской Федерации // Здоровье населения и среда обитания. – 2000. – №6. – С. 7–9.
5. Скутин В.И. Подземные воды – гарантированный источник обеспечения населения Якутии питьевой водой // Актуальные вопросы обеспечения Якутии доброкачественной питьевой водой. – Якутск, 2000. – С. 22–26.

Рецензенты:

Трубецков А.Д., д.м.н., зам. директора по научной работе ФГУН «Саратовский НИИ Сельской гигиены Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека», г. Саратов;

Луцевич И.Н., д.м.н., зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 26.06.2011.

УДК 616.345-089.843:616.329-089.844-092

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ИСКУССТВЕННОГО ПИЩЕВОДА

Лапий Г.А., Непомнящих Л.М., Чикинев Ю.В., Говорков Р.В., Судовых И.Е.

НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск,

e-mail: pathol@soramn.ru

Изучены особенности структурной реорганизации искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки, при патологических состояниях в отдаленном периоде после пластики. Установлено, что в процессе функционирования колонотрансплантата в слизистой оболочке реализуется сложный комплекс реакций адаптивного и патологического генеза. При стенозах эзофагоколоноанастомоза в биоптатах обнаружены очаговые склеротические изменения слизистой оболочки, слабо выраженная дистрофия эпителия, гиперплазия и гиперсекреция бокаловидных клеток. При колонопатии трансплантата характерны значительная дистрофия и пролиферация эпителия в сочетании с обильной полиморфноклеточной инфильтрацией собственного слоя. При деформации искусственного пищевода отмечено прогрессирование дистрофически-атрофических и склеротических изменений слизистой оболочки. В популяции эпителиальных клеток колонотрансплантата преобладают бокаловидные клетки с ультраструктурными признаками высокой секреторной функции, встречаются олигомукозные и, реже, низкодифференцированные клетки, обнаружены колоноциты с признаками альтерации и дегенеративными изменениями цитоплазматических органелл.

Ключевые слова: эзофагопластика, колонотрансплантат, болезнь искусственного пищевода, патоморфология, ультраструктура

MORPHOLOGICAL REORGANIZATION OF THE COLON TRANSPLANT UNDER PATHOLOGICAL CONDITIONS IN THE ESOPHAGEAL SUBSTITUTE

Lapii G.A., Nepomnyashchikh L.M., Chikinev Y.V., Govorkov R.V., Sudovykh I.E.

Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology SD RAMS, Novosibirsk,

e-mail: pathol@soramn.ru

The features of the restructuring of artificial esophagus formed from the colon under pathological conditions after the prolonged postoperative time period were investigated. It was found that during the colon graft functioning a complex set of adaptive and pathological responses occurs in mucosa. An observation of biopsy samples from transplant patients with esophagogastric anastomotic stenosis revealed focal sclerotic changes of the mucous membranes, mild epithelial dystrophy, both hyperplasia and hypersecretion of goblet cells. The colonopathy graft is characterized by significant degeneration and proliferation of the epithelium combined with abundant polymorphocellular infiltration of lamina propria. In cases of esophageal substitute deformation the progression of dystrophic-atrophic and sclerotic changes in the mucous membranes is noted. The epithelial cell population of colon transplant consists predominantly of goblet cells showing ultrastructural signs of high secretory function, there are oligomucous and occasional poorly differentiated cells, as well as colonocytes with signs of alteration and degenerative changes of cytoplasmic organelles.

Keywords: esophagoplasty, colon transplant, esophageal substitute disease, pathomorphology, ultrastructure

Активное применение реконструктивных технологий при коррекции доброкачественных заболеваний пищевода диктует необходимость углубленного исследования проблемы отдаленных последствий эзофагопластики. Современным принципам реконструктивной хирургии пищевода соответствует одномоментная эзофагопластика, в качестве основных органов-доноров используются желудок и толстая кишка. При послеожоговых рубцовых стриктурах пищевода в случаях значительного повреждения и рубцовой деформации желудочной стенки операцией выбора является эзофагоколонопластика [1, 5, 7].

Возможность успешного применения колонотрансплантатов для замещения пораженного пищевода обеспечивает выраженный магистральный тип кровоснабжения, устойчивость тканевых компонентов к действию гипоксии и агрессивных факто-

ров желудочного секрета, незначительное влияние на процессы пищеварения при выключении продленных сегментов толстой кишки. В качестве пластического материала могут использоваться как правые, так и левые отделы толстой кишки. Многие авторы отдают предпочтение формированию трансплантата из левого фланга ободочной кишки, аргументируя свой выбор особенностями ее структурных параметров (достаточной длиной при небольшом диаметре) и сохранением устойчивого кровоснабжения после мобилизации протяженных сегментов, что позволяет выполнять различные виды реконструктивных вмешательств: шунтирующую, субтотальную или тотальную эзофагопластику [5].

В отдаленном послеоперационном периоде существует риск развития патологических состояний искусственного пищевода, которые длительное время клас-

сифицировали как органические и функциональные. Развитие представлений о морфологическом субстрате патологии стимулировало исследования в этом направлении, что привело к созданию современной нозологической классификации болезни искусственного пищевода [4]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует системный подход в изучении механизмов структурной реорганизации трансплантатов после различных видов пластик, сведения о которых фрагментарны и представлены в разрозненных публикациях.

Работы, в которых анализируются морфологические изменения искусственного пищевода из толстой кишки, свидетельствуют о наличии потенциала реализации в колонотрансплантате широкого спектра патологических феноменов, от минимальной воспалительной реакции до образования язв, развития фиброза и возможности неопластической трансформации [2, 3, 8, 9]. Интегральный структурный анализ позволяет выявить закономерности морфологических изменений трансплантата и установить ключевые звенья патоморфогенеза болезни искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки.

Цель исследования – изучить структурные модификации трансплантата толстой кишки при патологических состояниях искусственного пищевода в отдаленном периоде после пластики, выполненной по поводу доброкачественных заболеваний пищевода.

Материал и методы исследования

Исследовано 36 мужчин и 21 женщина в возрасте от 18 до 73 лет, перенесших эзофагопластику толстой кишкой в связи с рубцовыми стриктурами пищевода после химического ожога, у которых впоследствии развилась болезнь искусственного пищевода. Большинству пациентов выполнялась одномоментная шунтирующая эзофагопластика левой половиной ободочной кишки с расположением трансплантата в переднем средостении, в 4 случаях была проведена экстирпация пищевода и колонопластика с расположением трансплантата в заднем средостении в ложе удаленного пищевода. В отдаленном послеоперационном периоде проводился клинико-морфологический мониторинг патологических состояний искусственного пищевода, сроки наблюдения варьировались от 1 месяца до 11 лет, в 1 случае давность пластики составила около 26 лет и в 3 случаях превышала 40 лет. При выполнении эндоскопического исследования искусственного пищевода брались биоптаты слизистой оболочки из измененных участков трансплантата, зоны эзофагоколоноанастомоза и колоногастроанастомоза.

Для световой микроскопии биоптаты слизистой оболочки фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина и подвергали общепринятой гистологической обработке. Парафиновые срезы красили гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией

Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Парафиновые срезы исследовали в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия), для получения микрофотографий использовали цифровую фотокамеру Leica DFC 320 (Германия) и компьютерную программу Leica QWin.

Предназначенные для электронной микроскопии фрагменты ткани фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида, затем постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия, обрабатывали по стандартной методике и заливали в смесь эпона и аралдита. Полутоновые срезы окрашивали капельным способом 1%-м раствором азура II. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 («Jeol», Япония). Электронограммы получали с помощью цифровой камеры Veleta и программного обеспечения iTEM (фирма «Olympus», Япония, Германия).

Результаты исследования и их обсуждение

По данным клинико-рентгенологического и эндоскопического мониторинга среди патологических состояний искусственного пищевода, сформированного из толстой кишки, доминировали стенозы эзофагоколоноанастомоза (26 наблюдений, 45,6%), намного реже встречались стенозы дистального анастомоза (5 случаев, 8,8%). У 12 пациентов выявили признаки эритематозной колонопатии трансплантата (21,0%), в 4 случаях обнаружили язвы колоногастроанастомоза (7,0%). Тяжелым осложнением колонопластики являлась деформация колонотрансплантата, выявленная в 10 случаях (17,5%) с наиболее длительными сроками функционирования искусственного пищевода. В 9 наблюдениях регистрировались клинические проявления демпинг-синдрома. У некоторых пациентов наблюдалось сочетанное развитие патологических состояний искусственного пищевода.

При эндоскопическом исследовании рубцовые стенозы эзофагоколоноанастомоза I–II степени выявили в 52,4% случаев, III степени – в 38,1 и в 9,5% имела место IV степень стеноза. Трансплантат толстой кишки в большинстве наблюдений сохранял гаустральный рельеф поверхности, иногда выявлялись участки сглаженности складок и расширений, наблюдались очаги разрыхления и гиперемии слизистой оболочки, стертость сосудистого рисунка, в ряде случаев в просвете трансплантата определялось присутствие желчи. В 10 наблюдениях верифицировали функционально значимую деформацию трансплантата с девиацией избыточной петли, формированием дополнительных изгибов, задержкой в них пищевых остатков. У 4 пациентов при эзофагоскопии были обнаружены язвенные дефекты, локализующиеся в зоне колоно-

гастроанастомоза или наданастомозном сегменте трансплантата, у одного из них в динамике наблюдения выявили эрозии и рубцовую деформацию двенадцатиперстной кишки.

Светомикроскопическое исследование биоптатов показало, что слизистая оболочка трансплантата толстой кишки в большинстве наблюдений сохраняла типичную микроархитектонику, построенную из многочисленных либеркюновых крипт. Характерными были явления адаптивной перестройки эпителия, что выражалось тенденцией к укрупнению и более компактному распределению крипт, признаками гиперплазии и гиперсекреции бокаловидных клеток. В поверхностном слое эпителия и выстилке либеркюновых крипт преобладали крупные экзокриноциты, местами они приобретали псевдомногорядность, располагались несколько хаотично, число столбчатых колоноцитов заметно сокращалось.

При стенозах эзофагоколоноанастомоза в биоптатах регистрировались очаговые слабо выраженные дистрофические изменения толстокишечного эпителия, образованного высокодифференцированными бокаловидными клетками с обильной ШИК-позитивной цитоплазмой. Камбиальные зоны эпителия четко ограничивались донными отделами крипт, где выявлялись недифференцированные клетки, изредка визуализировались митозы. Склеротическая реакция слизистой оболочки колонотрансплантата проявлялась незначительно, преимущественно в глубоких участках ткани. В образцах из зоны эзофагоколоноанастомоза выявлялись очаги разрастания молодой волокнистой соединительной ткани, что ассоциировалось с пролиферацией кровеносных капилляров (иногда они имели утолщенные стенки) и косвенно указывало на ишемический компонент развития фиброза.

При колонопатии трансплантата обращали на себя внимание диффузные дистрофические изменения эпителиального компартмента слизистой оболочки, местами отмечалась повышенная десквамация клеток. Высота колоноцитов на протяжении эпителиального пласта колебалась, цитоплазма некоторых клеток была вакуолизирована, с неравномерным содержанием секрета, ядра смещены к апикальному полюсу, иногда располагались на разном уровне. В двух случаях обнаружили признаки слабой дисплазии эпителия. Нередко наблюдалась элонгация камбиальных зон эпителия, заполненных многочисленными недифференцированными клетками. Увеличивалось число фигур митотического деления, в клеточной популяции возраста-

ло количество молодых форм колоноцитов. При этом в верхних сегментах либеркюновых крипт между зрелыми бокаловидными клетками выявлялись неполностью дифференцированные экзокриноциты, что свидетельствовало о несбалансированности процессов пролиферации и дифференцировки эпителия.

В строме при явлениях колонопатии распространялась диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация, в составе которой часто визуализировали примесь полинуклеарных лейкоцитов, выявлялись очаги интерстициального отека и капиллярного полнокровия. Склеротические изменения были менее выражены, чем в случаях стеноза эзофагоанастомоза, и в основном регистрировались у пациентов пожилого возраста, что могло быть обусловлено инволютивными изменениями слизистой оболочки колонотрансплантата.

Наиболее значительные деструктивные изменения слизистой оболочки регистрировались при эрозивно-язвенных повреждениях искусственного пищевода. В стадию обострения в биоптатах из дна язвы визуализировался некротический детрит, обильно пропитанный лейкоцитами. В периульцерозных участках выявлялись фрагменты грануляций, локусы регенерирующего эпителия, чередующиеся с очагами дистрофии и некробиоза клеток. Либеркюновые крипты были несколько деформированы, собственная пластинка резко полнокровна, отечна, выявлялась диффузная полиморфноклеточная инфильтрация.

Вне зоны ульцерации прослеживался определенный вектор структурных изменений с преобладанием патологических реакций в дистальных участках трансплантата по сравнению с верхними сегментами, где они характеризовались схожими модификациями, но значительно меньшей интенсивности. Предполагается, что в ульцерогенезе искусственного пищевода существенная роль принадлежит длительному контакту слизистой оболочки колонотрансплантата с агрессивными компонентами желудочно-кишечного рефлюксата [2, 4], действие которых может усиливаться на фоне недостаточности цитопротективного потенциала эпителия и локального дефицита микроциркуляции.

В случаях выраженной деформации искусственного пищевода слизистая оболочка была неравномерно истончена, чаще отмечали признаки дистрофически-атрофических изменений толстокишечного эпителия, что ассоциировалось с интенсификацией клеточной пролиферации и элонгацией камбиальных зон. На поверхности некото-

рых образцов выявлялись следы микробного ландшафта, нарастала интенсивность полиморфноклеточной инфильтрации собственной пластинки, очаговые расстройства микроциркуляции, что отчасти объясняется нарушением пассажа пищевых масс по колонотрансплантату, их длительной задержкой и возможным раздражительным воздействием на слизистую оболочку.

Важной особенностью биоптатов при деформациях трансплантата являлась склеротическая реорганизация стромального компартмента, что выражалось уплотнением интерстиция с разрастанием тонких пучков коллагеновых волокон, склеротическими изменениями мышечной пластинки, фиброзом подслизистого слоя. Повышенная коллагенизация слизистой оболочки в этих случаях может быть инициирована длительными функциональными нагрузками, выполняемыми трансплантатом в антифизиологических условиях, а с другой стороны, обусловлена прогрессированием инволютивного процесса в стенке искусственного пищевода и фактором ишемии, особенно у лиц пожилого возраста.

При электронно-микроскопическом исследовании биоптатов колонотрансплантата обнаружили гетерогенность ультраструктурной организации толстокишечного эпителия. Основу клеточной популяции составляли крупные бокаловидные клетки с признаками высокой секреторной функции. Цитоплазма экзокриноцитов была растянута многочисленными электронно-прозрачными глобулами слизи, сливающимися в конгломераты. Ядра уплощенной формы с узкой полоской периферического гетерохроматина отнесены к базальному полюсу. В свободном от секреторных глобул цитоплазматическом матриксе находили фрагменты гиперплазированного пластинчатого комплекса, отдельные профили гранулярной цитоплазматической сети, небольшие митохондрии с короткими кристами. Местами вследствие отека наблюдалась незначительная дилатация интерцеллюлярных пространств, базальная мембрана сохраняла свою непрерывность на всех участках.

В камбиальных зонах эпителия визуализировались низкодифференцированные клетки, для ультраструктуры которых характерно наличие крупных округлых ядер с петлистыми ядрышками. В цитоплазматическом компартменте представлено большое число митохондрий округлой и вытянутой формы, которые часто были окружены цистернами гранулярной цитоплазматической сети, дифференцировалось множество свободных рибосом и полисом, обращали

на себя внимание небольшие скопления мелких вакуолей.

При колонопатии трансплантата клеточные популяции в функциональных зонах либеркюновых крипт содержали большое число олигомукозных клеток. Внутриклеточная организация их отличалась наличием одиночных электронно-прозрачных глобул слизи, крупными элементами гиперплазированного пластинчатого комплекса, хорошо развитыми цистернами цитоплазматической сети, мембраны которых были усеяны рибосомами.

Вместе с тем в составе эпителия выявлялись колоноциты с признаками альтерации, что выражалось полиморфизмом слизистых глобул с оптически плотными включениями, расширением перинуклеарных пространств и повышенной инвагинацией нуклеолеммы, набуханием митохондрий, вакуолизацией цитоплазматической сети, парциальным лизисом цитоплазмы. Апикальная клеточная поверхность была частично деформирована.

В очагах атрофии слизистой оболочки колоноциты приобретали кубическую форму, количество слизистых глобул в цитоплазме уменьшалось, изредка возле них просматривались лизосомы. Клеточные ядра с повышенным содержанием гетерохроматина локализовались периферически, цитоплазматический матрикс уплотнялся, в нем плохо дифференцировались органеллы биосинтеза. Межклеточные контакты типа интердигитаций подвергались локальной деструкции, вследствие чего латеральные отростки плазмолеммы свободно выступали в интерцеллюлярные пространства. Местами прослеживалась повышенная извитость базальной клеточной мембраны, выявлялись очаги ее разрыхления.

Таким образом, трансплантат толстой кишки в отдаленном периоде после эзофагопластики подвергается структурной реорганизации, что может ассоциироваться с различными патологическими состояниями искусственного пищевода. Возникновение и развитие этих изменений обусловлено, в первую очередь, непосредственно реконструктивным вмешательством, связанным с формированием и мобилизацией трансплантата и новыми условиями его функционирования, что ведет к реализации приспособительных реакций слизистой оболочки [3, 10]. Наиболее характерным признаком адаптивной перестройки толстокишечного эпителия являются гиперплазия и гиперсекреция бокаловидных клеток, обеспечивающих высокий уровень защитных свойств слизистой оболочки.

Патологические процессы в искусственном пищеводе могут быть индуци-

рованы многими причинами, ведущими из которых являются ишемический фактор, действие агрессивных внутрипросветных компонентов, включая желудочный рефлюксат, деформационный потенциал колонотрансплантата и дестабилизацию эффективного клиренса [4, 6]. Действие этих обстоятельств по отдельности и в комплексе может вести к прогрессирующей дистрофическим изменениям эпителия, нарушениям процессов клеточного обновления, расстройствам микроциркуляции, усилению полиморфноклеточной инфильтрации, а впоследствии к очаговым деструктивным изменениям и форсированию склеротической реорганизации трансплантата. Ультраструктурные модификации эпителиального компартмента в зависимости от ведущего патологического синдрома отражают интенсификацию секреторного потенциала бокаловидных клеток, альтерацию внутриклеточной организации и дегенеративные изменения цитоплазматических органелл колоноцитов.

Заключение

Результаты комплексного патоморфологического исследования показали, что патологические состояния искусственно пищевода, сформированного из толстой кишки, ассоциируются с различными структурными модификациями слизистой оболочки трансплантата. При стенозах эзофагоколоноанастомоза выявлены очаговые склеротические изменения слизистой оболочки, эпителий характеризуется признаками слабой дистрофии и гиперсекрецией слизи. При колонопатии трансплантата обнаружены выраженные дистрофические изменения поверхностного эпителия и либеркюновых крипт в сочетании с интенсификацией клеточной пролиферации, очагами полнокровия и обильной полиморфноклеточной инфильтрацией собственной пластинки. При деформации искусственного пищевода отмечены прогрессирование дистрофически-атрофических изменений эпителия и склеротическая реорганизация стромального компартмента слизистой оболочки. В популяции колоноцитов преобладают бокаловидные клетки с ультраструктурными признаками высокой секреторной функции, встречаются олигомукозные и, реже, низкодифференцированные клетки, обнаружены эпителиоциты с признаками альтерации и дегенеративными изменениями цитоплазматических ор-

ганелл. Общепатологические феномены, регистрируемые в биоптатах слизистой оболочки колонотрансплантата в отдаленном периоде после эзофагопластики, интерпретируются в контексте представлений о структурных маркерах болезни искусственного пищевода.

Список литературы

1. Верещако Р.И. Внутригрудная эзофагопластика при рубцовом стенозе пищевода // Украинский медицинский часопис. – 2008. – № 3(65)-V/VI. – С. 106–110.
2. Гюльмамедов П.Ф. Пептические заболевания искусственного пищевода и меры их профилактики // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 90–93.
3. Структурные модификации трансплантата толстой кишки при пластике пищевода / Г.А. Лапий, Ю.В. Чикинев, И.Е. Судовых, Р.В. Говорков // Бюл. exper. биол. – 2008. – Т. 146. № 10. – С. 461–466.
4. Болезни искусственного пищевода / А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, Ф.А. Черноусов, Д.А. Балалыкин. – М., 2008. – 673 с.
5. Эзофагоколонопластика при рубцовых послеожоговых стриктурах пищевода / Ю.В. Чикинев, Е.А. Дробязгин, И.В. Беркасова, А.В. Коробейников, Р.В. Говорков // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2009. – Т. 139, № 5. – С. 103–106.
6. Observation on the long-term complications after esophageal replacement with colon / B.C. Cheng, J. Xia, X.P. Liu et al. // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2007. – Vol. 45, №2. – P. 118–120.
7. Colonic interposition for esophageal replacement after caustic ingestion / M. Chirica, C. de Chaisemartin, N. Munoz-Bongrand et al. // J.Chir. (Paris). – 2009. – Vol. 146, №3. – P. 317–319.
8. A case of more abundant and dysplastic adenomas in the interposed colon than in the native colon / H.J. Hwang, K.H. Song, Y.H. Youn et al. // Yonsei. Med. J. – 2007. – Vol. 48, №6. – P. 1075–1078.
9. Jeyasingham K., Lerut T., Belsey R.H. Functional and mechanical sequelae of colon interposition for benign oesophageal disease // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15, № 3. – P. 331–332.
10. Late complications of colo-esophagoplasty and long-term features of adaptation / L. Kotsis, Z. Krisar, K. Orban, A. Csekeo // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2002. – Vol. 21, №1. – P. 79–83.

Рецензенты:

Любарский М.С., д.м.н., профессор, зав. отделом клинической лимфологии и зам. директора по научной и лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской биотехнологии и зам. директора по научной работе НИИ биохимии Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 616.831-009.26-053.2-036.865-039.76

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ, СТРАДАЮЩИХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Лучанинова В.Н., Осмоловский С.В., Бурмистрова Т.И.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития РФ», Владивосток, e-mail: lvaln@mail.ru

Представлено исследование об эффективности использования программы комплексной медико-социальной и психолого-педагогической реабилитации детей-инвалидов с детским церебральным параличом (ДЦП), основанной на учете индивидуальной степени тяжести функциональной зависимости от окружающих. Оценка проводилась у 913 детей-инвалидов по основным видам системных нарушений (двигательная и речевая сферы, психическое и психологическое состояние) с использованием авторской технологии. Было установлено, что интегративный показатель коррекции детей, занимавшихся по специальной программе, в 2,9 раза выше, чем у детей контрольной группы.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, инвалиды, реабилитация

REHABILITATION EFFICIENCY OF CHILDREN WITH THE INFANT CEREBRAL PARALYSIS

Luchaninova V.N., Osmolovskij S.V., Burmistrova T.I.

«Vladivostok state medical university of Ministry of Health and Social development of the Russian Federation», Vladivostok, e-mail: lvaln@mail.ru

Research about efficiency of complex medical, social and psychology-pedagogical rehabilitation program of children-invalids with a Child Cerebral Paralysis (CCP) is presented on the basis of individual severity level of functional dependence from invalid's associates. The estimation was spent with 913 children-invalids on principal kinds of system failure (locomotive and speech spheres, a mental and psychological condition) with use of author's technology. It has been established that integrative indicator of correction of children who were engaged under the special program, in 2,9 times above, than at children of control group.

Keywords: infant cerebral paralysis, invalids, rehabilitation

Среди заболеваний, обуславливающих детскую инвалидность, в Приморском крае, как в целом в России, лидирующее место занимают болезни нервной системы (32%). Среди них главной причиной инвалидизации детей на протяжении многих лет остается детский церебральный паралич (ДЦП) [2, 3, 4, 7]. Оказание полноценной реабилитационной помощи всем нуждающимся в ней детям-инвалидам невозможно в связи с недостаточным количеством специализированных учреждений в стране [1, 5, 6]. Не разработаны комплексные программы реабилитации детей-инвалидов с детским церебральным параличом в зависимости от их возраста, формы и степени тяжести заболевания. Не определена система оценки функционального состояния ребенка-инвалида, его реабилитационного потенциала и эффективности реабилитационных мероприятий.

Цель исследования: определить эффективность разработанной дифференцированной программы комплексной медико-социальной и психолого-педагогической реабилитации с учётом степени тяжести функциональной зависимости детей-инвалидов с детским церебральным параличом от окружающих.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 913 детей-инвалидов с детским церебральным параличом в возрасте от

6 мес. до 18 лет, состоявшие на диспансерном учёте в Государственном учреждении здравоохранения «Краевой центр восстановительной медицины и реабилитации» (сплошное когортное исследование). Все дети с установленным диагнозом и оформленной инвалидностью. Верификация диагноза была проведена в соответствии с приказом МЗ и СР РФ «Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы» от 23.12.2009 г. № 1013. По клиническим формам ДЦП, согласно общепринятой в России классификации К.А Семёновой, (1979) большую часть (77,4 ± 1,3%) составили дети со спастическими формами заболевания: нижним спастическим парапарезом – 72,2 ± 1,6%, спастическим гемипарезом – 24,9 ± 1,2%, спастическим тетрапарезом – 2,9 ± 0,6%. Детей с атонически-астатической формой ДЦП было 11,7 ± 1,3%, с гиперкинетической – 10,9 ± 1,1%. Основную группу составили 547 (59,9%) человек, контрольную – 366 (40,1%). Значимых различий по степени тяжести инвалидизирующего заболевания среди детей основной и контрольной групп отмечено не было.

Главным критерием формирования основной группы явилось прохождение детьми на базе Центра 2–4 курсов в течение календарного года 3-недельного комплексного лечения. Дети контрольной группы лечились нерегулярно (менее одного раза в год). Каждая группа была разделена на четыре возрастные подгруппы: 1-я – дети в возрасте от 6 мес. до 2 лет, 2-я – от 3 до 6 лет, 3-я – от 7 до 12 лет, 4-я – от 13 до 17 лет. Деление детей на указанные возрастные группы определялось использованием соответствующих возрасту различных видов, методов и методик реабили-

литации при едином (строго индивидуальном) подходе к восстановительному лечению детей-инвалидов.

Оценка степени функциональной зависимости ребенка-инвалида от окружающих осуществлялась посредством разработанного нами интегративного показателя коррекции (ИПК) с учетом имевшихся у больного стойких ограничений жизнедеятельности по четырём основным группам системных нарушений: двигательная и речевая сферы, психическое и психологическое состояние (патент на изобретение №2391899, 20.06.2010). По проведенным разделам обследования вычислялись показатели уровня функциональных возможностей ребенка до начала проведения реабилитационных мероприятий и уровня достигнутого в ходе реабилитации по формуле:

$$K_{И(Р)} = \frac{\sum_{j=1}^{j=5} (\sum_{i=1}^{i=n} B_i) \cdot b_j}{N \cdot n} \cdot 100,$$

где $K_{и}$ – коэффициент (оценка) исходного состояния; $K_{р}$ – коэффициент (оценка) состояния ребенка после проведения реабилитационных мероприятий; N – количество детей; n – количество параметров наблюдений; B_i – наличие параметра наблюдения (да – 1, нет – 0); i – номер параметра наблюдения; b_j – оценочный балл; j – номер оценочного бала; ($j = 1, b_1 = 0$; $j = 2, b_2 = 0,25$; $j = 3, b_3 = 0,5$; $j = 4, b_4 = 0,75$; $j = 5, b_5 = 1$).

Показатели разности значений $K_{р} - K_{и}$ в процентном отношении наглядно отражают динамику, произошедшую в результате реабилитационных мероприятий, образуя коэффициент эффективности (КЭ) работы с данной группой детей в том, или ином виде нарушений. Частное от деления суммарного значения КЭ на количество обследуемых детей в данной возрастной группе или сфере жизнедеятельности, представляет собой интегративные показатели коррекции (ИПК) ребенка определенного возраста в конкретном виде функциональных нарушений.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе физического развития выявлено, что у 757 (82,9%) детей, страдающих ДЦП, оно ниже среднего уровня, дисгармоничное. Очень низкое, резко дисгармоничное физическое развитие выявлено у 116 (12,7%) детей. Только 40 (4,4%) детей с ДЦП имели физическое развитие среднее гармоничное. Распределение детей по группам здоровья произошло следующим образом: 314 (34,4%) детей вошли в третью группу здоровья, 582 (63,7%) – в четвертую и 17 (1,9%) в пятую.

Анализ результатов исследования уровня соматической заболеваемости показал, что у детей с ДЦП она в 1,3 раза выше регионального показателя (3215,7‰ против 2473,6‰, $p < 0,01$). В том числе: болезнями органов дыхания в 1,45 раза (1770,0‰ против 1220,7‰, $p < 0,01$), болезнями нервной системы в 2,7 раза (227,4‰ против 83,6‰, $p < 0,01$), болезнями органов зрения в 1,8 раза (187,3 против 110,2, $p < 0,01$),

психическими расстройствами в 2,2 раза (148,5‰ против 67,1‰, $p < 0,01$), болезнями костно-мышечной системы в 1,38 раза (143,1 против 103,2, $p < 0,05$).

В результате исследования функциональных возможностей детей с ДЦП выявлено, что нарушения двигательных функций в той или иной степени диагностировались у всех 913 (100%) детей. У 749 (81,7%) детей отмечена задержка психического развития, в том числе у 315 (34,5%) – с нарушениями интеллекта. Различные виды нарушений речи имелись у 656 (71,8%) пациентов, проблемы, связанные с самообслуживанием, – у 667 (73,1%). Из общего числа детей с ДЦП 362 (39,7%) ребенка страдали нарушениями сенсорных функций, в том числе 225 (62,2%) – нарушениями зрительного восприятия, 91 (25,1%) – слухового и 65 (18,0%) детей – расстройствами тактильных ощущений.

В соответствии со значениями ИПК до проведения реабилитационных мероприятий дети распределились по трем степеням функциональной зависимости от окружающих: I степень (незначительная зависимость) – более 0,75 баллов (60 детей), II степень (умеренная зависимость) – от 0,5 до 0,75 (623 ребенка), III степень (выраженная зависимость) – до 0,5 баллов (230 детей) (Приказ № 1013 МЗ РФ).

В целях проведения систематического контроля за ходом реабилитационного процесса, его интенсификации посредством своевременной коррекции индивидуально-программного обеспечения ребенка-инвалида расчет ИПК производился в процессе лечения неоднократно с обязательным ежегодным итогом.

Лечение детей проводилось в соответствии с разработанной нами программой комплексной медико-социальной и психолого-педагогической реабилитации детей с ДЦП в зависимости от их возраста, формы заболевания и степени функциональной зависимости. В комплексе реабилитационных мероприятий использовались физические, физиотерапевтические, медикаментозные методы восстановительного лечения, в том числе посредством компьютерных комплексов с биологической обратной связью. Психолого-педагогическая реабилитация осуществлялась методами психологической и речевой коррекции, посредством сенсорной терапии, талассотерапии, иппотерапии, зоотерапии, Монтессори-терапии, музыкотерапии.

Определяющим условием реабилитационного процесса являлось активное использование всего ресурсного обеспечения Центра, кратность курсового лечения и непрерывность реабилитации при непосред-

ственном участии членов семьи ребенка-инвалида. Период исследования составил три года (2008–2010). Результаты представлены в таблице.

Интегративный показатель коррекции (ИПК) двигательных нарушений среди детей всех возрастов основной группы составил

15,0% против 1,9% в контрольной, психических нарушений – 9,9% против 5,9%, нарушений психологического развития – 28,2% против 7,8, речевых нарушений – 33,1% против 14,5%. ИПК детей, вошедших в основную группу, составил 21,6%, что в 2,9 раза больше, чем в контрольной группе (7,5%).

Интегративные показатели эффективности реабилитации детей с ДЦП в основной и контрольной группах наблюдения по видам ограничений жизнедеятельности

Вид функционального нарушения	Возрастные группы								Средний показатель КЭ
	6 мес. – 3 г. (1 группа)		3–6 лет (2 группа)		7–12 лет (3 группа)		13–17 лет (4 группа)		
	Основная группа N = 108	Контрольная группа N = 24	Основная группа N = 211	Контрольная группа N = 52	Основная группа N = 187	Контрольная группа N = 123	Основная группа N = 41	Контрольная группа N = 167	Основная группа / контрольная группа
Двигательные нарушения	9,2 ± 2,8	1,6 ± 2,5*	11,8 ± 2,2	2,6 ± 2,2**	21,7 ± 3,2	3,2 ± 0,9***	17,2 ± 5,8	0,2 ± 0,3***	15,0/1,9
Психические нарушения	21,0 ± 4,3	14,0 ± 7,6**	12,8 ± 2,4	8,3 ± 1,7**	2,4 ± 1,07	1,2 ± 0,8*	3,2 ± 2,7	0,4 ± 0,4*	9,9/5,9
Психологические нарушения	29,7 ± 4,7	7,3 ± 1,9***	36,3 ± 3,0	11,5 ± 2,1***	28,7 ± 3,6	7,2 ± 1,7***	18,0 ± 5,6	5,2 ± 2,0***	28,2/7,8
Речевые нарушения	52,6 ± 3,3	25,9 ± 10**	37,8 ± 3,2	15,4 ± 1,3***	27,4 ± 3,6	9,8 ± 1,2***	14,6 ± 2,1	7,1 ± 1,7*	33,1/14,5
Итого	28,1	12,2	24,7	9,4	20,0	5,4	13,2	3,2	21,6/7,5

Условные обозначения: КЭ – коэффициент эффективности реабилитации, P – достоверность различия показателей между основной и контрольной группами (* – P ≤ 0,05; ** – P ≤ 0,01; *** – P ≤ 0,001).

Установлено, что реабилитационный потенциал детей с ДЦП обратно пропорционален их возрасту. Наиболее эффективно поддаются коррекции речевые нарушения и нарушения психологического развития. Коррекция психических нарушений наиболее сложна и имеет самый низкий коэффициент эффективности. Наиболее выраженная динамика отмечена в группах детей с ДЦП в форме спастического гемипареза и нижнего спастического парапареза, умеренная среди детей с гиперкинетической и атонически-астатической формами заболевания. Среди детей со спастическим тетрапарезом динамика низкая.

Выявлено, что процесс восстановления нарушений в двигательной сфере достоверно наиболее эффективно протекает у детей школьного возраста 7–12 лет (21,7%) и подростков (17,2%, p ≤ 0,01). Коррекции в сфере психологического развития достоверно лучше поддаются дети дошкольного возраста 3–6 лет (36,3%, p ≤ 0,01) и дети раннего возраста (1-й группы) (29,7%, p ≤ 0,01). Значения показателей коррекции психических и речевых нарушений снижаются по мере взросления детей. При этом результаты коррекции нарушений речи достоверно более выражены в первой возрастной группе (52,6%, p < 0,01) и среди детей дошкольного возраста (37,8%, p < 0,01). Коррекция психических нарушений достоверно достигнута у детей раннего возраста на 21%

детей дошкольного возраста на 12,8% при незначительной динамике в старших возрастных подгруппах: 2,4 и 3,2% соответственно (p < 0,01).

По всем видам нарушений средний показатель эффективности реабилитации детей раннего возраста составил 28,1% против 12,2% в контрольной группе. Во второй возрастной подгруппе это соотношение следующее: 24,7 и 9,4%, в третьей – 20,0 и 5,4%, в подростковой – 13,2 и 3,2%.

Перераспределение детей по степеням тяжести их функциональной зависимости (ФЗ) от окружающих произошло следующим образом: 66 (28,7%) человек выбыло из группы детей с выраженной степенью ФЗ, в том числе в группу с умеренной степенью зависимости 14 (2,3%) детей, незначительной – 31 (51,7%). Снята инвалидность у 21 (2,28%) ребенка (в контрольной группе – 3 (0,3%)).

В результате проведения сравнительной характеристики уровня корреляции до и после проведения реабилитационного процесса во всех возрастных группах выявлено усиление связи между двигательной активностью и речью (R = 0,78–0,84). Сильная связь отмечена между речью и психическим состоянием (R = 0,79–0,87). Связь между двигательной сферой и уровнем психологического развития детей значительно снижается (R = 0,97–0,29). Последний факт свидетельствует о том, что

степень тяжести двигательного дефекта не является определяющим фактором в недоразвитии сенсорно-перцептивной деятельности. Дифференцированная в зависимости от возраста психолого-педагогическая реабилитация детей-инвалидов приводит к снижению зависимости психологического развития от двигательных нарушений, что во многом определяет успешность социальной адаптации ребенка-инвалида. Также установлено, что интегративный показатель коррекции детей, занимавшихся по разработанной программе, в 2,9 раза выше, чем у детей контрольной группы.

Дополнительным подтверждением эффективности работы специализированного реабилитационного учреждения является и тот факт, что за время проведения исследования лишь один ребенок из всех находившихся под нашим наблюдением передан в учреждение интернатного типа. Из 840 (92%) способных к обучению детей-инвалидов с ДЦП 557 (61%) детей учатся в общеобразовательных школах, 183 (20%) – в специализированных, 100 (11%) – на дому. Три ребенка, регулярно проходившие реабилитационные курсы, окончили школу с золотой медалью, 17 детей поступили в высшие и 12 в среднетехнические учебные заведения.

Заключение

Таким образом, выполненные исследования показали, что предложенные дифференцированные программы комплексной реабилитации детей-инвалидов, а также способ оценки функционального состояния и эффективности реабилитации детей-инвалидов психоневрологического профиля доказали свою практическую значимость

и могут быть рекомендованы к использованию в реабилитационных учреждениях края и других регионов России.

Список литературы

1. Астахова Л.В. Современные подходы и технологии в реабилитации детей-инвалидов с заболеваниями нервной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2002. – 25 с.
2. Атлас детской инвалидности в России (электронная версия) / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, Д.М. Зелинская и др. – 2007.
3. Зелинская Д.И. О состоянии детской инвалидности и реализации Федеральной целевой программы «Дети-инвалиды» // Российский педиатрический журнал. – 2001. – №2. – С. 4–7.
4. Камаев И.А., Позднякова М.А. Ребёнок-инвалид: организация медико-социального обеспечения. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 247 с.
5. Приходько О.Г. Воспитание и обучение детей раннего дошкольного возраста с нарушениями опорно-двигательного аппарата // Специальная дошкольная педагогика. – М., 2001. – С. 183–219.
6. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. – М.: Антидор, 1999. – 384 с.
7. Шипицина, Л.М., Мамайчук И.И. Детский церебральный паралич. – СПб.: Дидактика Плюс, 2001. – 271 с.

Рецензенты:

Мирошниченко В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлиники и детских инфекционных болезней ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Владивосток;

Транковская Л.В., д.м.н., профессор кафедры ФПК медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 614.2-053.2

КРИТЕРИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ**Лысенков С.П., Ожева Р.Ш., Шарипов Р.Г.***ГОУ ВПО «Майковский государственный технологический университет, медицинский институт», Майкоп, e-mail: sergey-prof@mail.ru*

В статье проводится анализ методов оценки состояния здоровья различных групп населения. Подчеркивается разноплановость трактовки понятия «здоровье». Сегодня оценка уровня здоровья весьма условна и методически не определена. Многими авторами оценка уровня здоровья проводится на основе различных физических тестов, исключающих субъективное восприятие личностью собственного здоровья. Существующие методики оценки качества жизни позволяют провести такую оценку. Авторы предлагают оценивать «качество здоровья» на основе объективных и субъективных критериев.

Ключевые слова: здоровье, адаптация, качество жизни, качество здоровья**QUALITY OF LIFE CRITERIA IN HEALTH ESTIMATION****Lysenkov S.P., Ozheva R. S., Sharipov R.G.***SEI HPO «Maikop state technological university», Maikop, e-mail: sergey-prof@mail.ru*

Methods of health estimation of different population groups have been analyzed. Different notions of the concept «health» have been given. Today health estimation is not defined precisely. Many authors use various physical tests, that don't take into consideration personal attitude to people's own health. Available health estimation methods enable us to do it. The authors offer to estimate «health quality» relying on objective and personal criteria.

Keywords: health, adaptation, quality of life, quality of health

В уставе Всемирной организации здравоохранения здоровье определяется как «состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только как отсутствие болезни или физических дефектов» [15]. Уже в этом определении внесен элемент социальной адаптации (трудовой адаптации) человека в обществе.

По мнению Р.М. Баевского [3], здоровье является контрольным, специфическим состоянием организма, обеспечивающим достижение им своего функционального оптимума, предполагающим взаимодействие и адаптацию к окружающей среде на основе биохимической, психологической и социальной сущности человека.

П.Г. Царфис [10] рассматривает здоровье, как состояние организма, при котором все его функции находятся в гармоничном и динамическом равновесии с окружающей средой.

Более эмоциональное определение здоровья приведено в работе Г.Л. Апанасенко и Л.А. Поповой [2], где авторы оценивают здоровье как социальную ценность, представляющую из себя результат взаимодействия индивида и окружающей среды.

Схожими мы обнаруживаем определения у В.А. Лишук, Е.В. Мостковой [6] и Э.Н. Вайнер [4], в которых здоровье рассматривается как состояние равновесия между адаптационными возможностями организма и непрерывно изменяющимися условиями среды.

Сам процесс перехода от здоровья к болезни характеризуется в начальных стадиях напряжением адаптивных механизмов (до-

нологические состояния), а затем и срывом адаптации [3, 5]. Сегодня проблема состоит в том, чтобы найти информативные критерии и маркеры, способные диагностировать преморбидные состояния. При этом следует учитывать тот факт, что в большинстве определений здоровья подчеркивается его двойственность, обусловленная биологической и социальной сущностью человека. Если сегодня оценка биологических (физических) возможностей человека достаточно полно разработана, то критерии оценки биосоциальной адаптации человека далеки от совершенства. В большей части такая оценка проводится специалистом на основании собственного анализа и заключения.

Адаптационная возможность организма к внешней среде зависит, в первую очередь, от резервных возможностей организма, которые являются следствием работы физиологических функциональных систем: дыхания, кровообращения, поведения т.д. При этом надо помнить, что формирование функциональных систем и процесса адаптации – это динамичный процесс, в котором принимают участие нейро-эндокринно-имунная система. Реализация функционирования этих систем проходит на самых разных уровнях организации: молекулярном, субклеточном, клеточном органом, организационном и т.д., а процесс формирования функциональных систем и достижение ими конечного результата всегда несут в себе определенную эмоциональную окраску. Эти состояния проявляются в социальной активности, эмоциональности, жизненных установках, в общении с дру-

гими людьми. Надо себе представлять, что характер внутреннего состояния человека может подсказать сам человек. При этом, попадая под идеальную модель здорового человека по определению ВОЗ, его собственная оценка состояния здоровья может быть совершенно иной. Самое главное, что эта оценка является результатом интуитивного восприятия человеком своей дизадаптации. Следовательно, для оценки состояния здоровья человека необходимо мнение самого человека, его субъективное восприятие собственного «я» в конкретной социально-биологической среде. Эта мысль перекликается, как нам кажется, с идеями Н.А. Агаджаняна [1] о «нравственном здоровье». Но, по-видимому, нравственное здоровье относится к сфере социального функционирования человека, которое может включать ряд других составляющих. Можно привести в качестве примера «репродуктивное здоровье», включающее в себя «сексуальное здоровье», которое направлено в конечном итоге на воспроизводство общества. Если человек получает удовольствие от сексуальной жизни, рождает здоровых детей и радуется жизни, то он оценивает эту жизнь как качественную. Можно представить и обратную картину, которая будет оцениваться человеком как жизнь с низким качеством. Этими примерами мы хотим подчеркнуть необходимость введения дополнительных критериев в оценке уровня здоровья и, возможно, в его определение.

В большой степени к этой миссии подходит критерий «качество жизни». Ведь то, о чем говорит академик Н.А. Агаджанян, а именно о «нравственном здоровье», является составляющей качества жизни, так как качество жизни включает в себя психологическое, социальное, физическое и духовное благополучие. Духовность или нравственность человека и общества является показателем его цивилизации, уровня развития общества, его гармоничности и совершенства.

Однако современные представления о здоровье все больше и больше включают психосоциальный компонент индивидуума. Нравственное здоровье в понимании каждого человека различно и может предполагать наличие нравственных устоев, соблюдение общественных норм поведения, отношение к семье, родителям, старшим и т.д., затрагивая лишь частично категорию социального благополучия. Нравственное здоровье охватывает куда более широкие аспекты внутреннего состояния человека и его взаимодействия с обществом.

Несомненно, что нравственность формировалась по мере усовершенствования

сообщества людей, его формы бытия. В основе своей в формировании этой категории лежит биологический вид, наделенный разумом – Homo Sapiens. Возможно, что в основе формирования нравственности лежит биологическая основа, которая позволяла решать насущные проблемы общества: добывание пищи, выживание и приспособление к неблагоприятным условиям природы, охрана своего сообщества от врагов и др. По мере усложнения организации общества нравственность все больше входит в противоречие с обществом. Сегодня мы, к сожалению, констатируем факт потери нравственности обществом. Категория нравственности, являясь отражением «здоровья общества», в меньшей степени характеризует здоровье конкретного человека или часть общества. Хотя в основе своей сама идея рассматривать здоровье в совокупности с нравственным здоровьем очень привлекательна.

Сегодня количественная оценка уровня здоровья или текущего функционального состояния организации определяется по трем компонентам: уровню функционирования, степени напряжения и функциональным резервам. Использование комплекса тестов позволяет в большей степени говорить о физическом состоянии человека. Напрашивается вполне логичный вопрос – возможна ли количественная оценка субъективного восприятия, особенно психологического и социального состояния самим субъектом. Такие методики существуют и они успешно используются для оценки различных воздействий (или ситуаций) на человека. При интегрированной оценке «качества здоровья» мы получаем полноценное представление об уровне здоровья и качестве жизни человека в данный момент и в данных условиях. Имея в руках цифровое выражение этих двух категорий, можно легко определить уровень здоровья, определить показания к коррекции здоровья, оценить эффективность лечебных и профилактических мероприятий.

Следует согласиться с авторами, выделяющими 3 составляющих компонента в феномене «здоровье»: физический, психический и социальный.

Если физический компонент может быть оценен многочисленными скрининговыми методиками, регистрирующими изменения и адаптацию наиболее значимых функциональных систем, то относительно «психического» и «социального» здоровья такие методики не получили широкого распространения. Более того, вопрос состоит в том, каким образом оценить социальную и психическую составляющие. Как утвержд-

дал один из известных отечественных физиологов А.А. Ухтомский «... так называемые субъективные оценки столь же объективны, как и всякие другие, и дадут на практике критерии утомления и утомляемости более деликатные и точные, чем существующие лабораторные методы сами по себе» [11]. Проблема эта остается открытой и диктует необходимость в определении универсального набора критериев, максимально раскрывающих эти три составляющие. Эти критерии не могут быть как нечто застывшее, но для определенного этапа развития науки они, несомненно, позволяют объективизировать качество здоровья. Учитывая, что степень сохранности здоровья у конкретного человека может быть различной от идеального до болезни, вполне логично оперировать категорией «качества здоровья». Последнее могло бы включать в себя объективную оценку уровня соматического здоровья человека (общества) и субъективную оценку психосоциального функционирования.

В связи с наличием методик, способных охарактеризовать объективную и субъективную составляющие, можно предположить, что такая оценка соответствовала бы понятию «качество здоровья».

Особую проблему в плане диагностики представляют донозологические и преморбидные состояния [3]. Несколько десятилетий назад проблема практически не разрабатывалась и лишь потребности космической медицины поставили перед исследователями задачи ранней диагностики и прогнозирования преморбидных донозологических состояний. Сегодня их диагностика строится на использовании огромного количества функциональных тестов, требующих времени и аппаратного обеспечения. Однако вегетативная регуляция физиологических функций особенно в режиме их напряжения через те же вегетативные образования сопровождается определенной эмоциональной субъективной окраской. Оценка этого субъективного состояния позволит диагностировать либо прогнозировать развитие «третьего состояния» [9]. Для полной оценки уровня здоровья такая информация необходима.

Сам собой напрашивается термин «качество здоровья», включающий в себя объективную оценку состояния физиологических систем организма, наличие или отсутствие заболеваний, а также субъективную оценку человеком своего эмоционального и психосоциального состояния. Если показатели объективного исследования и субъективной оценки имеют максимальное значение установленной нормы, то можно говорить и о ка-

чественном здоровье. Категорий качества здоровья может быть несколько: высокое, среднее, низкое качество здоровья. Если такую оценку проводить по отношению к тяжелым больным, то, возможно, необходимо ввести категорию «крайне низкое качество».

Наиболее близка к задачам, которые мы здесь рассматриваем, наука валеология («Valeo» – здоровье, «logos» – слова, учение). Предмет изучения валеологии лежит на уровне отдельного человека, общества в целом и природы. Человек рассматривается и как биологическое существо, и как составляющая общества, и как элемент биосферы, а его физическое, психическое, нравственное здоровье – как равноценные компоненты. Только в гармонии с природой возможно полноценное и качественное здоровье.

Оценивая здоровье, чаще мы прибегаем к оценке его физико-химического гомеостаза, степени адаптивности различных функциональных систем, используя при этом различные критерии и тесты. Для изучения адаптационных возможностей здорового человека часто используются экстремальные или стрессовые воздействия. При этом мы на основе изменения различных физиологических или биохимических параметров и их сравнения с нормой судим об адаптационных возможностях человека и состоянии его здоровья. Однако нравственное здоровье мы таким образом оценить не можем. Казалось бы идея хороша, но методического подхода нет. Однако, если внимательно вдуматься в определение «здоровье», то мы можем найти много общего с категорией «качество жизни». К слову следует сказать, что сегодня термином «качество жизни» оперируют и политики, и бизнесмены, и медики, и все, кто прямо или косвенно касается этой проблемы. В большинстве зарубежных развитых стран методика определения качества жизни применяется широко в самых различных сферах деятельности общества. Самым печальным в этой ситуации является то, что каждый из них вкладывает свой смысл в это понятие. К всеобщему удовлетворению разработчики этой проблемы в России [7, 8] дали научное обоснование, ввели терминологию, используемую для оценки качества жизни и саму методологию оценки. В нашей стране заслуга в разработке научного направления по исследованию качества жизни различных слоев населения, включая и больных, принадлежит Национальному центру качества жизни и его сотрудникам А.А. Новик, Т.И. Ионовой и другим [7, 8].

Важным аспектом этого вопроса является то, что оценку качества жизни проводит сам человек (здоровый или больной).

Человек сам выражает свое отношение к состоянию здоровья, оценивая различные его составляющие: физическое состояние, эмоциональное, ролевое, психосоциальное и т.п. Более того, большинство методик оценки качества жизни [12–14] в конечном итоге оперирует цифрами. Другими словами, категория «качество жизни» приобретает цифровое или балльное выражение. Это позволяет уже проводить количественное сравнение данной категории у различных представителей нашего общества, оценивать экологическую составляющую в поддержании качества жизни, проводить мониторинг в динамике оздоровительных мероприятий и т.д.

Появление в медицинской науке столь уникального инструмента открывает широкие возможности к оценке здоровья, но уже в более полном понимании этой категории. Использование универсальных критериев, которые применяются в методиках оценки качества жизни, могло бы конкретизировать и дополнить оценку состояния здоровья человека.

Такая оценка, в первую очередь, дает значительно более объемное представление как о здоровом человеке, так и о больном. В связи с этим можно было бы предложить формулировку категории здоровья, как «полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, основанное на объективной и субъективной оценке, а не просто отсутствие заболевания».

Имея опыт оценки качества жизни подростков различных этнических групп, можно было бы рекомендовать дополнить общеизвестные критерии физического состояния показателями, отражающими психосоциальное состояние, либо интегративными показателями, которые включали бы в себя психосоциальное функционирование наряду с физическим функционированием. Сильная корреляционная связь показателей эмоционального, ролевого, психического функционирования с показателями психосоциального функционирования позволяет использовать последний как интегративный показатель качества жизни, а в перспективе и качества здоровья. В какой-то степени это будет отражать «нравственное здоровье». Конкретизация подходов в оценке состоя-

ния здоровья является шагом к усовершенствованию и смысловому расширению категории «здоровье».

Список литературы

1. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Проблемы адаптации и учение о здоровье. – М.: Изд-во Российского университета Дружбы народов. – 2006. – 284 с.
2. Апанасенко Г.Л., Попова Л.А. Медицинская валеология. – Киев: Здоровья, 1998. – 248 с.
3. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. – М.: Медицина, 1979. – 298 с.
4. Вайнер Э.Н. Валеология. – М.: Флинта: Наука, 2001. – 416 с.
5. Киров В.Н., Войнов В.Б. Критерии оценки уровня здоровья // Валеология. – 1998. – № 3. – С. 43–48.
6. Лишук В.А., Мосткова Е.В. Девять ступеней к здоровью. – М.: БИНОМ, 1997. – 320 с.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие / под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. – 313 с.
8. Новик А.А., Ионова Т.И., Никитина Т.П. Современные стандарты исследования качества жизни в педиатрии // Вестник межнационального центра исследования Качества жизни. 2009. – № 13–14. – С. 6–12.
9. Тель Л.З. Валеология: учение о здоровье, болезни и выздоровлении в 3 т. Т. 1. – М.: АСТ; Астрель, 2001. – Т.1. – 480 с.
10. Царфис В.Г. Природа и здоровье человека. – М.: Выс. шк., 1987. – 480 с.
11. Ухтомский А.А. Физиология двигательного аппарата. Утомление // Собрание соч. – Т.3. – Л., 1952. – С. 135–136.
12. Bullinger M. European Paediatric Health-Related Quality of Life Assessment // The DISABKIDS Group. Qual. Life News-etter. – 2002. – Vol. 29. – P. 5–6.
13. Hids P.S. Quality of life as conveyed by pediatric patients with cancer // Qual. Life Res. – 2004. – Vol.13 (4). – P. 761–772.
14. Varni J., Seid M., Kurtin P. The PedsQL™ 4,0: Reability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version Generic Core Scales in healthy and patients populations // Medical Care. – 2011. – Vol. 39. – P. 800–812.
15. World Health Organisation. Cancer pain relief. – Geneva.WHO,1986. – P. 5–26.

Рецензенты:

Джамирзе Ш.Х., д.м.н., зав. кафедрой медико-биологических и медико-профилактических дисциплин Адыгейского филиала ГОУ ВПО КубГМУ Минздравсоцразвития России, г. Краснодар.

Тугуз А.Р., д.б.н., профессор ГОУ ВПО «Адыгейский государственный университет», г. Майкоп.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.

УДК 612.337

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ ЦЕЛИАКИИ: РОЛЬ СЕРОТОНИНА

Лычкова А.Э., Трубетская М.А., Пузиков А.М.

*ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет», Москва,
e-mail: lychkova@mail.ru*

Цель работы – выяснение возможной роли серотонина в развитии экспериментального синдрома целиакии. Синдром целиакии моделировали введением пикрилсульфоновой кислоты в тонкую кишку крысы. Развитие синдрома целиакии сопровождается изменениями электромиограммы кишки. Показано, что серотонин препятствует повреждающему действию пикрилсульфоновой кислоты на протяжении первых 10 суток от начала моделирования и ускоряет развитие репаративных процессов.

Ключевые слова: серотонин, синдром целиакии

EXPERIMENTAL CELIAC SYNDROME: A SEROTONIN ROLE

Lychkova A.E., Trubetskaya M.A., Puzikov A.M.

Russian State Medical University, Moscow, e-mail: lychkova@mail.ru

Purpose – finding out the possible role of serotonin in the development of experimental celiac syndrome. Celiac syndrome is simulated by picrylsulfonic acid administration in the rat ileum. Effect of celiac syndrome accompanied by the change of electromyogramme of the intestine. Serotonin prevents the damaging effect of picrylsulfonic acid during the first 10 days from the beginning of simulation and accelerates the development of reparative processes.

Keywords: serotonin, celiac disease syndrome

Поддержание структуры ворсинок тонкой кишки на нормальном уровне обеспечивается плотным контактом эпителиоцитов с базальной мембраной с участием протеогликанов и фибронектина. При целиакии нарушение иннервации, кровоснабжения, разрушение глюкозаминогликанов, индуцируемое Т-лимфоцитами и продуцируемыми ими цитокинами, приводит к атрофии ворсинок. Цитокины Т-клеток могут влиять на пролиферацию эпителия и повреждать энтероциты, в частности, с помощью γ -интерферона [4]. Большое значение в патогенезе целиакии имеют нарушения структуры ворсинок кишки, обусловленные нарушением кровоснабжения и иннервации [1].

Серотонин (5-НТ) негативно модулирует вызванную интерфероном- γ экспрессию макрофага La, активируя серотониновый рецептор. Макрофаги способны синтезировать серотонин и захватывать его из экстрацеллюлярной жидкости. Специфический захват серотонина макрофагами составляет важный элемент регуляции серотонином иммунной функции.

Серотонин модулирует активность Т-, В-, НК-клеток, моноцитов и макрофагов [6]. Функция серотонина реализуется активацией полиморфной группы его мембранных рецепторов. Лимфоциты человека экспрессируют 5-НТ1А-, 5-НТ2-, 5-НТ3-, 5-НТ7-рецепторы [2].

При патологии тонкой кишки нарушаются сигнальные пути серотонина, изменяется его содержание и увеличивается доступность 5-НТ собственным рецепторам при снижении обратного захвата. Нарушение этих процессов может вызвать

явления дисмоторики при воспалительном заболевании кишечника, что, по-видимому, связано с потерей чувствительности серотониновых рецепторов. Энтероэндокринные клетки, соотношение которых может меняться, содержат 5-НТ и многочисленные пептиды, регулирующие в физиологических концентрациях моторную, секреторную и сенсорную активность кишечника. Избыток 5-НТ удаляется из синаптической щели с помощью молекулы серотонинтранспортера (SERT) [3,5].

Целью настоящего исследования было выяснение возможной патогенетической роли серотонина в развитии экспериментального синдрома целиакии.

Материалы и методы исследования

Опыты проводились на 24 крысах породы Вистар весом 220–230 г в условиях хирургической стадии нембуталового наркоза (40–60 мг/кг). Синдром целиакии моделировали путем введения 45–50% спиртового раствора пикрилсульфоновой кислоты в просвет тонкой кишки. Исследовали характеристики волн электромиограммы (ЭМГ) тонкой кишки до начала моделирования, при изолированном введении пикрилсульфоновой кислоты и при введении пикрилсульфоновой кислоты на фоне действия серотонина; также исследовали ЭМГ на 10-е сутки развития экспериментальной целиакии. Регистрацию ЭМГ осуществляли с помощью биполярных поверхностных электродов площадью контактной поверхности 1,5–2 мм². Регистрацию проводили с использованием многоканального полиграфа Nihon-Kohden EEG 4400. Серотонин вводили в дозе 0,2 мг/кг за 1–4 мин до создания модели целиакии. Биоптаты фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с применением пакета программ Statistica-6 с использованием t-критерия.

Имеется разрешение этического комитета РГМУ на проведение этой работы.

Результаты исследования и их обсуждение

Фоновая ЭМГ подвздошной кишки характеризовалась медленноволновой активностью с частотой $15,1 \pm 1,3$ в мин и амплитудой $0,18 \pm 0,02$ мВ; наблюдалась спайковая активность частотой $0,72 \pm 0,03$ и амплитудой $0,09 \pm 0,01$ мВ. Фоновую ЭМГ подвздошной кишки можно характеризовать как достаточно интенсивную.

Введение пикрилсульфоновой кислоты в просвет подвздошной кишки приводит к уменьшению частоты медленных волн ЭМГ с $15,1 \pm 1,3$ до $10,5 \pm 1,15$ в мин (30,5%, $p < 0,05$), амплитуды медленных волн – с $0,18 \pm 0,02$ мВ до $0,1 \pm 0,02$ мВ (44,4%, $p < 0,05$). Спайковая активность выявлялась в половине экспериментов, и ее частота составила $0,5 \pm 0,04$ и амплитуда – $0,05 \pm 0,01$ мВ (44,3%, $p < 0,05$). Спустя 10 дней после создания модели частота медленных волн ЭМГ прогрессивно снизилась до $7,0 \pm 0,05$ в мин (33,3%, $p < 0,05$). Таким образом, экспериментальный синдром целиакии характеризуется снижением амплитудно-частотных характеристик медленноволновой и спайковой ЭМГ.

Введение серотонина ослабляет воздействие пикрилсульфоновой кислоты на амплитудно-частотные показатели ЭМГ подвздошной кишки, оно становится менее выраженным: частота медленных волн ЭМГ уменьшилась с $15,1 \pm 1,3$ до $13,0 \pm 1,2$ в мин (13,8%, $p < 0,05$). Спустя 10 дней после создания модели частота медленных волн ЭМГ увеличилась до $14,3 \pm 1,6$ в мин (36,2%, $p < 0,05$), однако не достигала нормальных значений, то есть, серотонин тормозит снижение частоты волн электромиограммы подвздошной кишки, вызванное экспериментальным синдромом целиакии.

При развивающемся синдроме целиакии ткань подвздошной кишки характеризовалась уплощением ворсинок, гиперплазией крипт, снижением высоты энтероцитов, лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки и увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов (рис. 1, 2). Предварительное введение серотонина при синдроме целиакии приводит к сохранению высоты ворсинок и глубины крипт, сохранению высоты энтероцитов; снижению выраженности лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки и уменьшению числа межэпителиальных лимфоцитов (рис. 3). Морфологические данные свидетельствуют об интестинопротективном действии серотонина на структурно-функциональные характеристики стенки кишки при синдроме целиакии.

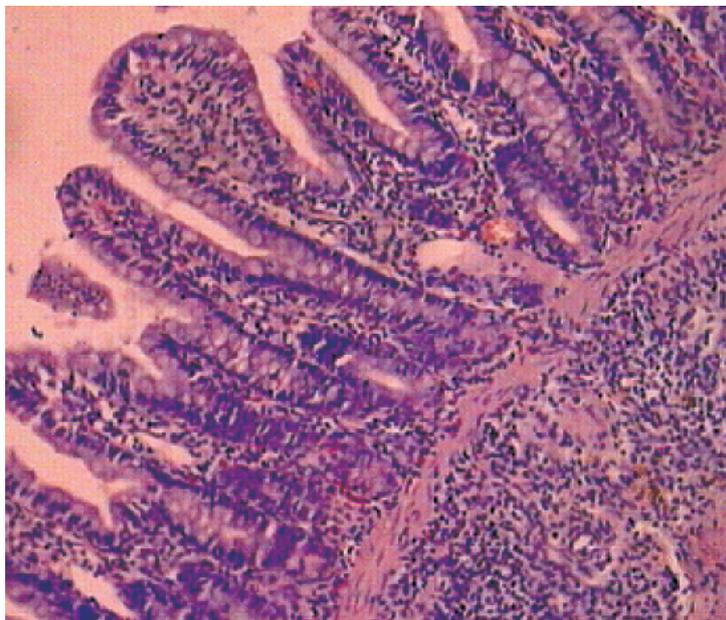


Рис. 1. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии. Уменьшение высоты ворсин, углубление крипт, лимфоидноклеточная инфильтрация подслизистого слоя и ворсин. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 250

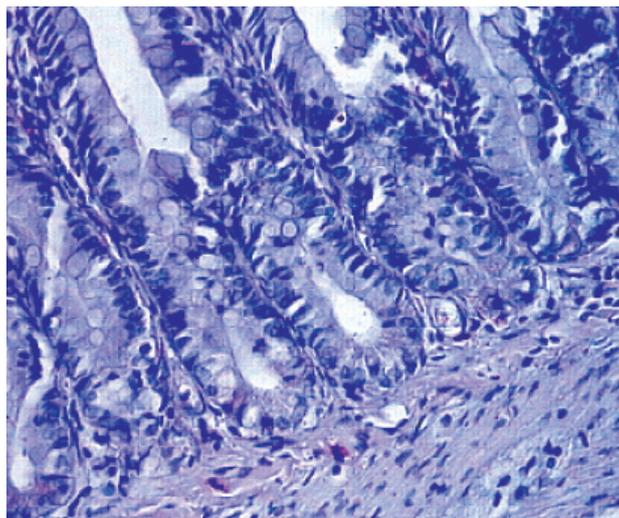


Рис. 2. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии. Расширение просвета крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 250

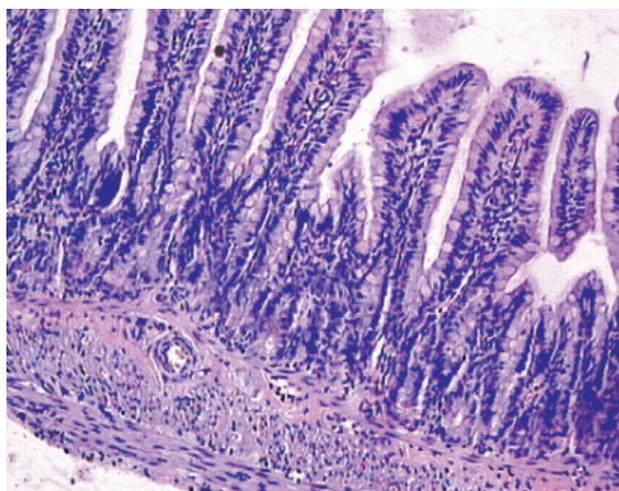


Рис. 3. Подвздошная кишка крысы при синдроме целиакии на фоне введения серотонина. Сохранение высоты ворсинок и глубины крипт, сохранение высоты энтероцитов; снижение выраженности лимфоцитарной инфильтрации собственной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 250

Выводы

Введение серотонина способствует сохранению амплитудно-частотных характеристик волн ЭМГ подвздошной кишки, что свидетельствует об интестинопротективном влиянии серотонина в условиях токсического действия пикрилсульфоновой кислоты.

Список литературы

1. Парфенов А.И. Целиакия. – М.: Анахарсис, 2007. – 376 с.
 2. Aune T.M. Inhibitors of serotonin synthesis and antagonists of serotonin 1A receptors inhibit T lymphocyte function in vitro and cell-mediated immunity in vivo / T.M. Aune, H.W. Golden, K.M. McGrath // J Immunol. – 1994 – Vol. 153. – P. 489–498.
 3. Linden D.R. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis / D.R. Linden, J-X.Chen, M.D. Gershon et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2003 – Vol. 285. – P. G207–G216.

4. McDevitt J. Effects of tumour necrosis factor-alpha on BrdU incorporation in cultured human enterocytes // J. McDevitt, C. Feighery, C. O'Farrelly et al. // Mediators Inflamm. – 1995. – Vol. 4, №1. – P. 31–7.
 5. O'Hara J.R. Enteroendocrine cells and 5-HT availability are altered in mucosa of guinea pigs with TNBS ileitis / J.R. O'Hara, W. Ho, D.R. Linden et al. // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2004 – Vol. 287. – P. G998–G1007.
 6. Young M.R.I. Serotonin regulation of T-cell subpopulations and of macrophage accessory function / M.R.I. Young, J. Matthews // Immunology. – 1995 – Vol. 84 – P. 148–152.

Рецензенты:

Смирнов В.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии РГМУ, г. Москва;
 Костюченко Л.Н., д.м.н., профессор, зам. директора по учебной работе Центрального НИИ гастроэнтерологии, Москва.
 Работа поступила в редакцию 20.05.2011.

УДК 6181-072-024

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

Мамедова А.В.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru

Для выявления современных социально-гигиенических аспектов развития неврологических заболеваний нами изучены факторы, на которые в литературе часто обращают внимание – образовательный уровень, социально-профессиональную принадлежность родителей, условия проживания, их возраст и прочие биосоциальные характеристики. Приведенные данные показали, что целый ряд взаимосвязанных факторов (образовательный уровень, социально-профессиональная принадлежность, условия проживания и семейное положение), характеризующих социальный статус и социальное поведение людей детородного возраста как в отдельности, так и в комплексе между собой предопределяют степень жизнеспособности воспроизводимого поколения и являются факторами повышенного риска развития неврологической заболеваемости.

Ключевые слова: неврологическая заболеваемость, социально-гигиенические аспекты

SOCIALLY-HYGIENIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF NEUROLOGIC DISEASE AMONG CHILDREN OF EARLY AGE IN AZERBAIJAN

Mamedova A.V.

Azerbaijan State Institute of Postgraduate Medical im.A.Alieva, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru

For revealing of modern socially-hygienic aspects of development of neurologic diseases we study factors to which in the literature often pay attention – educational level, a socially-professional accessory of parents, residing conditions, their age and other biosocial characteristics. The cited data have shown, that variety of the interconnected factors (educational level, a socially-professional accessory, conditions of residing and the marital status), characterising the social status and social behaviour of people of genital age as separately, and in a complex among themselves predetermines degree of viability of reproduced generation and are factors of the raised risk of development of neurologic disease.

Keywords: neurologic disease, socially-hygienic aspects

В течение последних лет в неврологии детского возраста достигнуты значительные успехи. Стала возможной ранняя диагностика заболеваний нервной системы, во многом определяющая эффективность коррекционных мероприятий и позволяющая предупредить развитие тяжелых необратимых последствий, препятствующих социальной адаптации больных. [1, 2] В настоящее время, когда стационарная неврологическая помощь имеет в г. Баку достаточное количество коек, оснащенных современной диагностической и лечебной аппаратурой, главное внимание необходимо уделять повышению качества диагностики и лечения в амбулаторных условиях.

В течение многих лет, изучая этиологию и патогенез заболеваний нервной системы у детей, исследователи единодушно пришли к выводу, что по большей части эти заболевания обусловлены гипоксически-ишемическими повреждениями мозга в перинатальном периоде [3, 4, 5]. Известная и широко распространенная формула «с возрастом все пройдет» не оправдала себя. Именно с возрастом, казалось бы, незначительные расстройства дают о себе знать, приводя к нарушениям малой локомоции, развития речи, дислексии, изменениям поведения и соз-

давая трудности в процессе обучения. Основным предметом дискуссии стал вопрос, каковы причины подобных расстройств – патологическая наследственность, гипоксически-ишемические повреждения мозга или же они целиком обусловлены влиянием среды (воспитание в семье, социальная принадлежность и материальное обеспечение). Одни исследователи связывают эти нарушения с перинатальными повреждениями нервной системы [3, 6, 7], другие отдают предпочтение воздействию среды, аргументируя это тем, что минимальные мозговые дисфункции часто выявляются или усиливаются в возрасте 7–10 лет [4, 5]. В связи с этим **целью наших исследований** было проведение анализа развития неврологической заболеваемости среди детей раннего возраста в республике и изучение социально-гигиенических аспектов этих заболеваний.

Материалы и методы исследования

В соответствии с решаемыми задачами были отобраны две единицы статистического наблюдения: основная единица наблюдения: ребенок с неврологической патологией в возрасте 0–5 лет, контрольная – здоровый ребенок в возрасте 0–5 лет. В каждой группе было обследовано по 150 детей (основная и контрольная группы). По образованию родителей были выде-

лены следующие группы; незаконченное среднее; среднее; средне-специальное и незаконченное высшее; высшее образование. Социально-профессиональная категория матерей включила следующие виды: студентки, рабочие, служащие, домохозяйки и прочие. Социально-профессиональная категория отцов была дифференцирована по 6 видам: студенты, рабочие, служащие, предприниматели, безработные и прочие. При распределении семей по условиям жилья были выделены следующие группы: отдельная квартира со всеми удобствами; комната в квартире родителей со всеми удобствами; квартира с частичными удобствами (отсутствие либо водопровода, либо отопления, либо других удобств); прочие виды жилья независимо от наличия удобств (общежитие, квартиранты и прочие). Семейное положение родителей группировалось по следующим градациям: состоят в браке (полная семья), полная семья без регистрации брака; незарегистрированный брак (семья неполная); вдовы, разведенные. Статистическая

обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления современных социально-гигиенических аспектов развития неврологических заболеваний нами изучены факторы, на которые в литературе часто обращают внимание – образовательный уровень, социально-профессиональную принадлежность родителей, условия проживания, их возраст и прочие биосоциальные характеристики. В изучаемой нами популяции сведения о распределении детей по образовательному уровню родителей приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Распределение детей в возрасте до 5 лет по уровню образования матери (в % к итогу в каждой группе)

Образование	Основная группа		Контрольная группа		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Незаконченное среднее	34	22,7 ± 3,4	15	10,0 ± 2,5	0,01
Среднее	71	47,3 ± 4,1	70	46,7 ± 4,1	
Среднее специальное	15	10,0 ± 2,5	10	6,7 ± 2,0	
Незаконченное высшее	4	2,7 ± 1,3	8	5,3 ± 1,8	
Высшее	26	17,3 ± 3,1	47	31,3 ± 3,8	
Итого	150	100,0	150	100,0	

Таблица 2

Распределение детей в возрасте до 5 лет по уровню образования отца (в % к итогу в каждой группе)

Образование	Основная группа		Контрольная группа		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Незаконченное среднее	36	24,0 ± 3,5	6	4,0 ± 1,6	0,001
Среднее	56	37,3 ± 3,9	62	41,3 ± 4,0	
Среднее специальное	14	9,3 ± 2,4	18	12,0 ± 2,7	
Незаконченное высшее	8	5,3 ± 1,8	10	6,7 ± 2,0	
Высшее	36	24,0 ± 3,5	54	36,0 ± 3,9	
Итого	150	100,0	150	100,0	

Из этих данных очевидно, что группы детей с неврологической патологией (основная группа) и здоровых детей (контрольная группа) по образовательному уровню как матерей, так и отцов друг от друга отличаются ($\chi^2 = 11,8$; $P < 0,05$). Причем в основной группе относительно высок удельный вес матерей и отцов, имеющих незаконченное среднее образование (соответственно 22,7 ± 3,4 и 24,0 ± 3,5% при уровне этих показателей в группе здоровых детей 10,0 ± 2,5 и 4,0 ± 1,6%). В сравниваемых группах удельный вес матерей (соответственно 17,3 ± 3,1 и 31,3 ± 3,8%) и отцов

(2,4 ± 3,5 и 36,0 ± 3,9%) с высшим образованием также различный. Очевидно, что в контрольной группе значительно больше доля тех, у которых матери и отцы имеют высшее образование. Привлекает внимание сходность удельного веса в сравниваемых группах тех детей, родители которых имеют среднее (47,3 ± 4,1 и 46,7 ± 4,1%, $p > 0,05$ по образовательному уровню матерей, 37,3 ± 3,9% и 41,7 ± 4,0, $p > 0,05$ по образовательному уровню отцов), средне-специальное (соответственно 10,0 ± 2,5 и 6,7 ± 2,0%, $p > 0,05$, 9,3 ± 2,4 и 12,0 ± 2,7%, $p > 0,05$) образование. Видимо более значи-

мым для социального статуса родителей является незаконченность среднего образования, которая в реальных условиях возможна либо из-за чрезмерной бедности семьи, либо из-за отсутствия способностей для завершения учебы в средней школе. Именно такие родители имеют определенный тип социального поведения, которое проявляется различными социально-негативными последствиями, в том числе неадекватным демографическим поведением, результатом которого является повышенный риск неврологической заболеваемости детей.

С образовательным уровнем напрямую связана социально-профессиональная принадлежность людей. Социально-профессиональная дифференциация в современном обществе происходит в соответствии с социально-экономической ситуацией, появля-

ются новые социально-профессиональные группы (банкиры, менеджеры, предприниматели и прочие). Однако доля таких людей среди женщин детородного возраста не очень заметная, что исключает возможность попадания их в выборку численностью 100–150 человек, которая использована нами. Поэтому, при группировке матерей была использована традиционная классификация социально-профессиональной принадлежности: студентка, рабочая, служащая, домохозяйка и прочие. При группировке отцов по социально-профессиональной принадлежности дополнительно были выделены группы: безработный и предприниматель. Распределение детей в возрасте до 5 лет по социально-профессиональной принадлежности матерей и отцов приведено в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Распределение детей в возрасте до 5 лет по социально-профессиональной принадлежности матери (в % к итогу в каждой группе)

Социально-профессиональная категория	Основная группа		Контрольная группа		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	
Студентка	10	6,7 ± 2,0	6	4,0 ± 1,6	0,001
Рабочая	15	10,0 ± 2,5	5	3,3 ± 1,5	
Служащая	20	13,3 ± 2,8	45	30,0 ± 3,7	
Домохозяйка	103	68,7 ± 3,7	91	60,7 ± 3,9	
Прочая	2	1,3 ± 0,9	3	2,0 ± 1,1	
Итого	150	100,0	150	100,0	

Таблица 4

Распределение детей в возрасте до 5 лет по социально-профессиональной принадлежности отца (в % к итогу в каждой группе)

Социально-профессиональная категория	Основная группа		Контрольная группа		<i>p</i>
	Абс.	%	Абс.	%	
Студент	3	2,0 ± 1,1	3	2,0 ± 1,1	0,001
Рабочий	78	52,0 ± 4,1	62	41,3 ± 4,0	
Служащий	27	18,0 ± 3,1	38	25,3 ± 3,5	
Предприниматель	10	6,7 ± 2,5	40	26,8 ± 3,6	
Безработный	30	20,0 ± 3,3	3	2,0 ± 1,1	
Прочий	2	1,3 ± 0,9	4	2,6 ± 1,3	
Итого	150	100,0	150	100,0	

Сравниваемые группы детей более заметно друг от друга отличаются по удельному весу служащих (соответственно 13,3 ± 2,8 и 3,0 ± 3,7%, $p > 0,05$) и рабочих (соответственно 10,0 ± 2,5 и 3,0 ± 1,5%, $p > 0,05$) среди матерей, предпринимателей (соответственно 6,7 ± 2,5 и 26,8 ± 3,6%, $p > 0,05$), безработных (соответственно 20,0 ± 3,3 и 2,0 ± 1,1%, $p > 0,05$) и служащих (соответственно 18,0 ± 3,1 и 25,3 ± 3,5%, $p > 0,05$) среди отцов. Среди матерей здоровых детей относительно больший удельный вес приходится на матерей – служащих и

меньший – на матерей рабочих. Среди отцов здоровых детей относительно высока доля предпринимателей и служащих и низка – доля безработных.

Оценка различия состава основной и контрольной группы детей по социально-профессиональной принадлежности родителей методом «хи – квадрат» подтвердила их достоверность ($\chi^2 \geq 16,2$; $p < 0,01$). Таким образом, возможность изменения риска развития неврологической заболеваемости детей от социально-профессиональной принадлежности родителей подтвержда-

ется. С социальным статусом людей соответственно изменяются условия их проживания, так как повсеместно жилой фонд приватизирован и многие из-за экономических трудностей вынужденно продают относительно благополучное жилье и живут в неблагополучных условиях. Распределение детей сравниваемых групп по градациям условий жилья показало, что семьи $32,0 \pm 3,8\%$ здоровых детей проживают в отдельной квартире со всеми удобствами (этот показатель в основной группе детей составил $16,7 \pm 3,0\%$, $p > 0,5$). Доля семей, проживающих в комнате при квартире родителей со всеми удобствами в обеих группах была сходной ($28,0 \pm 3,7$ и $26,0 \pm 3,6\%$, $p > 0,05$). В обеих группах доля проживающих в квартире с частичными удобствами была достаточно высока и друг от друга не отличалась (соответственно $36,7 \pm 3,9\%$ и $37,3 \pm 3,9\%$, $p > 0,05$). При градации условий жилья в категорию «прочие» вошли те, которые снимали квартиры, комнаты, жили в общежитии и других приспособленных помещениях. Доля таких семей составляла

$18,6 \pm 3,2\%$ в основной группе и $4,7 \pm 1,7\%$ в контрольной группе. Различие между ними достоверное ($p > 0,05$). В целом состав семей основной и контрольной группы детей по категориям условий жилья друг от друга статистически значимо отличался ($\chi^2 = 19,9$; $p > 0,001$).

Семейное положение родителей играет существенную роль в судьбе детей. Официальная статистика подтверждает, что в последние годы в Азербайджане заметным темпом увеличивается количество рождения внебрачных детей. Поэтому мы проводим сравнительный анализ состава родителей сравниваемых групп детей в возрасте до 5 лет по их семейному положению. Были выделены следующие категории: состоят в браке (семья полная), брак не зарегистрирован, но родители участвуют в воспитании ребенка полноценно (отнесены к полной семье); брак не зарегистрирован и отец не принимает должного участия в воспитании ребенка (семья неполная); вдова и разведена. По этим категориям распределение детей до 5 лет приведено в табл. 5.

Таблица 5

Распределение детей в возрасте до 5 лет по семейному положению родителей (в % к итогу в каждой группе)

Семейное положение родителей	Основная группа		Контрольная группа		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Состоят в браке	116	$77,3 \pm 3,4$	135	$90 \pm 2,5$	0,01
Брак не зарегистрирован (семья полная)	3	$2,0 \pm 1,1$	5	$3,3 \pm 0,4$	
Брак не зарегистрирован (семья неполная)	24	$16,0 \pm 3,0$	8	$5,3 \pm 1,8$	
Вдова	3	$2,0 \pm 1,1$	1	$0,7 \pm 0,7$	
Брак расторгнут	4	$2,7 \pm 1,3$	1	$0,7 \pm 0,7$	
Итого, в том числе	150	100,0	150	100,0	
полные семьи	119	$79,3 \pm 3,3$	140	$93,3 \pm 2,0$	
неполные семьи	31	$20,7 \pm 3,3$	10	$6,7 \pm 2,0$	

Из этих данных очевидно, что сравниваемые группы детей друг от друга отличаются, в первую очередь, по удельному весу одной категории семейного положения – незарегистрированность брака.

Заключение

Всемирная Организация Здравоохранения считает, что программы охраны здоровья детей в отдельных странах должна быть направлена не только на борьбу с отдельными болезнями, а на улучшение состояния ребенка в целом. Следовательно, необходимо систематизировать установленные нами факторы риска развития неврологической заболеваемости по степени относительного риска для выбора более приоритетных направлений деятельности по борьбе с ними.

Между рассмотренными факторами риска развития неврологической заболеваемости детей существует причинно-следственная и логическая связь. Первоначальными социальными факторами повышенного риска являются низкий образовательный уровень матерей (недопонимание сущности и необходимости дородового наблюдения), безработный статус отца (отсутствие экономической возможности для компенсации ожидаемых затрат при посещении женских консультаций и выполнение назначений врачей). Усугубляющими социальными факторами риска могут быть отсутствие законного брака, разводы и неполность семьи. Социально-гигиенические факторы риска развития неврологической заболеваемости детей в основном порождает фон для нарушения функционального состояния

организма, возникновения тяжелых заболеваний, уменьшения объема и качества медицинского обеспечения, в результате которых не удается предотвратить усугубления патологии.

Таким образом, целый ряд взаимосвязанных факторов (образовательный уровень, социально-профессиональная принадлежность, условия проживания и семейное положение), характеризующих социальный статус и социальное поведение людей детородного возраста как в отдельности, так и в комплексе между собой, определяют степень жизнеспособности воспроизводимого поколения и являются факторами повышенного риска развития неврологической заболеваемости.

Список литературы

1. Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Роль факторов среды и индивидуальной реактивности в возникновении и клинике пограничных нервно-психических расстройств детского возраста. – М.: Медицина, 2009. – 92 с.
2. Мамцева В.Н. Невротическое формирование личности при затяжном депрессивном неврозе у детей // Тезисы Всерос. конференции по организации неврологической и психиатрической помощи детям. – М., 2004. – Р. 142–143.
3. Ратнер, А.Ю. Неврология новорожденных. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
4. Скворцов И.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И.А. Скворцов, Н.А. Ермоленко. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 367 с.
5. Шабалов Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелев. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 633 с.
6. Kewley G.N. Attention deficit hyperactivity disorder is underdiagnosed and under-treated in Britain // *BMJ*. – 2008. – Vol. 316, №9. – P. 1594–1595.
7. McCann J.B., James A., Wilson S., Dunn G. Prevalence of psychiatric disorders in young people in the care system // *BMJ*. – 2008. – Vol. 313, №2. – P. 1529–1530.

Рецензент –

Гасымов М.С., д.м.н., профессор, директор Республиканской противочумной станции им. С. Имамалиева, Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 02.02.2011.

УДК 617.089-844

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ ВИНТОВЫХ КОНИЧЕСКИХ И ЦИЛИНДРИЧЕСКИХ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ, ОБРАБОТАННЫХ МЕТОДОМ МИКРОДУГОВОГО ОКСИДИРОВАНИЯ**Митрошин А.Н., Иванов П.В., Розен А.Е., Казанцев И.А., Розен М.А., Розен В.В.***Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза,
e-mail: comfobulacia@yandex.ru*

Проведен эксперимент по исследованию степени биоинертности титановых конструкций с развитым покрытием при помощи микродугового оксидирования. В основу положены экспериментальные исследования на 5 группах поросят по 6 голов в каждой, гибриды первого поколения: крупная белая порода Х Дюрок. Для выполнения работы использовались имплантируемые конструкции из титана марки ВТ 1-00 с пористым покрытием (размеры пор сопоставимы с размерами остеобластов и остеоцитов). Покрытие получено электрохимической обработкой в специальных электролитах. Степень биоинертности определяли по результатам общеклинических анализов и морфологическому исследованию шлифов имплантат-костная ткань.

Ключевые слова: биоинертность, биосовместимость, титановые конструкции**COMPARATIVE EVALUATION OF OSSEOINTEGRATION SCREW CONICAL AND CYLINDRICAL TITANIUM IMPLANTS PROCESSED BY MICROARC OXIDATION****Mitroshin A.N., Ivanov P.V., Rozen A.E., Kazancev I.A., Rozen M.A., Rozen V.V.***The Penza state university, Medical institute, Penza, e-mail: comfobulacia@yandex.ru*

Conducted experiments of research degree bioinertness titanium designs with advanced coating with microarc oxidation. It is based on experimental studies on 5-groups of pigs for 6 goals in each, first generation hybrids: Large White X Duroc breed. To carry out the work were used implantable structure of the Titanium Tues 1-00 with a porous surface (pore sizes comparable to the size of osteoblasts and osteocytes). Coating obtained by electrochemical treatment in a special electrolyte. Bioinertness degree determined by the results of general clinical analysis and morphological study of thin sections implant-bone tissue.

Keywords: biocompatible, bioinertible, titanium structures

В области стоматологии, травматологии, ортопедии и восстановительной медицины, несмотря на значительные научные успехи и достижения, по-прежнему актуальными остаются вопросы, связанные с восстановлением костной ткани при патологии. Материал, пригодный для изготовления таких имплантатов, должен обладать определёнными физико-химическими, биологическими, биохимическими и биомеханическими свойствами. Он не должен растворяться, подвергаться коррозии и структурным изменениям в жидких средах организма, а также остеокластической резорбции или иной деградациии, связанной с жизнедеятельностью клеток организма, вызывать нежелательные электрохимические процессы в тканях и на поверхности раздела имплантат – окружающие ткани, не должен оказывать отрицательного влияния на клеточную и тканевую реакции заживления и не быть биодеградируемым.

Существующие в настоящий момент технологии изготовления имплантатов предусматривают применение титана, циркония, хромоникелевых и хромокобальтовых сплавов, обладающих высокой степенью биоинертности и технологичностью обработки (хорошее резание и точение, удовлетворительная обработка давлением и т.д.).

Вместе с тем установлено, что поведение данных материалов на стадии остеин-

теграции, репарации и в процессе жизнедеятельности во многом связано с проблемой достижения их надёжности путем совершенствования внутрикостной части имплантатов и определяется процессами, происходящими на границе раздела живой ткани и металла [1, 5, 8, 9].

Для ускорения процессов остеинтеграции в настоящее время широко используется фрезерование, ионноплазменное напыление, травление кислотами и пескоструйная обработка, рельефная формовка или накат, химическая обработка, создание специальных пористых конструкций методом порошковой металлургии и т.д. [2, 3, 4]. Указанные технологические приемы наряду с положительными качествами имеют ряд недостатков. Все вышеперечисленные методы обработки титановых конструкций требуют наличия дорогостоящего оборудования, сложных технологий, участия химических агентов, опасных как для здоровья человека, так и для окружающей среды в целом.

Одним из направлений на протяжении последних 15 лет занимается авторский коллектив Медицинского института и кафедр «Сварочного производства и материаловедения» Пензенского государственного университета. Направлением деятельности является метод микродуговой обработки (МДО), представляющий собой электро-

химический процесс формирования на поверхности металлов вентильной группы (титан, цирконий, алюминий, магний, тантал и др.) оксидных аморфных и кристаллических структур.

Целью данной работы явилось создание достаточно простых и инновационных методов микродуговой обработки изделий медицинской техники с высокими биоэнергетными, остеоинтеграционными и репаративными свойствами.

Для выполнения указанной цели необходимо решение следующих задач:

1. Разработать технологические режимы МДО обработки имплантируемых конструкций, свойства которых регламентированы Европейским стандартом EN ISO 8891, 1995, обеспечивая получение улучшенных характеристик адгезионной прочности, коррозионной стойкости получаемых изделий в условиях отсутствия токсического, канцерогенного и аллергического воздействия на ткани и организм в целом.

2. Установить факторы, обеспечивающие условия взаимодействия титановых имплантатов, поверхность которых обработана по технологии МДО, с окружающими тканями в послеоперационный период.

3. Установить возможность снижения срока реабилитации в послеоперационный период.

4. Разработать новые усовершенствованные технологические схемы МДО-про-

цесса, выбранные в соответствии с характером изменения строения костной ткани конкретной биологической модели.

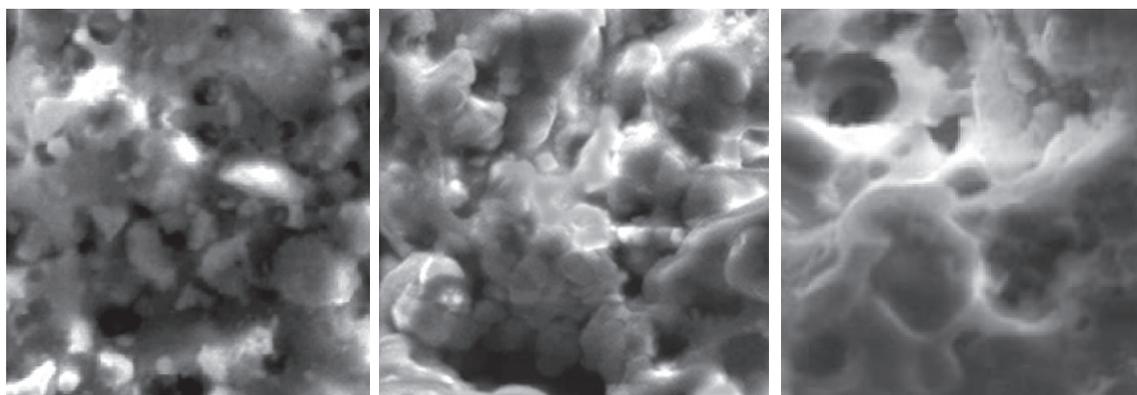
Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнялись в научных лабораториях кафедр ПГУ «Анатомия человека», «Хирургия», «Травматологии, ортопедии и ВЭМ», «Сварочное производство и материаловедение» Пензенского государственного университета, а также в виварии кафедры «Биология животных» Пензенской государственной сельскохозяйственной академии, лабораториях Пензенского инновационного центра института структурной макрокинетики и проблем материаловедения Российской академии наук, Волгоградского научного центра Российской академии медицинских наук.

В экспериментах использовали конструкция имплантатов с прямой и конической винтовой поверхностью, как наиболее распространённые при протезировании, а также образцы цилиндрической формы для оценки остеоинтеграционных процессов.

Поверхность имплантатов предварительно обрабатывали по различным технологиям: электрохимическая полировка, химическое травление, пескоструйная обработка, четыре режима микродуговой обработки, последний из которых имел переменные по высоте толщину и пористость покрытия.

Режимы МДО выбирали из условия создания высокоразвитой поверхности, пористость которой находится в пределах от 20 до 120 мкм (рисунок). Данный диапазон является наиболее предпочтительным для прорастания костной ткани в поверхность имплантата, о чём указывается в работах [6, 11]. Проведённые микроструктурные исследования образцов, прошедших обработку МДО-процессов (см. рисунок), свидетельствуют о достижении указанного диапазона.



а ×4000

б ×4000

в ×4000

Фотографии электронно-микроструктурных исследований, полученных на первом (а), втором (б) и третьем (в) режимах МДО

Исследование осуществляли в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации 2000 года, директивами Европейского Сообщества, «Правилами гуманного обращения с лабораторными животными» и методическими указаниями министерства здравоохранения РФ.

В основу положены экспериментальные исследования на 5 группах поросят по 6 голов в каждой. В качестве животных использовали гибриды первого поколения: крупная белая порода Х Дюрок, являющая-

ся наиболее оптимальной моделью для проведения доклинических испытаний различных препаратов и конструкций.

Группы формировали свинками возрастом 45 суток, живой массой $14 \pm 0,5$ кг. В течение 15 суток животные проходили карантинный период. Первой группе осуществляли вживление имплантируемых конструкций и вели наблюдение в течение 12 месяцев, второй группе – в течение 6 месяцев, третьей – в течение 3 месяцев, четвёртой – в течение 1 месяца, пятой –

в течени2 2-х недель. Санитарно-гигиенические и зоотехнические требования соответствовали предусмотренным нормам. Подопытные животные были клинически здоровы, что было подтверждено показателями лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов в общих анализах крови животных.

Условия содержания, уровень кормления и структура рационов у всех подопытных животных были одинаковыми. Рационы составлялись в соответствии с нормами кормления свиней, с учетом их возраста и живой массы [7].

Имплантаты устанавливали в бедренную кость под прямым углом. Обработку операционного поля осуществляли дважды 0,5%-м спиртовым раствором хлоргексидина и раствором йодопирона, выполняли прямой разрез кожи длиной 50 мм на верхнелатеральной поверхности бедра. Тупым путем с латеральной стороны бедра раздвигали фасциальные футляры латеральной широкой мышцы бедра, промежуточной широкой мышцы и двуглавой мышцы бедра, обнажая проксимальную эпифизарную часть бедренной кости. Мышцы бедра фиксировали крючками Фарабёфа. Далее рассекали надкостницу эпифизарнометафизарной части бедренной кости. На освобожденном от надкостницы участке бедренной кости при помощи имплант-меда и сверла диаметром 2 мм выполняли 2 отверстия на расстоянии не менее 40 мм. Отверстия последовательно расширяли (растачивали) фрезами диаметром 2,8 и 3,5 мм для винтовых имплантатов. Для цилиндрических имплантатов отверстия растачивали фрезами 2,8 и 3,75 мм. В отверстия ввинчивали (устанавливали) имплантаты диаметром 3,75 мм, длиной 10 мм. Операционное поле обрабатывали раствором хлоргексидина. Операционную рану ушивали наглухо.

Благоприятные условия для заживления обеспечивали путем тщательного проведения хирургического вмешательства с применением фрез с внутренним охлаждением (< 47 °С в течение 1 минуты) во время подготовки отверстия для установки имплантата. Установлено, что после образования первичного

сгустка крови вокруг операционного поля возникает незначительная воспалительная реакция, выражающаяся в пролиферации и дифференциации многочисленных фагоцитов и недифференцированных мезенхимальных клеток из прилежащей надкостницы. Способность тканей к дифференциации зависит от наличия неповрежденного сосудистого ложа, которое обеспечивает достаточное снабжение кислородом новых костных структур. Участки с недостаточным кровоснабжением обеднены кислородом, а это стимулирует пролиферацию фиброзной и хрящевой тканей вместо минерализации костной матрицы [10].

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе клинических исследований оценивали общее состояние животных, их подвижность, аппетит, наличие деформаций в зоне вмешательства, болезненности при пальпации, отека и гиперемии мягких тканей, выполняли общий анализ крови.

Наблюдения показали, что отёк в области послеоперационного шва для всех групп животных спадал на 3–4 день после операции. Швы были сняты на 7 сутки после операции. Общее состояние животных удовлетворительное, рана зажила первичным натяжением, подвижность животных сохранена и не ограничена, аппетит сохранен. Констатировали отсутствие деформации в зоне вмешательства и болезненности при пальпации. Отека и гиперемии мягких тканей не обнаружено.

Общий анализ крови животных указывает, что послеоперационный период и период реабилитации протекали без патологических отклонений (табл. 1, 2).

Таблица 1

Содержание эритроцитов и гемоглабина в крови подопытных животных

Группа животных	Возраст, сутки	Показатели		
		эритроциты, млн/мкл	гемоглобин, млн/мкл	общий белок сыворотки, млн/мкл
Физиологическая норма		4,7-8,3	80-140	5,0-8,5
I	14	4,9 ± 0,3	87,2 ± 6,4	8,3 ± 0,4
II	30	5,6 ± 0,3	84,9 ± 4,6	8,0 ± 0,2
IV	180	7,4 ± 0,4	117,5 ± 1,6	8,4 ± 0,3
V	270	7,1 ± 0,1	143,0 ± 4,6	8,7 ± 0,3
VI	360	5,7 ± 0,5	105,5 ± 1,6	8,4 ± 0,2

Дифференциальный подсчет лейкоцитов отражает количественное и качественное соотношение клеточных элементов, участвующих в поддержании иммунного гомеостаза, отражающего, прежде всего, состояние клеточного иммунитета у животных.

Подсчет форменных элементов крови не показал выходящих за рамки физиологических изменений ни с возрастом, ни в связи с использованием имплантируемых конструкций.

На протяжении всего периода эксперимента животные потребляли полнорационный комбикорм согласно нормам их кормления. Среднесуточные приросты соответствовали параметрам породы и составляли в среднем от 540 до 760 г.

При морфологическом исследовании применено гистологическое исследование по общепринятым критериям: количественная и качественная оценка характеристики клеточных элементов и гистологических

проявлений процессов репарации в области имплантата (реакция на имплантат, выраженность воспалительной реакции на чужеродную ткань, преобладающий вид ткани в зоне имплантата). Гистологическому исследованию подвергались шлифы «имплантат – костная ткань» из проксимальной и дистальной частей эпифизов бедренной кости свиней с имплантированными в них титановыми цилиндрами.

дованию подвергались шлифы «имплантат – костная ткань» из проксимальной и дистальной частей эпифизов бедренной кости свиней с имплантированными в них титановыми цилиндрами.

Таблица 2

Лейкоформула крови подопытных животных

Возраст, сутки	Кол-во лейкоцитов, тыс./мкл	Нейтрофилы, %		Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
		Палочко-ядерные	Сегментоядерные			
Норма	11,6-32,9	±	±	±	±	±
14	16,5 ± 0,1	7,1 ± 0,4	31,9 ± 1,0	2,7 ± 0,7	1,0 ± 0,5	55,8 ± 1,1
30	16,4 ± 0,2	8,3 ± 0,6	33,7 ± 1,6	3,7 ± 0,4	1,8 ± 0,6	51,8 ± 1,7
60	16,7 ± 0,2	7,2 ± 0,8	29,7 ± 2,6	3,8 ± 0,9	1,0 ± 0,3	57,1 ± 1,4
180	15,8 ± 0,6	9,8 ± 1,7	33,0 ± 1,2	3,7 ± 0,3	1,8 ± 0,1	51,5 ± 1,1
270	15,8 ± 0,6	7,3 ± 0,8	29,2 ± 2,6	3,6 ± 0,9	1,2 ± 0,3	57,2 ± 1,4
360	16,6 ± 0,2	8,4 ± 0,6	33,8 ± 1,6	3,7 ± 0,4	1,8 ± 0,4	51,8 ± 1,6

Материал предварительно фиксировали в 10%-м растворе формалина. Затем выпиливали костный блок размерами – 1×1 см, который промывали в воде и осуществляли бескислотную декальцинацию в эквивалентных количествах раствора ЭДТА. Степень декальцинации оценивали с помощью игольного теста. После декальцинации производили извлечение имплантата путем надреза на боковой стороне костного блока и последующего отделения стержня. Осуществляли проводку костного блока через батарею спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятым гистологическим методикам. На ротном микротоме изготавливали серийные срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

При микроскопическом исследовании в зоне имплантации определялась преимущественно зрелая компактная костная ткань без признаков дегенеративно-деструктивных изменений и воспалительной реакции. На отдельных участках отмечалось формирование грубоволокнистой соединительной ткани.

Выводы

1. Морфологическими исследованиями установлено, что покрытие, полученное методом МДО, представляет собой стойкое керамическое соединение, на котором может отлагаться костная минерализованная матрица. Экспериментально подтверждено, что контакт остеointегрированного имплантата с тканями есть результат продолжающегося процесса формирования и перестройки кости при отсутствии выраженной резорбции.

2. Показано, что титановые имплантаты, поверхность которых обработана по технологии МДО, имеют улучшенные характеристики, регламентируемые Европейским стандартом EN ISO 8891, 1995. В частности, величина коррозии уменьшена от 1,5 до 2,1 раза в сравнении с имплантатами без покрытия. При проведении потенциометрических измерений установлено уменьшение от 40 до 60% электродного потенциала между поверхностью имплантата и окружающими тканями, что резко снижает вероятность возникновения патологических изменений.

3. Результаты доклинических испытаний имплантатов, поверхность которых обработана по технологии МДО, указывают на интенсивно протекающие метаболические процессы в данный период онтогенеза. Экспериментально подтверждено, что титановые конструкции не вызывают патологических изменений в окружающих тканях во время их регенерации, не нарушают гомеостаз организма, жизнедеятельность органов и тканей в течение всего периода функционирования, не оказывают токсического, канцерогенного и аллергического воздействия на ткани и организм в целом, что является доказательством достаточно высокой степени биоинертности имплантируемых конструкций и что их поверхность может обеспечивать физико-химическую связь с костным матриксом, не включаясь в метаболизм костной ткани и не подвергая её дегенерации на протяжении всего периода взаимодействия с окружающими тканями.

4. Установлена возможность снижения срока реабилитации за счет повышения образования остеоподобных структур и уве-

личения площади контакта поверхности имплантата с костной тканью.

5. Разработана усовершенствованная технологическая схема МДО-процесса, при которой обеспечивается получение оксидного покрытия с изменяющимися значениями толщины слоя и пористости, выбранных в соответствии с характером изменения строения костной ткани конкретной биологической модели [12].

6. Экспериментально установлены и апробированы технологические режимы МДО, обеспечивающие повышенную величину адгезионной прочности в условиях регулируемой толщины и пористости покрытия титановых имплантатов.

Список литературы

1. Применение имплантатов в стоматологии: метод. рекомендации / В.М. Безруков, Ф.С. Черникис, О.Н. Суров, А.И. Матвеева. – М., 1987. – 35 с.
2. Бутовский К., Лясников В. Влияние механической обработки поверхности имплантата и режима плазменного напыления на микрорельеф и остеоинтеграцию// Клиническая имплантология и стоматология. – 1998. – №4. – С. 36–41.
3. Вильяме Д.Ф., Роуф Р. Имплантаты в хирургии. – М.: Медицина, 1978. – 552 с.
4. Вортингтон Ф., Ланг Б.Р., Лавелле В.Е. Оссеоинтеграция в стоматологии. Введение. – Берлин: Квинтэссенция, 1994. – 126 с.
5. Гюнтер В.Э. Исследования эффектов памяти формы в сплавах на основе TiNi: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук. – Томск, 1981. – 18 с.
6. Дудко А.С., Параскевич В.Л., Максименко Л.Л. Влияние структуры поверхности цилиндрических зубных имплантатов на прочность их интеграции в костной ткани // Здравоохранение. – 1992. – №10. – С. 19–21.
7. Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных: Справочное пособие / А.П. Калашников, В.И. Клейменов, В.Н. Баканов и др. – М.: Агропромиздат, 1985. – 352 с.
8. Кулаков А.А., Налапко В.И. Клиническое и математическое обоснование конструкций отечественных пластинчатых имплантатов // Проблемы эффективности стоматологической имплантологии: материалы симпозиума. – М., 1999.
9. Олесова В.Н. Комплексные методы формирования протезного ложа с использованием имплантатов в клинике ортопедической стоматологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Омск, 1993. – 45 с.
10. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики: научно-практическое пособие. – Мн.: ООО «Юнипресс», 2002. – 368 с.
11. The optimum pore size for the fixation of porous surfaced metal implants by the ingrowth of bone / J. Bobyn, R. Pilliar, H. Cameron et al. // Clin. Orthop. – 1980. – Vol. 150. – P. 263–271.
12. Способ обработки поверхности металлических дентальных имплантатов: патент РФ № 2346089, 10.02.2009. / Митрошин А.Н., Иванов П.В., Розен А.Е., Казанцев И.А., Кривенков А.О., Чугунов С.Н., Розен М.А., Розен В.В.

Рецензент –

Сергеев С.В., д.м.н., профессор, зав. отделением оториноларингологии ГУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 04.06.2011.

УДК 616.314 (470)

**НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ – РЕЗЕРВ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ****Мустафаев Р.Р., Анохина А.В., Хитров В.Ю.***ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава», Казань,
e-mail: mustafaev@kgma.info*

Важной составляющей в качественной работе врача-стоматолога является непрерывное самообразование с использованием источников современной информации. Наше исследование призвано было выявить основные формы получаемой информации, а также условия внедрения дистанционных форм образования, основанных на интерактивной форме.

Ключевые слова: непрерывное образование, стоматология**THE UNINTERRUPTED EDUCATION-THE RESERV
OF THE DENTAL HELP QUALITY RISING****Mustafaev R.R., Anokhina A.V., Hitrov V.J.***Kazan State Medical Academy, Kazan, e-mail: mustafaev@kgma.info*

The important part of a dentist's high quality work is the uninterrupted self-education with the use of modern informational sources. Our search mission is to bring out the main forms of the information receiving and the conditions of the distant education forms introduction based on the interactive forms.

Keywords: the uninterrupted education, stomatology

Одним из важных показателей стоматологической помощи является отсутствие врачебных ошибок.

Врачебная ошибка – это такое действие или бездействие врача при оказании помощи пациенту, которое способствовало или могло способствовать увеличению или не снижению риска прогрессирования имеющегося заболевания, возникновению нового патологического процесса, неоптимальному использованию ресурсов и неудовлетворенности пациента от его взаимодействия с медицинской подсистемой [5].

В последние десятилетия в стоматологии разработаны и с большим успехом внедрены в практику новые технологии и материалы для проведения реставрации твердых тканей зуба [4].

Новейшие методики и материалы позволяют лечить зубы более надежно и создавать долговечно. Однако клинический опыт свидетельствует о неоправданно широком применении композитных материалов для восстановления коронки зуба с индексом разрушения окклюзионной поверхности (ИРОП) более 50% [4].

Нередко это вызвано нарушением показаний и/или технологии для постановки пломбы. По мнению Владыченкова Н.Д. [1], причина таких осложнений – неправильный выбор метода лечения: качество пломбы сильно зависит от квалификации врача, используемых материалов, правильности и тщательности проведения всех этапов постановки пломбы.

Повышение качества диагностики и лечения пациентов, получение знаний о

новых технологиях и материалах, недопущение врачебных ошибок достигается циклами повышения профессиональной подготовки и квалификации врачей-стоматологов в учреждениях дополнительного образования.

Согласно 7-му принципу о непрерывном медицинском образовании, декларации о медицинском образовании, принятой 39-й Всемирной Медицинской Ассамблеей (Испания, октябрь 1987), для обеспечения качества медицинской помощи врач должен постоянно совершенствоваться, обязан быть в курсе всех достижений медицинской науки и поддерживать необходимый уровень собственных знаний и навыков.

Стремительное развитие современного материаловедения и методик в стоматологии ставит перед практическим врачом сложную задачу выбора материала и технологий ежедневно. В связи с чем особенно важность приобретает и непрерывное самообразование врача-стоматолога с использованием источников современной информации.

Целью нашего исследования явилось изучение предпочтений врачей-слушателей по специальности «Стоматология терапевтическая» в выборе по форме обучения и источников новой информации.

Материалы и методы исследования

Сбор материалов был проведен методом анкетирования. Анкета состояла из 36 вопросов. Было собрано и обработано 104 анкеты от врачей-курсантов, обучавшихся на циклах общего усовершенствования по специальности «Стоматология терапевтическая».

**Результаты исследования
и их обсуждение**

При оценке данных проведенного исследования были получены следующие результаты.

Наиболее популярной формой обучения был выбран цикл общего усовершен-

ствования (ОУ), так его предпочитают $80,56 \pm 3,8\%$ опрошенных слушателей ($\varphi = 4,26; p \leq 0,05$) (см. рис. 1). Данная форма обучения является традиционной, предусмотренной законодательством РФ как обязательная.

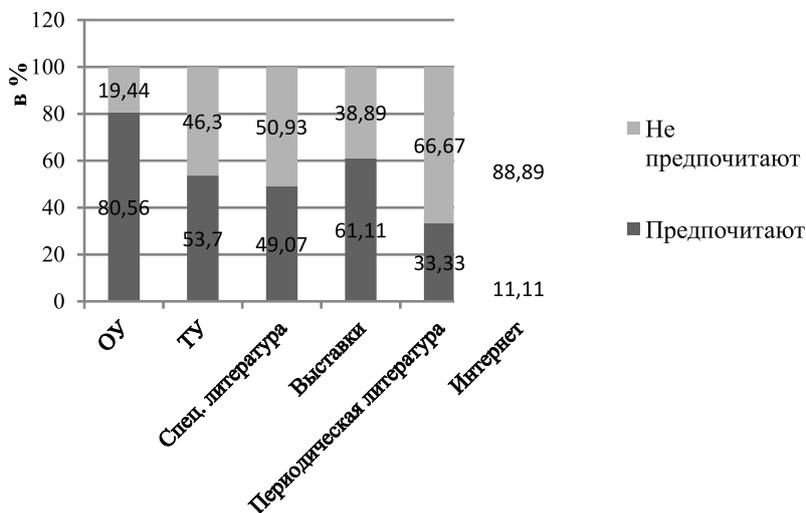


Рис. 1. Распределение предпочтений источников новой информации среди врачей-курсантов (в %)

Преимуществом здесь является то, что информация, которая преподается на цикле, является проверенной и переработанной сотрудниками профессорско-преподавательского состава кафедр. Недовольны данной формой $19,44 \pm 3,8\%$ врачей, его продолжительность не менее 144 часов с отрывом от рабочего места.

Цикл общего усовершенствования в большей степени предпочитают (на 100 слушателей) слушатели возрастной группы 41–50 лет – $25,93 \pm 4,2\%$ и группа 31–40 лет – $21,3 \pm 3,9\%$, затем следуют возрастная группа 51–60 лет – $15,74 \pm 3,5\%$ (рис. 2). Наименьшее количество курсантов предпочитает цикл ОУ в группе ($13,89 \pm 3,3\%$).

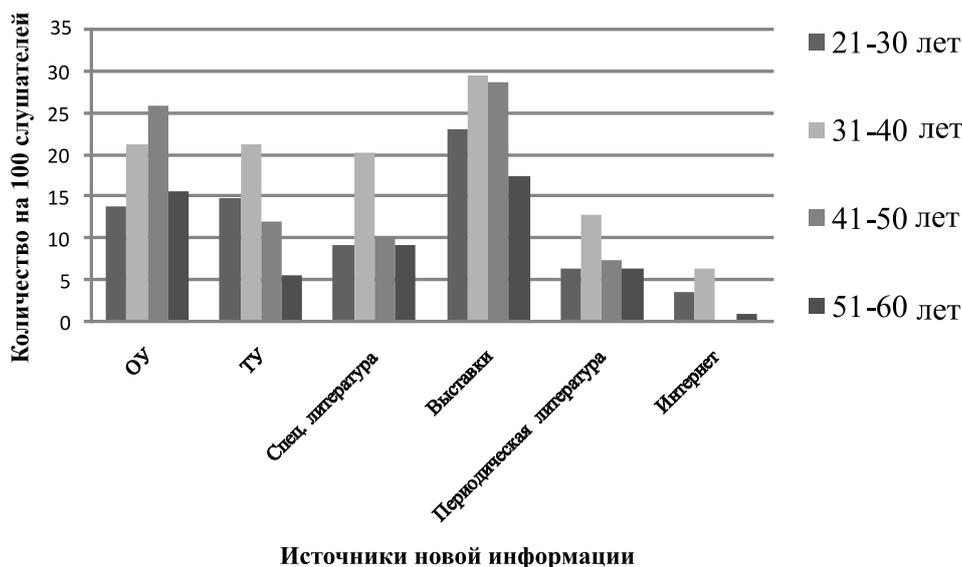


Рис. 2. Распределение предпочтений в источниках информации в зависимости от возрастной группы слушателя

По мнению опрошенных, цикл тематического усовершенствования предпочитает $52,7 \pm 4,7\%$. Данная форма обучения предусматривает повышение квалификации в относительно узкой области профессиональной деятельности (по конкретной теме), углубленное изучение, освоение методик. Неудовлетворительную данную форму считают $46,44 \pm 3,8$ опрошенных врачей-курсантов.

Предпочтения слушателей относительно цикла ТУ распределились следующим образом: в группе 31–40 лет – $21,3 \pm 3,4\%$, примерно равные мнения в группах 21–30 лет ($14,81 \pm 3,4\%$) и группе 41–50 лет ($12,04 \pm 3,1\%$), наименьшее количество предпочтений – $5,56 \pm 2,0\%$ получила данная форма в группе 51–60 лет. Подобное распределение связано с предпочтениями наименее опытных врачей приобрести дополнительные знания в своих профессиональных направлениях, а также получить те навыки и умения, которые позволят им поднять свою конкурентоспособность на рынке труда.

Среди предпочтений в выборе источников новой информации первое место занимают стоматологические выставки, их выбрали $66,11 \pm 4,6\%$ слушателей ($\varphi = 2,91$; $p \leq 0,05$). На стоматологических выставках представляются все новинки среди инструментов, материалов и методик ведущих стоматологических институтов, фирм, брендов различных стран мира. В рамках выставок проводятся мастер-классы, семинары и доклады, участие в которых принимают как практикующие врачи, так и ведущие ученые. Так, в группе 21–30 лет предпочтение этой форме отдали $23,13 \pm 4,0\%$ ($\varphi = 2,91$; $p \leq 0,05$) респондентов, в возрасте 31–40 лет – $29,63 \pm 4,3\%$ ($\varphi = 1,87$; $p \leq 0,05$). Выставки как наиболее удобную форму восприятия новой информации отметили в группе 41–50 лет $28,7 \pm 4,3\%$, а в группе 51–60 лет – $17,59 \pm 3,6$ ($\varphi = 2,37$; $p \leq 0,05$), в группе более 60 лет – $0,93 \pm 0,9\%$.

Использование специальной литературы, как наиболее удобной формы получения новой информации считают $49,07 \pm 4,8\%$ опрошенных курсантов. В основном это слушатели возрастной группы 31–40 лет ($20,37 \pm 3,8\%$), примерно равное число слушателей отдали предпочтение данной форме в группах 31–40 лет ($9,26 \pm 2,7\%$), 41–50 лет ($10,19 \pm 2,9\%$) и 51–60 лет ($9,26 \pm 2,7\%$) соответственно. Данные, приводимые в специальной литературе, рецензированы и вполне достоверны, однако огромное количество специальной литературы содержит нередко информацию, которая успевает «устареть» к момен-

ту издания и может быть пригодна не как новая, а только как справочная литература. Специальная медицинская литература является малотиражной, что существенно увеличивает ее стоимость и снижает доступность для потребителя. Особенно это касается специальной стоматологической литературы, которая содержит огромное количество иллюстраций, что тоже сказывается на цене изданий. Так, $50,93 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$) опрошенных врачей специальную литературу, как источник получения новой информации не используют.

Исследуя предпочтения слушателей, касательно периодической литературы, стало известно, что ее предпочитают $33,33 \pm 4,5\%$ опрошенных врачей. В группе 21–30 лет – $6,48 \pm 2,3\%$ слушателей выбрали данный источник новой информации, в группе 31–40 лет – $12,96 \pm 3,2\%$. Использование периодической литературы в группе 41–50 лет предпочитают $7,41 \pm 2,5\%$, в группе 51–60 лет – $6,48 \pm 2,3\%$ (см. рис. 2). Недостаточно информативным источником информации периодическую литературу считают $66,67 \pm 4,5\%$ ($\varphi = 2,631$; $p \leq 0,05$) респондентов.

Среди прочих источников получения новой информации $11,11 \pm 3,0\%$ врачей слушателей указали на глобальную сеть Интернет. Стоит заметить, что этот источник указали лишь в возрастных группах 21–30 лет – $3,7 \pm 1,8\%$, и в группе 31–40 лет – $6,48 \pm 2,3\%$ ($\varphi = 2,21$; $p \leq 0,05$). Среди опрошенных врачей в группе 41–50 лет никто не использует источники информации из сети Интернет (см. рис. 2), в группе 51–60 лет – $0,93 \pm 0,9\%$ слушателей.

Выводы

Самым популярным источником получения информации является цикл общего усовершенствования – $80,56 \pm 3,8\%$ опрошенных определили его для себя как предпочтительный, чем цикл тематического усовершенствования – $53,7 \pm 4,7\%$ достоверность ($\varphi = 4,26$; $p \leq 0,05$). Ситуация объясняется тем, что данная форма обучения является традиционной, предусмотренной законодательством РФ как обязательная. Циклы тематических усовершенствований предпочитают наименее опытные врачи для того, чтобы приобрести дополнительные, более глубокие знания в необходимых профессиональных направлениях.

Самым популярным источником получения новой информации являются стоматологические выставки, их предпочитают $61,11 \pm 4,6\%$ опрошенных врачей ($\varphi = 2,91$; $p \leq 0,05$), стоматологические выставки позволяют получить самые свежие новости,

технологии, методики в своей области профессиональной деятельности. Затем следуют чтение специальной – $49,07 \pm 4,8\%$, и периодической – $33,33 \pm 4,5\%$ литературы, это связано с тем, что в стоматологии важную роль играет кроме получения новой информации, – овладение мануальными навыками новых методик. Наименее популярными источниками информации, по мнению респондентов, является Интернет – $11,11 \pm 3,0\%$. На интернет как источник информации указало малое количество опрошенных, это в основном более молодые врачи – 21–30 лет ($3,7 \pm 1,8\%$) и 31–40 лет ($6,48 \pm 2,3\%$). Причина тому – низкая компьютерная грамотность старшего поколения, а также отсутствие навыков пользования глобальной сетью интернет.

Список литературы

1. Владыченкова Н.Д. Последствия врачебных ошибок при ненадлежащем оказании стоматологической помощи // Медицинское право. – 2008. – №3. – С. 35–40.

2. Современные технологии дистанционного обучения в последипломном образовании врачей-стоматологов: учебно-методическое пособие / М.С. Кунафин, Г.Г. Мингазов, Г.Р. Айдагулова, Шестаков, Д.Б. Файзуллина, А.В. Гончаров. – Уфа: Изд-во «Здравоохранение Башкортостана», 2010. – 44 с.

3. Николаев А.И. Практическая терапевтическая стоматология / А.И. Николаев, Л.М. Цепов. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 928 с.

4. Максимовский Ю.М. Терапевтическая стоматология: учеб. для студентов стоматол. фак. мед. вузов / Ю.М. Максимовский, Л.Н. Максимовская, Л.Ю. Орехова. – М.: Медицина, 2002. – 638 с.

5. Стеценко С.Г. Медицинское право: учебник. – СПб.: Изд-во «Юридический центр Пресс», 2004. – 572 с.

Рецензенты:

Салеев Р.А., д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета ГОУ ВПО «Казанский ГМУ», г. Казань;

Даутов Ф.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей гигиены ГОУ ДПО КГМА Росздрава, г. Казань.

Работа поступила в редакцию 02.06.2011.

УДК 616.1:577.29-07(045)

ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Никитина В.В., Захарова Н.Б., Гладилин Г.П., Каменских Т.Г., Козарезова О.В.
ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского
Минздравоохранения России», Саратов, e-mail: vik-nik72@mail.ru

В настоящее время продолжается рост сердечно-сосудистой патологии, которая является одной из основных причин смерти среди взрослого населения. Большое значение придается выбору молекулярных маркеров, их значению в формировании сосудистых расстройств. Представлены данные собственных исследований, выявлены молекулярные маркеры, с максимальной чувствительностью и специфичностью участвующие в формировании эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: моноцитарный хемоаттрактант-1, фактор роста эндотелия сосудов, эндотелин – 1, ИЛ-6, чувствительность, специфичность

VALUE OF MOLECULAR MARKERS IN DIAGNOSTICS OF A VASCULAR PATHOLOGY

Nikitina V.V., Zaharova N.B., Gladilin G.P., Kamenskih T.G., Kozarezova O.V.
Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskiy, Saratov, e-mail: vik-nik72@mail.ru

At present lasts the growing to cardiovascular pathology, which is one of the main reasons to deaths amongst adult population. Big importance is added choice molecular marker, their importance in shaping vascular frustration. Will Presented given own studies, are revealed molecular markers, with maximum sensitivity and specificity, participating in shaping endothelial to dysfunctions.

Keywords: monocytic chemotactic protein-1, vascular endothelial growth factor, endothelial – 1, IL-6, sensitivity, specificity

Цереброваскулярные нарушения являются распространенной и частой причиной смертности населения во всем мире [4]. Проявлением этих нарушений является атеросклеротическое поражение сосудистого русла. Доля смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России достигает 56% [1, 2]. Это свидетельствует о низкой выявляемости, поздней обращаемости пациентов и, как следствие, развитии стойких изменений в сосудистой стенке, приводящих к инвалидизации и смертности населения.

В связи с этим исследование механизмов развития поражения сосудистой стенки является важным этапом создания новых эффективных методов профилактики и лечения сосудистых нарушений [3, 7]. Актуальной становится задача поиска современных механизмов ранней диагностики сосудистых изменений, что значительно повысит показатели медицинской реабилитации, профилактики и качество жизни больных с сосудистой патологией.

В настоящее время в основу лабораторной диагностики поражений сосудистой стенки положено изменение маркеров дислипотеинемии, воспаления и эндотелиальной дисфункции. По данным литературы [8], изменения уровней липопротеинов не объясняют всех случаев риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): 50% всех коронарных приступов и инсультов происходят в отсутствие гиперхолестеринемии, а 20% всех сердечно-сосудистых событий происхо-

дит при отсутствии какого-либо из основных факторов сердечно-сосудистых рисков [5].

В последние годы особое внимание уделяют исследованию диагностической эффективности определения уровня молекулярных маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла. В связи с этим привлекают внимание моноцитарный хемоаттрактант – 1 (MCP-1) и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), которые отражают взаимосвязанные, но разные стороны патологических процессов, происходящих при сосудистых нарушениях [6].

Целью исследования явилось определение диагностического значения уровня молекулярных маркеров в сыворотке крови при атеросклеротическом поражении сосудистого русла у больных с хронической ишемией 1–2 степени (ХИГМ 1–2 ст.) и сахарным диабетом 1–2 типа (СД 1–2 типа), осложненным диабетической ретинопатией (ДР).

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 89 пациентов с ХИГМ 1–2 ст., в возрасте от 28 до 60 лет и 120 пациентов (240 глаз) с СД 1–2 типа, осложненным ДР в возрасте от 18 до 60 лет. Больные находились на обследовании и лечении в клиниках ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравоохранения России.

Неврологический и эндокринологический статус оценивались по общепринятой схеме.

Группу сравнения составили 18 лиц в возрасте от 18 до 60 лет без клинических проявлений сосудистой патологии.

Критериями включения в группу сравнения было: возраст от 18 до 60 лет, не имеющими СД 1–2 типа и его осложнения, с нормальными значениями артериального давления, а также добровольное согласие людей на участие в исследованиях.

Критерии исключения: возраст старше 60 лет, почечная и печеночная недостаточность, эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, энцефалопатии несосудистого генеза, онкологические процессы, экзо-/эндогенная интоксикация, неврологические проявления остеохондроза позвоночника, церебральные жалобы, сосудистые заболевания в анамнезе, признаки хронической церебральной ишемии, нарушение толерантности к глюкозе, алкоголизм.

Исследование липидного профиля (холестерин – ХС, холестерин окисленный липопротеинов низкой плотности – ХС-оЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС-ЛПВП, триацилглицериды – ТАГ), С – реактивный белок (СРБ) проводились в сыворотке крови с использованием наборов фирмы DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Germany;

Исследование содержания цитокинов (ИЛ-6, MCP-1), эндотелина-1, фактора роста эндотелия сосудов (ФРЕС) в сыворотке крови было проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем и реактивов фирм «Вектор-Бест», «Новосибирск» РФ, Biosource, Europe S.A на иммуноферментном анализаторе StatFax – 2100;

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows Office Excel 2007. Закономерности изменения содержания молекулярных маркеров в биоматериале исследовали методами описательной статистики (непараметрическая статистика с расчетом медианы, квартильного размаха, уровня достоверности различия между группами обследованных по критерию Манна – Уитни).

Все исследования были проведены на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследований маркеров дислипидемии и воспаления в сыворотке крови больных с ХИГМ 1–2 ст. и СД 1–2 типа показали, что некоторые изучаемые показатели (ХС, ХС-оЛПНП, ИЛ-6) относительно группы сравнения изменяются незначительно, но не во всех обследованных группах.

Максимальное увеличение показателей (ХС, ХС-оЛПНП, эндотелин-1, ИЛ-6), относительно референтных величин, отмечается в группе, которая представлена больными с СД, осложненным ДР. У больных с ХИГМ 1–2 ст. нарастает, по сравнению с нормальными значениями, только ХС-оЛПНП и эндотелин-1. Можно считать, что длительное воздействие на эндотелий повреждающих агентов (свободно-радикальное окисление липидов) ведет к изменению спектра выделяемых им веществ с усилением синтеза одних и торможением продукции других (табл. 1). Именно с активацией процессов перекисного окисления липидов, многие авторы связывают повышенное содержание в кровотоке ХС-оЛПНП [9]. В частности, наблюдаемое повышение ХС-оЛПНП у всех обследованных больных приводит в последующем к развитию атеросклеротического поражения артерий сосудистого русла.

Таблица 1

Динамика изучаемых показателей у больных с ХИГМ 1–2 ст. и СД 1–2 типа

Изучаемые показатели	Референтные значения	Группа сравнения	Больные с СД 1–2 типа	Больные с ХИГМ 1–2 ст.
ХС (ммоль/л)	3,0–5,5	5,44 ± 1,12	7,43 ± 2,357**	4,7 ± 1,048
ТАГ(ммоль/л)	0–1,71	1,75 ± 0,83	1,09 ± 0,67	1,69 ± 0,68
ХС-оЛПНП (ммоль/л)	1,68–4,53	3,667 ± 1,075	5,56 ± 2,42**	5,64 ± 1,74**
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	0,8–2,2	1,31 ± 0,38	1,57 ± 0,38**	1,07 ± 0,28
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,26–0,34	0,82 ± 0,95*	5,68 ± 3,84**	1,82 ± 0,66**
СРБ (мг/мл)	0–10	0,6 ± 0,37	4,41 ± 3,84**	4,6 ± 0,52**
ИЛ-6(пг/мл)	0–10	2,8 ± 1,78	33,99 ± 24,21**	2,63 ± 1,15

Примечание: результаты представлены в виде средних значений ± – стандартная ошибка; * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению с референтными значениями; ** – статистически значимое отличие ($p < 0,01$) по сравнению со значениями показателей группы сравнения.

Нами обнаружено выраженное увеличение содержания эндотелина – 1, (см. табл. 1) во всех обследованных группах, относительно референтных данных и группы сравнения. Увеличения содержания эндотелина-1 у лиц группы сравнения свидетельствует, по нашему мнению, о наличии у них нарушений в сосудистой стенке, протекающих без кли-

нических проявлений. Других значимых изменений исследуемых лабораторных показателей в группе сравнения выявлено не было.

Из табл. 1 видно, что нарастание содержания СРБ у больных с ХИГМ 1–2 ст. и у больных СД 1–2 типа свидетельствует о наличии слабого воспалительного процесса (Verma, S. 2005).

Учитывая важную роль МСР-1 и ФРЭС в развитии ранних атеросклеротических изменений и в их прогрессировании, нами

проведено исследование этих показателей для выявления их роли в формировании сосудистых расстройств (табл. 2).

Таблица 2

Динамика МСР – 1 и ФРЭС у больных с ХИГМ 1–2 ст. и СД 1 и 2 типа

Исследуемые показатели	Группа сравнения	Больные с СД 1–2 типа	Больные с ХИГМ 1–2 ст.
МСР-1 (пг/мл)	84 ± 18,42	102,7 ± 33,7*	189,08 ± 52,76*
ФРЭС (пг/мл)	33,21 ± 20,78	470,17 ± 362,15 *	435,05 ± 343,3*

Примечание: результаты представлены в виде средних значений ± – стандартная ошибка; * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) по сравнению со значениями показателей группы сравнения.

Нами выявлено достоверное увеличение ФРЭС в образцах сывороток крови больных во всех обследованных группах, по отношению к группе сравнения. Аналогичные изменения обнаружены нами и с МСР-1.

Для выявления маркеров, с максимальной чувствительностью и специфичностью участвующих в формировании эндотелиальной дисфункции при изучаемой патологии, был проведен ROC-анализ.

ROC-анализ включает в себя построение характеристических кривых, на которых ось Y отражает чувствительность показателя, а ось X – 100% специфичность (рис. 1). Диагностический маркер рассматривается как эффективный при нижней границе доверительного интервала площади $> 0,5$ значения достоверности $p < 0,05$ (нулевая

гипотеза – площадь под кривой равна 0,5). ROC-анализ дает представление об интегральной диагностической эффективности, позволяя отобрать наиболее значимые маркеры и отсеять малоинформативные, кроме того, ROC-анализ количественного диагностического признака позволяет выбрать оптимальный диагностический уровень маркера, основанный на подборе чувствительности и специфичности.

Площадь под кривой к 1 не приближается, низкие показатели статистической достоверности (табл. 3), указывают на то, что эндотелин-1 диагностически не значим при изучаемой патологии. При определении диагностического уровня при патологии ХИГМ 1–2 ст. этот показатель дает относительно низкую чувствительность и специфичность (рис. 2).

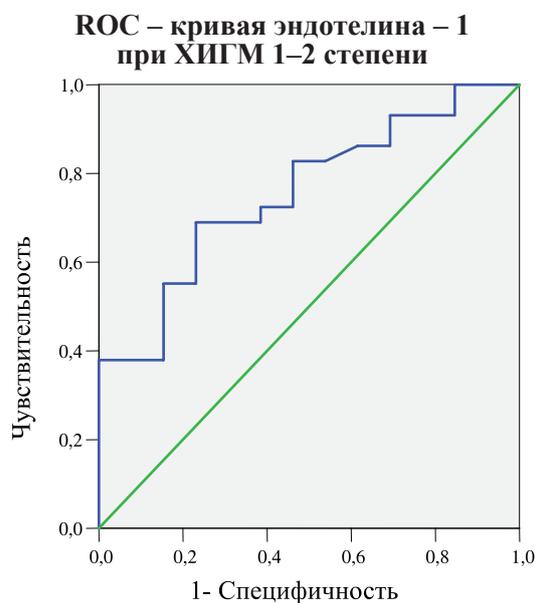


Рис. 1. Чувствительность и специфичность эндотелина-1 для диагностики ХИГМ 1–2 степени относительно группы сравнения

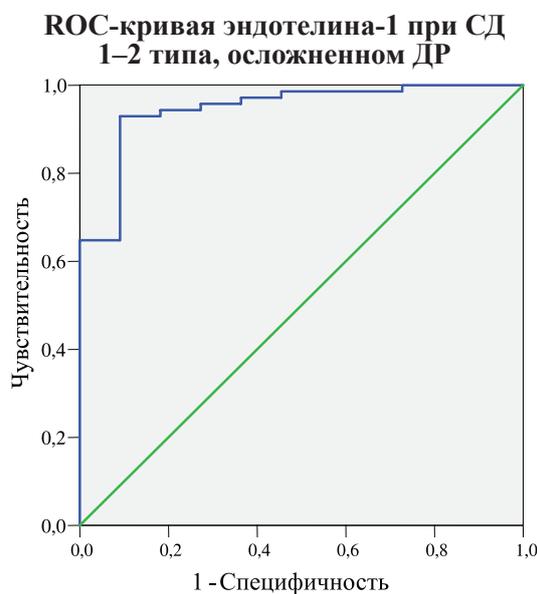


Рис. 2. Чувствительность и специфичность эндотелина-1 для диагностики СД 1–2 типа, осложненного ДР

Таблица 3

Доверительный интервал эндотелина – 1, (%) при ХИГМ 1–2 степени и СД 1–2 типа, осложненном ДР

Показатель	Площадь (AUC)	<i>p</i>	95% доверительный интервал
Эндотелин – 1 ХИГМ 1–2 ст.	0,755 ± 0,077	< 0,009	0,64 – 0,95
Эндотелин-1 СД 1–2 типа	0,94 ± 0,033	< 0,001	0,88 – 1,01

Анализ результатов, представленных в табл. 3 показал, что близкая к 1 площадь под кривой, а также высокие значения статистической достоверности, выявлены при СД 1–2 типа. Характеристики построенной кривой, позволили нам на следующем этапе обработки данных, выделить диагностический уровень этого показателя с высокими значениями чувствительности и специфичности.

Анализ диагностической эффективности ФРЭС показал достоверную значимость

ROC – кривая ФРЭС при ХИГМ 1–2 степени

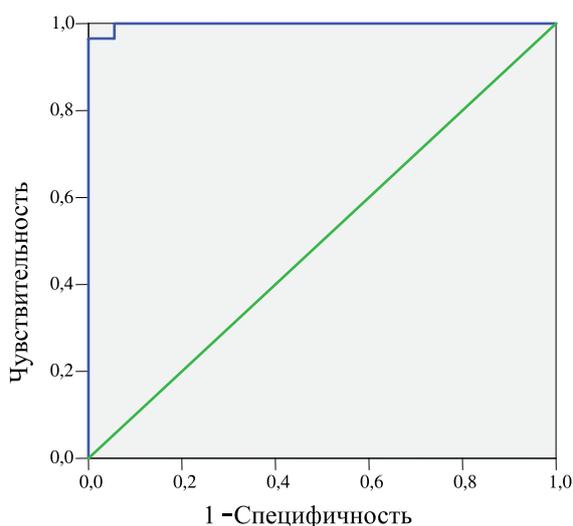


Рис. 3. Чувствительность и специфичность ФРЭС для диагностики ХИГМ 1–2 степени

изучаемого показателя у обследуемых нами больных (рис. 3, 4). В обоих случаях ФРЭС обладает высокими диагностическими характеристиками (табл. 4). Следовательно, можно предположить, что реконструкция эндотелия под влиянием фактора роста при данных патологиях является более специфичной, чем активация макрофагально-моноцитарного звена и, следовательно, ФРЭС быстрее реагирует на сосудистую патологию, что положительно влияет на диагностическую чувствительность.

ROC – кривая ФРЭС при СД 1–2 типа, осложненном ДР

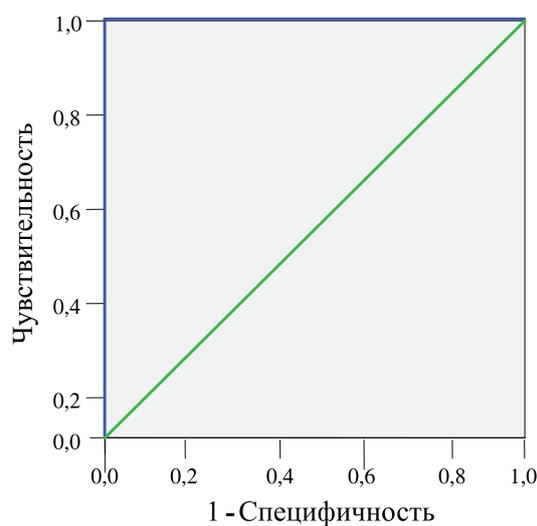


Рис. 4. Чувствительность и специфичность ФРЭС для диагностики СД 1–2 типов, осложненного ДР

Таблица 4

Доверительный интервал ФРЭС и МСР-1 (%) при ХИГМ 1–2 типов и СД 1–2 типа, осложненном ДР

Показатель	Площадь (AUC)	<i>P</i>	95%-й доверительный интервал
ФРЭС ХИГМ 1–2 ст.	0,991 ± 0,011	< 0,001	0,971–1,012
ФРЭС СД 1–2 типа	0,98 ± 0,012	< 0,003	0,85–0,98
МСР-1 ХИГМ 1–2 ст.	0,987 ± 0,038	< 0,014	0,96–1,014
МСР-1 СД 1–2 типа	0,7 ± 0,01	< 0,09	0,51–0,89

При сравнении методом ROC-анализа уровней МСР-1 при ХИГМ 1–2 степени и СД 1–2 типов, осложненном ДР относительно группы сравнения, обнаружено, что наибольшими диагностическими харак-

теристиками МСР-1 обладает при ХИГМ 1–2 степени (см. табл. 4).

Исходя из проведенного анализа, можно предложить точки отсечения (cut of) для эндотелина-1, ФРЭС и МСР-1.

В табл. 5 приведены выбранные диагностические уровни молекулярных маркеров с указанием соответствующих им показате-

лей диагностической значимости (чувствительности и специфичности по отношению к группе сравнения).

Таблица 5

Диагностический порог, чувствительность и специфичность молекулярных маркеров при сосудистой патологии

Показатель	Величина cut off (диагностический уровень)		Чувствительность		Специфичность	
	ХИГМ 1–2 ст.	СД 1–2 типа	ХИГМ 1–2 ст.	СД 1–2 типа	ХИГМ 1–2 ст.	СД 1–2 типа
Эндотелин-1	0,89 фмоль/мл	1,15 фмоль/мл	68 %	90 %	77 %	92 %
ФРЭС	92,3 пг/мл	123,4 пг/мл	98 %	99 %	92 %	97 %
МСР-1	123,9 пг/мл	64,5 пг/мл	96 %	40 %	87 %	93 %

ROC кривая МСР при ХИГМ 1–2 степени

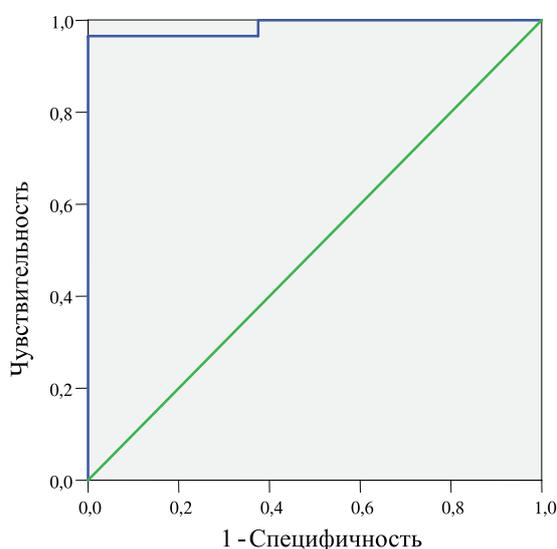


Рис. 5. Чувствительность и специфичность МСР-1 для диагностики ХИГМ 1–2 степени, относительно группы сравнения

Анализ полученных нами результатов позволяет сделать вывод о том, что изучаемые нами молекулярные маркеры могут использоваться для определения степени тяжести повреждения сосудистой стенки. Особого внимания заслуживает ФРЭС, так как именно он реагирует наиболее максимально при определении диагностических уровней у больных с сосудистой патологией.

Интересным оказался факт изменения МСР-1, при СД 1 и 2 типов, осложненного ДР. МСР-1 показал высокий уровень специфичности в сыворотке крови на фоне низкой чувствительности при незначительном нарастании этого хемокина в крови. По-видимому, у больных СД 1 и 2 типов воспалительный процесс на сосудах сетчатки глаза приводит к активации моноцитарно-макрофагальной системы и подъему МСР-1. Именно здесь, в

ROC кривая МСР при СД 1–2 типа, осложненном ДР

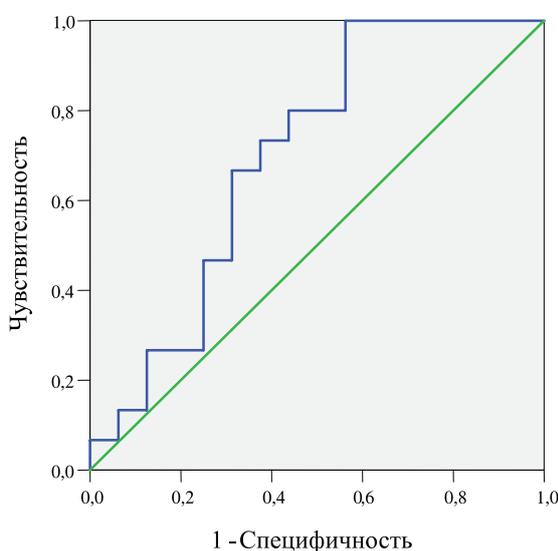


Рис. 6. Чувствительность и специфичность ФРЭС для диагностики СД 1–2 типов, осложненного ДР

сосудах сетчатки глаза, МСР-1 играет роль клеточного посредника контроля активации и миграции различных клеток крови (моноцитов, нейтрофилов, В-лимфоцитов) к очагу воспаления. Возможно, это один из универсальных механизмов ответной реакции сосудистой стенки.

В связи с этим при исследовании уровня МСР-1 в биологической жидкости глаз: слезной жидкости, стекловидном теле, он будет иметь очень высокую чувствительность и специфичность.

Высокие значения диагностических уровней эндотелина-1 свидетельствуют о признаках нарушения функционального состояния эндотелия, а также его дисфункции как при ХИГМ 1–2 степени, так и при СД 1–2 типа, что подтверждается повышением уровня ФРЭС.

ФРЭС оказался наиболее чувствительным и специфичным фактором, концентрация которого в крови увеличивается при наличии воспалительного процесса, сопровождающегося повышенной пролиферацией и реорганизацией микроциркуляторного русла.

Выводы

1. ФРЭС является значимым маркером для оценки сосудистой патологии.

2. Уровень эндотелина-1 служит дополнительным показателем сосудистой патологии и должен использоваться совместно с более специфичными маркерами, а в частности с ФРЭС.

3. MCP-1 можно использовать только как дополнение с более специфичными маркерами.

Список литературы

1. Молекулы адгезии sVCAM-1 и siCAM-1 при различных формах ишемической болезни сердца / Д.Е. Гусев, Е.М. Пальцева, Б.Г. Потиевский, А.В. Родина, Е.В. Никифорова, Е.Г. Пономарь, Н.И. Раичевич, А.Л. Сыркин // Ишемическая болезнь сердца. – 2009. – №2. – С.11–14.

2. Смирнова А.В., Наумичева Н.Н. Солнечная активность и заболевания сердечно-сосудистой системы // Клиническая медицина. – 2008. – №1. – С. 10–17.

3. Влияние валсартана, флувастатина XL и их комбинации на артериальное давление, показатели липидного обмена и эндотелиальную функцию у больных гипертонической болезнью / Г.Н. Соболева, О.А. Погорелова, Т.В. Кузнецова, В.П. Масенко, О.А. Фомичева, Н.А. Чернова, А.Н. Рогоза, Т.В. Балахонова, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2007. – №11. – С. 9–13.

4. Шевченко А.О., Эль-Бустани С. Плацентарный фактор роста – маркер неоартериогенеза у больных ИБС // Журнал для врачей «Лаборатория». – М., 2007. – № 4. – С. 3–7.

5. Ansell BJ, et al. Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2751–2756.

6. Chazov, E.I. The peptide analogue of MCP-1 65-76 sequence is an inhibitor of inflammation / E.I. Chazov, J.D. Beshpalova, T.I. Arefieva, N.B. Kukhtina, M.V. Sidorova, S.I. Provatorov, T.L. Krasnikova // Can J Physiol Pharmacol. – 2007. – Vol. 85, № 3–4. – P. 332–340.

7. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group / L.B. Goldstein, R. Adams, M.J. Alberts, L.J. Appel, L.M. Brass, C.D. Bushnell, A. Culebras, T.J. De Graba, P.B. Gorelick, J.R. Guyton, R.G. Hart, G. Howard, M. Kelly – Hayes, J.V. Nixon, R.L. Sacco // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 873–923.

8. Khot UN, et al. JAMA. – 2003. – Vol. 290, № 7. – P. 898–904.

9. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Circulation. – 2002. – №105(9). – P. 1135–1143.

Рецензенты:

Пучиньян Д.М., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГУ «СарНИИТО», г. Саратов;

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития России.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.

УДК 616.61-008-06:616.151.5

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Осиков М.В., Григорьев Т.А.

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», Челябинск,
e-mail: mvo2003@list.ru

В работе проведен анализ влияния эритропоэтина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у 62 больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении диализом в ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». У больных хронической почечной недостаточностью зафиксировано развитие геморрагического синдрома по петехиально-пятнистому типу, увеличение времени кровотечения. Механизм развития геморрагического синдрома связан с тромбоцитопенией и нарушением функций тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов проявляется угнетением скорости агрегации с преимущественной заинтересованностью амплитуды процесса и связана с активацией нитроксидаз в сыворотке, ростом содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке. Установлено, что применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в суммарной дозе около 40000 МЕ в месяц приводит к частичной коррекции геморрагического синдрома. Механизм гемостазиологических эффектов эритропоэтина связан с нормализацией количества тромбоцитов в периферической крови, частичным восстановлением их функциональной активности, снижением продукции оксида азота (II).

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, диализ, дисфункция тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, оксид азота (II), эритропоэтин

ERYTHROPOIETIN AS CORRECTIVE AGENT FOR PLATELET AND VASCULAR HEMOSTATIC DISORDERS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

Osikov M.V., Grigoryev T.A.

Chelyabinsk state medical academy, Chelyabinsk, e-mail: mvo2003@list.ru

To investigate erythropoietin action on platelet and vascular hemostasis in dialyzed chronic renal failure (CRF) patients. 62 CRF patients undergoing program hemodialysis in Chelyabinsk Oblast Clinical Hospital. CRF patients uniformly displayed petechial type hemorrhagic syndrome and prolonged bleeding time. Hemorrhagic syndrome was probably due to thrombocytopenia and platelet function disorders. We found that platelet aggregation was accelerated by elevation of overall aggregation amplitude. NO-related processes were also found to be activated, resulting in higher level of NOx in serum. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) was used in overall dose about 40000 IU/month. We found rHuEPO to be capable of modifying hemostatic disorders. Changes of interest under rHuEPO therapy were following: normalization of platelet count, substantial restoration of platelet function, diminishing of NOx production.

Keywords: chronic renal failure, hemodialysis, platelet dysfunction, platelet aggregation, nitric oxide, erythropoietin

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – синдром, обусловленный необратимой гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного хронического заболевания почек. ХПН характеризуется поражением сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, систем кроветворения и пищеварения. Нарушения в системе гемостаза являются одним из распространенных осложнений ХПН. По мере прогрессирования ХПН тяжесть нарушений гемостаза возрастает, увеличивается частота геморрагических осложнений [6]. Заместительная почечная терапия (гемодиализ) является необходимым компонентом детоксикации больных с терминальной стадией ХПН. Данная процедура сама по себе оказывает серьезное влияние на систему гемостаза [9]. Механизмы нарушений гемостаза при ХПН до конца не изучены, представленные в литературе данные противоречивы. Одним из средств базисной терапии у больных ХПН является эритропоэтин (ЭПО), его приме-

нение основано, прежде всего, на эритропоэтических эффектах и коррекции анемии. В последнее время объектом пристального внимания являются неэритропоэтические плейотропные эффекты ЭПО. Так, выявлено влияние ЭПО на сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, психологический статус [2]. Можно предположить, что ЭПО оказывает влияние на систему гемостаза.

Цель работы: исследовать состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и оценить роль ЭПО в коррекции его нарушений.

Материалы и методы исследования

Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст 45,5 лет), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включены 62 больных, из них 29 женщин и 33 мужчины. Группа 1 – контроль

($n = 25$) представлена здоровыми людьми – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа 2 – больные ХПН, не принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа ($n = 24$). Группа 3 – больные ХПН, не принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа ($n = 24$). Группа 4 – больные ХПН, принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа ($n = 38$). Группа 5 – больные ХПН, принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа ($n = 38$). Кровь для исследований у больных 2–5 групп забиралась из артериального колена артерио-венозной фистулы до и после сеанса гемодиализа. Больные 4 и 5 группы получали эритропозтин в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпозтин бэта, «Roche» Швейцария) 2 раза в неделю в/в в разовой дозе 2000–4000 МЕ в течение 2 месяцев, суммарная доза составляла около 40000 МЕ. Для оценки выраженности геморрагического синдрома использовали манжеточную пробу Румпеля–Леёде–Кончаловского, время кровотечения по Дьюку, которые проводились до и после процедуры гемодиализа. Исследование количественных и морфологических показателей тромбоцитов проводилось на гематологическом анализаторе фирмы «Ogrhee» (Япония) волюмометрическим методом. Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре АЛАТ2-«Биола» (Россия) с регистрацией амплитуды (%), времени (мин), скорости (%/мин), в качестве индуктора использована динатриевая соль АДФ в концентрации 0,109 М. Продукцию эндогенного оксида азота (II) оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов NO (NO_x^-) с помощью реакции Griess в модификации Коробейниковой Э.Н. [1]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [3]. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Вальда–Вольфовитца.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу. До процедуры гемодиализа по сравнению с группой здоровых людей время кровотечения удлиняется в среднем

на 60%, количество петехий в манжеточной пробе увеличивается в среднем в 6 раз (табл. 1). После процедуры гемодиализа время кровотечения незначительно удлиняется в среднем на 6,5%, количество петехий на ладонной поверхности предплечья статистически значимо не изменяется. Отметим, что ни у одного больного ХПН до процедуры гемодиализа время кровотечения и количество петехий не было меньшим, чем в контрольной группе. После гемодиализа картина становилась более разнородной: из 24 больных время кровотечения у 6 укорачивалось, количество петехий у 4 уменьшалось. При этом нами не обнаружено статистически значимой связи между клиническими тестами оценки гемостаза и такими показателями, как гемодиализный «стаж» (количество принятых процедур гемодиализа), возраст, пол больных ХПН. Кроме того, не выявлено статистически значимой связи между основными причинами ХПН (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, врожденные пороки развития) и показателями времени кровотечения и количества петехий у больных. Патогенез повышенной кровоточивости может быть связан с нарушением гемостатических и антигемостатических механизмов сосудистой стенки и клеток крови, преимущественно тромбоцитов, развитием тромбоцитопении и/или тромбоцитопатии.

У больных ХПН независимо от времени взятия крови – до или после процедуры диализа – в периферической крови снижается количество тромбоцитов в среднем на 50% (табл. 2). Показатель тромбокрита, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами, также значимо снижается в среднем на 1/3. Заслуживает внимания факт снижения среднего объема тромбоцитов, хотя он и остается в пределах референсных значений (7–11 фл). Показатель ширины распределения тромбоцитов

Таблица 1

Влияние эритропозтина на тесты оценки геморрагического синдрома у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
Проба Румпеля–Леёде–Кончаловского, кол-во петехий	1,69 ± 0,35	10,46 ± 1,54 $p_1 < 0,001$	14,50 ± 2,89 $p_1 < 0,001$	5,90 ± 0,78 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,03$	7,50 ± 0,87 $p_1 < 0,001$
Время кровотечения, мин	85,05 ± 4,11	132,60 ± 6,55 $p_1 < 0,001$	141,11 ± 7,86 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	121,18 ± 5,48 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$	126,00 ± 5,89 $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,001$

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами.

по объему отражает гетерогенность популяции тромбоцитов по размерам (степень анизозитоза), т.е. говорит о том, насколько сильно тромбоциты отличаются между собой по размерам. В норме показатель составляет 10–20%, более жесткие нормативы представлены интервалом 15–17%. Снижение ширины распределения тромбоцитов у больных ХПН указывает на гомогенность размеров тромбоцитов в периферической крови. Механизм развития тромбоцитопении может быть связан с угнетением образования тромбоцитов в костном мозге, ускорением тромбоцитодиэреза при снижении продолжительности жизни или увеличении потребления кровяных пластинок в ходе тромбообразования. Снижение среднего объема тромбоцитов у больных ХПН может свидетельствовать в пользу угнетения мегакариоцито- и/или тромбоцитопоза, поскольку чем крупнее тромбоциты, тем они моложе. В то же время снижение молодых форм тромбоцитов может быть

связано с их ускоренным разрушением в кровотоке [8]. Предположение о «негативной селекции» молодых тромбоцитов при гемодиализе подтверждается результатами исследования Tassies D. et al. Известно, что недавно вышедшие в кровоток тромбоциты содержат большее количество РНК, которую можно выявить путем окраски. У больных ХПН, находящихся на гемодиализе, % тромбоцитов, содержащих РНК, был достоверно снижен по сравнению с группами на перитонеальном диализе и на консервативной терапии. После процедуры диализа данный показатель снижался еще больше [10]. Одним из механизмов усиленного тромбоцитодиэреза у больных ХПН, находящихся на постоянной гемодиализной терапии, может быть развитие аутоиммунитета и продукция антитромбоцитарных антител, связанная с применением гепарина. Ассоциированная с гепарином тромбоцитопения связана с выработкой антител на основе Ig G против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор 4 [4].

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на количественный состав и морфологические признаки тромбоцитов периферической крови у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диа- лиза ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	$328,85 \pm 8,26$	$178,92 \pm 5,46$ $p_1 < 0,001$	$163,82 \pm 7,08$ $p_1 < 0,001$	$253,79 \pm 7,58$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$239,94 \pm 8,37$ $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Тромбокрит, %	$0,19 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$0,13 \pm 0,01$ $p_1 < 0,001$	$0,20 \pm 0,02$ $p_2 < 0,001$	$0,21 \pm 0,02$ $p_3 < 0,001$
Средний объем тромбоцитов, фл	$9,71 \pm 0,19$	$8,38 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$	$8,46 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$8,51 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$7,82 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,01$ $p_4 < 0,01$
Ширина распределения тромбоцитов по объему	$14,54 \pm 0,14$	$13,30 \pm 0,19$ $p_1 < 0,001$	$13,35 \pm 0,30$ $p_1 < 0,001$	$13,34 \pm 0,16$ $p_1 < 0,001$	$12,34 \pm 0,16$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,005$ $p_4 < 0,001$

Необходимо отметить, что, по мнению большинства гемостазиологов, геморрагический синдром при тромбоцитопении может развиваться при количестве тромбоцитов в периферической крови менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$. Это связано с тем, что развитие геморрагического синдрома при тромбоцитопении независимо от механизма ее возникновения обусловлено нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов, при этом на поддержание трофики сосудов расходуется лишь 10–15% кровяных пластинок периферической крови, что соответствует $30\text{--}50 \cdot 10^9/\text{л}$. Поэтому вклад тромбоцитопении в разви-

тие геморрагического синдрома у исследуемой группы больных ХПН, находящихся на гемодиализе, минимален.

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, представлены в табл. 3. У больных ХПН до процедуры гемодиализа интегральный показатель, скорость агрегации, снижается в среднем на 53,7% по сравнению с нормальными величинами в контрольной группе. Замедление скорости обусловлено укорочением процесса и снижением амплитуды агрегации, при этом вклад амплитуды (снижение в среднем на 62%)

более значим, чем времени агрегации (снижение в среднем на 19%), что может рассматриваться как угнетение способности тромбоцитов к взаимодействию друг с другом с формированием трехмерных агрегатов. После процедуры гемодиализа скорость агрегации тромбоцитов еще больше замедлялась, составляя всего лишь 30% от нормальных средних значений, что было связано с преимущественным падением амплитуды процесса. Полагаем, что длительный, в течение нескольких часов контакт тромбоцитов с мембраной диализатора и поверхностью экс-

тракорпорального контура приводит к усугублению их функциональной несостоятельности. Установлено, что время кровотечения и количество петехий в пробе Румпеля статистически значимо коррелируют с количественными показателями и функциональной активностью тромбоцитов у больных ХПН. Время кровотечения удлиняется, а количество петехий возрастает по мере снижения количества тромбоцитов (соответственно $R = -0,65$; $R = -0,63$; $p < 0,05$) и замедления агрегации тромбоцитов (соответственно $R = -0,67$; $R = -0,64$; $p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние эритропоэтина на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы / показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
Амплитуда, %	86,59 ± 2,08	33,27 ± 3,18 $p_1 < 0,001$	22,52 ± 6,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	55,77 ± 2,70 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,37 ± 1,53 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Время агрегации, мин	4,85 ± 0,13	3,91 ± 0,24 $p_1 = 0,002$	3,79 ± 0,17 $p_1 < 0,001$	3,44 ± 0,15 $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$	3,38 ± 0,19 $p_1 < 0,001$
Скорость агрегации, %/мин	18,24 ± 0,69	8,44 ± 0,55 $p_1 < 0,001$	5,62 ± 1,26 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	17,70 ± 0,99 $p_2 < 0,001$	5,25 ± 0,35 $p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Установлено, что в сыворотке у больных ХПН до процедуры гемодиализа повышено содержание конечных стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в сумме в среднем на 34%, при этом наблюдается преимущественный прирост нитритов (+62%) по сравнению с нитратами (+26%) (табл. 4). После процедуры гемодиализа концентрация продуктов NO в сыво-

ротке снижается до нормальных значений. Показано, что активация нитроксидергических процессов является одним из факторов дисфункции тромбоцитов у больных ХПН, т.к. установлена значимая обратная корреляция между скоростью агрегации тромбоцитов и суммарным содержанием стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке.

Таблица 4

Влияние эритропоэтина на содержание стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
NO_x^- , мкмоль/л	14,68 ± 0,85	19,72 ± 1,53 $p_1 < 0,001$	12,14 ± 0,63 $p_1 = 0,02$	16,77 ± 1,02 $p_2 < 0,001$	14,37 ± 0,72
NO_2^- , мкмоль/л	3,01 ± 0,22	4,89 ± 0,32 $p_1 < 0,001$	3,15 ± 0,19	4,20 ± 0,34 $p_1 < 0,01$ $p_2 = 0,04$	3,41 ± 0,24
NO_3^- , мкмоль/л	11,71 ± 0,81	14,78 ± 1,36 $p_1 = 0,001$	9,49 ± 0,68	12,57 ± 0,82 $p_2 < 0,001$	10,96 ± 0,68

Применение ЭПО приводит к уменьшению выраженности геморрагического синдрома у больных ХПН: до процедуры

гемодиализа количество петехий значительно уменьшается в среднем на 44%, время кровотечения укорачивается в среднем на

5,6%; после процедуры гемодиализа ЭПО значительно укорачивал только время кровотечения (см. табл. 1). Установлено, что ЭПО частично нормализует количество тромбоцитов в периферической крови у больных ХПН: до процедуры диализа увеличивает в среднем на 42%, после диализа – на 46% (см. табл. 2). Аналогично количеству тромбоцитов на фоне применения ЭПО возрастает тромбоцит. Заслуживает внимания факт, что применение ЭПО приводит к увеличению среднего объема тромбоцитов у больных ХПН до процедуры диализа, что косвенно указывает на его тромбопоэтический эффект. Однако процедура гемодиализа уменьшает представительство в кровотоке крупных тромбоцитов и, как следствие, снижает ширину распределения тромбоцитов по объему. ЭПО оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов у больных ХПН по показателям агрегации (см. табл. 3). Установлено, что ЭПО нормализует скорость агрегации тромбоцитов при ее оценке до процедуры гемодиализа за счет влияния, как на амплитуду, так и на продолжительность процесса. Однако после процедуры гемодиализа протекторный эффект ЭПО полностью нивелируется за счет преимущественного снижения амплитуды агрегации тромбоцитов. Отметим, что ЭПО, вероятно, обладает эндотелиотропными свойствами и оказывает положительное влияние на функциональную активность эндотелиоцитов, т.к. концентрация стабильных конечных метаболитов NO в плазме значительно снижается (табл. 4). В связи с тем, что оксид азота (II) рассматривается как основной регулятор функциональной активности тромбоцитов, угнетающий их адгезию и агрегацию, уместно предположить, что эффекты ЭПО на агрегационную способность тромбоцитов опосредованы его влиянием на нитроксидергические процессы.

Выводы

Таким образом, установлено, что у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу. Механизм развития геморрагического синдрома связан с тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов проявляется угнетением скорости агрегации с преимущественной заинтересованностью амплитуды процесса. Механизм дисфункции тромбоцитов обусловлен активацией нитроксидергических процессов. Процедура гемодиализа увеличивает

выраженность геморрагического синдрома, усугубляет функциональную несостоятельность тромбоцитов. Применение ЭПО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, приводит к частичной коррекции геморрагического синдрома. Механизм гемостазиологических эффектов ЭПО связан с увеличением количества тромбоцитов в периферической крови и частичным восстановлением их функциональной активности.

Список литературы

1. Емченко Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.О. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клини. лаб. диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19–20.
2. Осиков М.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – №19 (195), Вып. 23. – С. 92–96.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
4. Руководство по диализу / редакторы: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг / пер. с англ.; под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. – 3-е изд. – М.: Центр диализа. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2003. – 744 с.
5. Effects of the treatment with human recombinant erythropoietin on primary hemostasis in uremic patients / A. Cases, G. Escolar, J.C. Reverter et al. // Med Clin (Barc). – 1990. – Vol. 95, № 17. – P. 644–647.
6. Eberst M.E. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management / M.E. Eberst, L.R. Berkowitz // Am J Med. – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 168–179.
7. Gordge M.P. Recombinant human erythropoietin shortens the uraemic bleeding time without causing intravascular haemostatic activation / M.P. Gordge, B. Leaker, A. Patel et al. // Thromb Res. – 1990. – Vol. 57, № 2. – P. 171–182.
8. Malyszko Jolanta Comparison of hemostatic disturbances between patients on capd and patients on hemodialysis / Jolanta Malyszko, Jacek S. Malyszko, Michal Mysliwiec // Peritoneal Dialysis Int. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158–167.5.
9. Horl, W.H. Thrombocytopeny and blood complications in uremia / W.H. Horl // Wien. Klin. Wochenschr. – 2006. – Vol. 118, № 5–6. – P. 134–150.
10. Tässies, D. Reticulated platelets in uremic patients: effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis / D. Tässies, J.C. Reverter, A. Cases et al. // Am J Hematol. – 1995. – Vol. 50, № 3. – P. 161–166.

Рецензенты:

Попов Г.К., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск;

Брюхин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 519.6:577.359

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ГЕМОРРАГИЯХ У КРЫС С ПРИМЕНЕНИЕМ БЛОКАТОРА NO-СИНТАЗЫ И ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА

Павлов А.Н., Родионов М.А., Семячкина-Глушковская О.В., Бердникова В.А.,
Кузнецова Я.В., Семячкин-Глушковский И.А.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов,
e-mail: pavlov_lesha@mail.ru

Развитие язвенного кровотечения сопровождается повышением активности системы генерации NO. Эндоскопическое исследование микроциркуляции желудка с применением блокаторов NO-синтазы и последующим вейвлет-анализом в высокочастотной области спектра является новым перспективным методом диагностики выявления язвенных дефектов при ulcerogenezе.

Ключевые слова: оксид азота, многомасштабный анализ

THE STUDY OF GASTRIC MICROCIRCULATION IN RATS WITH ULCER BLEEDING USING BLOCKERS OF NITRIC OXIDE AND WAVELET ANALYSIS

Pavlov A.N., Rodionov M.A., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Berdnikova V.A.,
Kuznetsova Y.V., Semyachkin-Glushkovskij I.A.

Saratov State University, Saratov, e-mail: pavlov_lesha@mail.ru

Development of ulcer bleeding is accompanied by increase in activity of system of generation of nitric oxide. Endoscopy of gastric microcirculation with using of blockers of NO-synthase and followed wavelet analysis in high frequency area is a new perspective method for diagnostics of ulcer injury.

Keywords: nitric oxide, multi-scale analysis

Стресс является одной из ведущих причин язвообразования, патофизиологические механизмы которого в этом процессе остаются малоизученными. Нарушение микроциркуляции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является необъемлемой характеристикой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. При этом оксиду азота (NO) отводится важная роль как в регуляции локальной микроциркуляции ЖКТ [2], так и в ограничении сосудистых эффектов стресса [3]. На основании вышеизложенного мы предположили, что изучение NO-зависимых механизмов регуляции микроциркуляции желудка может явиться важным диагностическим маркером развития острых язвенных геморрагий стрессорного генеза. В наших ранних исследованиях по изучению роли NO в нарушениях микро- и макроциркуляции при развитии гипертонии была показана перспективность использования метода многомасштабного анализа, основанного на дискретном вейвлет-преобразовании с целью диагностики латентной стадии формирования болезни [4, 5].

Цель работы. Изучение микроциркуляции желудка в условиях дефицита NO у здоровых крыс и особей с острым язвенным кровотечением с применением метода многомасштабного анализа, основанного на вейвлет-преобразовании.

Материалы и методы исследования

Эксперименты были выполнены на крысах со стресс-индуцированными язвенными геморрагиями

($n = 37$). Контрольную группу составляли здоровые животные ($n = 52$). Блокаду синтеза NO осуществляли путем введения *N^G-nitro-L-arginine-methyl ester* (L-NAME, 10 мг/кг, per os). Микроциркуляцию желудка изучали с применением лазерной доплеровской флоуметрии ЛДФ (ЛАКК-2).

Исследование записанных сигналов проводилось на основе метода многомасштабного анализа [6], основанного на дискретном вейвлет-преобразовании и использующего пирамидальный алгоритм разложения исходного сигнала $x(t)$ на последовательности вейвлет-коэффициентов d_{jk} , характеризующих структуру анализируемого процесса на разных масштабах j . В проводимых исследованиях рассматривались различные базисы вейвлетов Добеши (от D^4 до D^{20} [6]). Данные вейвлеты были получены в результате математической процедуры поиска ортонормированных базисов, обладающих конечным носителем, что обеспечивает минимизацию вычислительных затрат при проведении численного анализа экспериментальных данных. Нами анализировался уровень разрешения $j = 5$, который соответствует высокочастотной (0,75–3,0 Гц) области спектра, характеризующего динамику сосудистой системы крыс.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты приводятся в виде среднее значение \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что в покое базальная микроциркуляция по показаниям ЛДФ (M_1) не различалась между здоровыми крысами и животными с язвенными кровотечениями ($1,07 \pm 0,03$

и $1,04 \pm 0,01$ соответственно). Блокада NO-синтазы сопровождалась развитием вазоконстрикции сосудов желудка. При этом сосудистая чувствительность к дефициту NO была более выраженной у крыс с язвенными геморрагиями по сравнению со здоровыми особями. Так, под влиянием L-NAME скорость потока крови в сосудах желудка у здоровых крыс снижалась в 1,5 раза ($p < 0,05$), а у больных крыс – в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Исследование структуры сигналов ЛДФ с помощью различных базисов вейвлетов Добеши позволило выявить, что наиболее значимые результаты были получены с применением дисперсии вейвлет-коэффициентов на масштабе $j = 5$ (высокочастотная область спектра) при выборе симметричного вейвлета Добеши D^8 .

В группе здоровых животных в условиях покоя уровень дисперсии вейвлет-коэффициентов составил $\sigma^2 = 0,08 \pm 0,03$. Блокада NO-синтазы сопровождалась существенными изменениями в структуре сигналов ЛДФ. В условиях дефицита NO отмечались более низкие значения дисперсии вейвлет-коэффициентов ($\sigma^2 = 0,04 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

В группе крыс с язвенным кровотечением по сравнению со здоровыми животными не отмечалось различий по базальным показателям вейвлет-коэффициентов ($0,09 \pm 0,02$ и $0,08 \pm 0,03$ соответственно). Как и у здоровых крыс, в условиях блокады NO-синтазы у животных с кровоточащими язвами отмечалось уменьшение вариабельности вейвлет-коэффициентов ($0,02 \pm 0,01$, $p < 0,05$). Однако, если у здоровых крыс средние значения дисперсии вейвлет-коэффициентов снижались в 2,0 раза ($p < 0,05$), то у крыс с язвенными геморрагиями в 4,5 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует, во-первых, о повышении чувствительности сосудов желудка к NO-зависимым влияниям при ulcerogenezе и, во-вторых, об эффективности применения вейвлет-анализа в высокочастотной области спектра.

Заключение

Проведенные исследования микроциркуляции желудка с применением эндоскопического исследования с помощью ЛДФ и метода многомасштабного анализа, основанного на дискретном вейвлет-преобразовании, позволило выявить существенные различия в чувствительности сосудов желудка к блокаде синтеза NO по показаниям как ЛДФ, так и дисперсии вейвлет-коэффициентов в высокочастотной области спектра ($j = 5$, что приблизительно соответствует частоте $\sim 1,3$ Гц для анализируемых сигналов). Полученные данные отражают наличие высокой чувствительности сосудов желудка к дефициту NO у крыс с язвенными кровотечениями по сравнению со здоровыми животными,

что свидетельствует о повышении активности системы генерации NO при язвенных геморрагиях. Развитие гиперактивации синтеза NO отмечается и другим исследователями при кровотечениях различного генеза [7].

Важно отметить, что изменения в вариабельности вейвлет-коэффициентов в высокочастотной области спектра при блокаде синтеза NO были более выраженными, чем изменения показателей ЛДФ, что позволяет заключить о высокой чувствительности и эффективности указанного нового способа исследования микроциркуляции желудка в качестве диагностического критерия развития язвенного кровотечения.

Таким образом, эндоскопическое исследование микроциркуляции желудка с применением блокаторов NO-синтазы и последующим вейвлет-анализом в высокочастотной области спектра является новым перспективным методом диагностики выявления язвенных дефектов при ulcerogenezе.

Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (Государственный контракт № П1063) и грантом РФФИ 11-02-00560-а.

Список литературы

1. Clarke D.L. Attenuated gastric mucosal blood flow predicts non-healing of benign gastric ulcers / D.L. Clarke, S.R. Thomson // *European Surgical Research*. – 2002. – Vol. 34, №6. – P. 432–436.
2. Major vasodilator role for nitric oxide in the gastrointestinal circulation of the mid-gestation fetal lamb / W.Q. Fan, J.J. Smolich, J. Wild, V.Y. Yu, A.M. Walke // *Pediatr. Res.* – 1998. – Vol. 44, №3. – P. 344–50.
3. Sex differences in cardiovascular control by nitric oxide in normotensive and hypertensive rats at rest and during stress / O. Semyachkina-Glushkovskaya, T. Anishchenko, S. Kapralov, R. Novikov, K. Skvorcov, Ya. Kuznetsova, A. Kuznetsova // *Health*. – 2010. – Vol. 2, №8. – P. 897–905.
4. Analysis of blood pressure dynamics in male and female rats using the continuous wavelet-transform / A.N. Pavlov, A.A. Anisimov, O.V. Semyachkina-Glushkovskaya, E.G. Matasova, J. Kurths // *Physiological Measurement*. – 2009. – Vol. 30. – P. 707–717.
5. Characterizing the effect of L-name on intra- and inter nephron synchronization / O.V. Sosnovtseva, A.N. Pavlov, O.N. Pavlova, E. Mosekilde, N.-H. Holstein-Rathlou // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2009. – Vol. 36. – P. 39–50.
6. Daubechies I. Ten lectures on wavelets. – Philadelphia: S.I.A.M. – 1992.
7. Brisk production of nitric oxide and associated formation of S-nitrosothiols in early hemorrhage / J.L. Atkins, B.W. Day, M.T. Handrigan, Z. Zhang, M.B. Pamnani, N.V. Gorbunov // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100. – P. 1267–1277.

Рецензенты:

Киричук В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии им. И.А. Чувского ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов;

Капралов С.В., д.м.н., доцент кафедры общей хирургии ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского Росздрава», г. Саратов

Работа поступила в редакцию 14.06.2011.

УДК: 615.22:616.12

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА СОЧЕТАНИИ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКОВ, ФИБРАТОВ И СТАТИНОВ, У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Петровская Е.Ю., Воробьев С.В.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону,
e-mail: kate.rostov@mail.ru

Проведен анализ клинической эффективности лечения больных сахарным диабетом 2-го типа и дислипидемией с помощью комбинированной терапии, включающей миметик инкретин экзенатид, метформин, фибрат и статин. Доказано, что применение комбинированной сахароснижающей и гиполипидемической терапии в течение 3 месяцев оказывает положительный эффект на углеводный и липидный обмен, приводит к снижению проявлений диабетической полинейропатии, снижает нейропатический компонент боли, повышает качество жизни больного. Эффективное снижение неврологического дефицита и улучшение всех видов чувствительности на нижних конечностях может быть следствием дополнительного эффекта добавления фенофибрата к стандартной терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, диабетическая полинейропатия

PLEIOTROPIC EFFECTS OF THE THERAPY BASED ON COMBINATION INKRETINOMIMETIK, METFORMIN, FIBRATE AND STATINE AT PATIENTS WITH DIABETES MELITIS 2 TYPES AND NEUROPATHY

Petrovskaya E.Y., Vorobyev S.V.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: kate.rostov@mail.ru

Analysis of clinical efficiency of treating type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia using combination therapy comprising metformin, inkretinomimetik exenatide, fibrate and statin. It is proved that the use of combination therapy in saharosnižajúcej and gipolipidemičeskoj for 3 months has had a positive effect on carbohydrate and lipid metabolism, reduces symptoms of diabetic polineuropathy, reduces pain, enhances the quality of life of the patient. Effective reducing neurological deficit and improving all types of sensation in the lower extremities may be due to the additional effect of adding fenofibrat to the standard therapy.

Keywords: diabetes mellitus 2 type, dyslipidemy, diabetic polineuropathy

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа после исключения других причин [7]. Распространенность ДПН среди пациентов с СД 2-го типа варьирует от 28 до 60% [2]. В среднем частота выявления новых случаев ДПН достигает 2% в год [8]. Без сомнений ДПН является одним из самых распространенных осложнений СД 2-го типа. Общемировая тенденция к увеличению числа больных СД 2-го типа приводит к неизбежному росту распространенности ДПН. Помимо того, что клинические признаки ДПН значительно снижают качество жизни пациентов, данное осложнение является прогностически значимым фактором риска развития язвенных дефектов стоп и нейроостеоартропатии [9]. В этой связи своевременное и патогенетически верное лечение ДПН является актуальной задачей современной диабетологии.

Среди наиболее разработанных теорий, объясняющих патогенез нейропатии на фоне СД, доминируют две – метаболическая и сосудистая. Учитывая роль гипергликемии и дислипидемии в патогенезе ДПН, достижение нормогликемии и нормализация ли-

пидного спектра крови является основным направлением в лечении этого состояния. Наиболее перспективной в отношении лечения сахарного диабета 2-го типа дислипидемии представляется комбинация миметика инкретин экзенатида и метформина, что позволяет воздействовать на все основные патогенетические механизмы развития сахарного диабета 2-го типа – инсулинорезистентность, секреторный дефект бета-клеток и гиперпродукцию глюкозы печенью [1]. Комбинация экзенатида и метформина со статинами и фибратом оказывает влияние на углеводный и липидный обмен, что усиливает метаболическую активность терапии. Однако роль такой комбинации лекарственных веществ в течение диабетической полинейропатии пока не установлена.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучить плеiotропную эффективность комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа в лечении полинейропатии и дислипидемии, основанную на комбинации экзенатида и метформина со статинами и фибратами.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГОУ ВПО «Ростовский государ-

ственный медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития». Исследование представляло собой рандомизированное, продольное проспективное и его дизайн включал последовательные три этапа. На первом этапе была сформирована клиническая группа из 29 больных СД 2 типа и дислипидемией с ДПН, которым назначали комбинированное лечение метформином 1500 мг/сут, инкретиномиметиком экзенатид-инъекции 20 мг/сут, фенофибратом (трайкор 145 мг/сут) и статином (симва-статин 20 мг/сут). Лечение проводили в течение 3 месяцев. Возраст больных составил в среднем $60,9 \pm 1,16$ лет. Длительность сахарного диабета 2 типа колебалась от 3 до 12 лет, в среднем составив $9,2 \pm 1,2$ года

В диагностике сахарного диабета 2 типа, оценке степени компенсации углеводного обмена и терапии руководствовались рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи при сахарном диабете» (2009). Диагностика дислипидемии и ее коррекция проводились в соответствии с Российскими рекомендациями «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) (2009). Критериями включения пациентов в исследование явились: сахарный диабет 2 типа; дислипидемия; диабетическая полинейропатия; возраст не менее 25 лет; показатель гликозилированного гемоглобина не ниже 6,5% и не выше 11%, измеренный в центральной лаборатории; индекс массы тела не ниже 27 кг/м^2 и не выше 45 кг/м^2 ; согласие пациентов на ежедневный самоконтроль уровня гликемии, соблюдение расписания визитов к врачам.

При наблюдении за больными осуществляли контроль симптомов ДПН до и после комбинированного лечения. Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводилась в соответствии с нейропатическим симптоматическим счетом (НСС), шкалой нейропатического дисфункционального счета (НДС). Сумма средних значений четырех видов чувствительности составляет модифицированную шкалу НДСм. Шкала TSS применялась для оценки частоты и интенсивности четырех основных нейропатических симптомов: онемения, жжения, парестезии и боли в конечностях. Кроме того, в работе использовали шкалу общей оценки симптомов невропатии (NTSS-6). Шкала NTSS-6 является измерением симптомов за прошедшие 24 часа. Качество жизни больных оценивали по специализированному опроснику QOL-DN для больных с диабетической полинейропатией. Опросник QOL-DN содержит 35 вопросов из двух частей: часть I (симптомы) и часть II (повседневная деятельность). В части I выясняется информация о локализации симптомов онемения, покалывания, стреляющих болей, глубинной либо поверхностной боли, слабости. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями исключения пациентов из группы обследованных явились: уровень креатинина крови более $2,0 \text{ мг/кг}$ (177 мкмоль/л) либо лечение на гемодиализе в настоящее время; очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени (повышение плазменного уровня ферментов АСТ или АЛТ более чем в 2 раза относительно верхней границы нормы); гиперчувствительность к сахароснижающим препаратам; переливание крови или массивная кровопотеря в течение последних 3 месяцев до исследования, известная гемоглобинопатия,

гемолитическая анемия, серповидноклеточная анемия либо другие гемоглобиновые аномалии, которые могут повлиять на показатель гликозилированного гемоглобина (HbA1c); любое другое состояние, включая злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психическое заболевание, которое мешает пациентам следовать необходимым мероприятиям.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

На момент поступления в стационар у больных уровень глюкозы в плазме крови натощак в среднем составлял $7,0 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$, гликозилированный гемоглобин соответствовал $7,3 \pm 0,7\%$. Средние значения показателей углеводного обмена указывали на субкомпенсацию основного заболевания. Через 3 месяца лечения глюкоза крови натощак снижалась на 14,3% ($p < 0,05$) до $6,0 \pm 0,3 \text{ ммоль/л}$, а постпрандиальная глюкоза – на 21,6% ($p < 0,05$). Гликозилированный гемоглобин через 3 месяца терапии снижался на 15,1% ($p < 0,05$) и составил $6,2 \pm 0,2\%$.

У больных через 3 месяца исследования показатели шкалы НСС достоверно снизились на 56,4% ($p < 0,001$) (табл. 1), что свидетельствовало об уменьшении таких симптомов периферической нейропатии, как покалывание, жжение, онемение, ноющая боль, судороги, гиперестезии. Индекс по шкале TSS снизился, в среднем, на 47,4% ($p < 0,001$) (см. табл. 1). По шкале НДС, оценивающей уровень коленных и ахилловых рефлексов, болевую, температурную и вибрационную чувствительность после лечения, отмечено снижение общего балльного показателя на 17,4% ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Наблюдалось также уменьшение выраженности объективных признаков неврологического дефицита, что, в первую очередь, относилось к улучшению всех видов чувствительности на нижних конечностях, о чем свидетельствует редукция индекса НДС по модифицированной шкале на 34,2% ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Встречаемость выраженной степени проявлений ДПН у больных СД 2 типа и дислипидемией после лечения сократилась значительно: по шкале НДС с 37,9 до 8,2%, по шкале НДСм – с 41,4 до 6,9%. Под влиянием комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика практически всех клинико-неврологических показателей по шкале NTSS-6 (табл. 2). Происходило снижение выраженности жжения – на 22,6% ($p < 0,05$), покалывания – на 32,1% ($p < 0,05$), онемения – на 30,3% ($p < 0,05$), пронзающей боли – на 37,9% ($p < 0,05$), аллодинии – на 29,6% ($p < 0,01$).

Таблица 1

Динамика выраженности ДПН у больных по шкалам НСС, TSS, НДС и НДСм

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	<i>p</i>
Шкала нейропатического симптоматического счета (НСС)	5,5 ± 0,4	2,4 ± 0,3	< 0,001
Редукция симптомов по шкале НСС, % от исходного		-56,4	< 0,001
Общая шкала неврологических симптомов (TSS)	7,6 ± 0,5	4,0 ± 0,2	< 0,001
Редукция симптомов по шкале TSS, % от исходного		-47,4	< 0,001
Шкала нейропатического дисфункционального счета (НДС)	11,5 ± 0,4	9,5 ± 0,6	< 0,05
Редукция симптомов по шкале НДС, % от исходного		-17,4	< 0,05
Модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета (НДСм)	3,8 ± 0,2	2,5 ± 0,1	< 0,05
Редукция симптомов по шкале НДСм, % от исходного		-34,2	< 0,05

Таблица 2

Динамика выраженности общих симптомов невропатии по шкале NTSS-6

Симптом	До лечения	Через 3 мес. лечения	Δ%	<i>p</i>
Ноющие боли	2,7 ± 0,4	2,1 ± 0,3	-22,2	> 0,05
Жжение	3,1 ± 0,2	2,4 ± 0,1	-22,6	< 0,05
Покалывание	2,8 ± 0,1	1,9 ± 0,4	-32,1	< 0,05
Онемение	3,3 ± 0,2	2,3 ± 0,3	-30,3	< 0,05
Пронзающая боль	2,9 ± 0,3	1,8 ± 0,1	-37,9	< 0,05
Аллодиния	2,7 ± 0,1	1,9 ± 0,1	-29,6	< 0,01

В сенсорной сфере отмечалось уменьшение болевого синдрома. До начала лечения среднее число баллов по шкале боли

составило 31,4 ± 2,2 баллов, через 3 мес. терапии снизилось до 22,7 ± 2,0 баллов (табл. 3).

Таблица 3

Динамика качества жизни (QOL-DN) и выраженности нейропатического компонента боли

Показатель	До лечения	Через 3 мес. лечения	<i>p</i>
Качество жизни по QOL-DN	115,7 ± 3,1	74,5 ± 3,2	< 0,05
Редукция баллов по QOL-DN		-35,6	< 0,05
Невропатический компонент боли (Pain de Test)	31,4 ± 2,2	22,7 ± 2,0	< 0,05
Редукция баллов по шкале боли		-27,7	< 0,05

По окончании наблюдения за пациентами отмечалось полное исчезновение судорог и болей в икроножных мышцах, «горения» стоп по ночам и парестезий в пальцах стоп. Качество жизни у больных повышалось на 35,6% (*p* < 0,05) (табл. 3).

Таким образом, у больных СД 2 типа и ДПН получен положительный эффект в клинической картине дистальной сенсорно-моторной полинейропатии с улучшением качества жизни. Основой эффективности лечения осложнений СД 2 типа является адекватная гипогликемическая и гиполипидемическая терапия. В последнее время в схему комбинированного лечения нарушений углеводного и липидного обмена все чаще входит фенофибрат. В исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) было доказано, что при присоединении фенофибрата к са-

хароснижающей терапии у больных СД 2 типа происходило уменьшение потребности в ампутациях нижних конечностей на 47%, что являлось следствием уменьшения выраженности периферической нейропатии [5]. Это предположение подтверждено в исследовании FREMANTLE [10]. Многочисленные экспериментальные исследования показали влияние фенофибрата на состояние микроциркуляции за счет регуляции выживаемости клеток эндотелия и снижения апоптоза, подавления активности VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), NFκB (пускового звена в развитии тромбогенной модификации сосудов), снижения фибриногена в плазме и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1 и VCAM-2) [6]. Кроме того, фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный

стресс через активацию PPAR α -рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств артерий и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO [4]. Кроме влияния на сосуды, фенофибрат обладает и нейропротективным действием. Результаты исследования, проведенного Ganesaratnam K. показали, что несколько различных разновидностей молекул фибратов эффективно блокируют альдозоредуктазу, которая метаболизирует глюкозу до сорбитола [3]. Конечные продукты обмена глюкозы – фруктоза и сорбитол, накапливающиеся при гипергликемии, проникают внутрь клетки, приводя к внутриклеточной гиперосмолярности, способствуя вхождению жидкости в нерв, и вызывают их дегенерацию, сегментарную демиелинизацию или аксонопатию [3]. Блокируя альдозоредуктазу, фенофибрат предотвращает нарушение клеточной целостности нервных клеток и их отростков [3].

Таким образом, наше наблюдение показало, что комбинация экзенатида с метформинном и статина с фенофибратом при лечении пациентов с СД2 типа и ДПН уменьшает степень поражения периферических нервных волокон. Безусловно, в нашем исследовании оценены лишь клинические критерии эффективности такого терапевтического подхода. Тем не менее, выявленные нами клинические эффекты могут существенно влиять не только на качество жизни, но и на отдаленный прогноз.

Вывод

Прием экзенатида, метформина, фибрата и статина в течение трех месяцев у больных СД 2 типа и ДПН приводит к достоверному улучшению течения ДПН, что проявляется в выраженном снижении интенсивности нейропатических жалоб и повышении качества жизни.

Список литературы

1. Анциферов М.Б. Сахарный диабет 2 типа: возможность достижения оптимального контроля без побочных эффектов // Фарматека. – 2011. – Т. 216, №3. – С. 10–16.
2. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии / Е.Ю. Комелягина, А.К. Волкова, Н.А. Мыскина, М.Б. Анциферов // Фарматека. – 2006. – Т. 132, №17. – С. 89–94.
3. Ganesaratnam K. *Biochemical Pharmacology*. – 2005. – №70. – P. 1653–1663.
4. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting / S. Goetze, F. Eilers, A. Bungenstock, U. Kintscher, P. Stawowy, F. Blaschke, K. Graf, R.E. Law, E. Fleck, M. Grafe // *Akt. Biochem Biophys Res Comm.* – 2002. – Vol. 293. – P. 1431–1437.
5. FIELD Study Investigators // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 (9500). – P.1849–1861.
6. Keating G.M., Croom K.F. Fenofibrate. A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus // *Drugs*. – 2007. – Vol.67, №1. – P. 121–153.
7. Spruce M.C., Potter J., Coppini D. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review // *Diabetic Med.* – 2003. – Vol. 20, №2. – P. 88–98.
8. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.H. Epidemiology of diabetic neuropathy. In Gries F.A., Cameron E., Low P.A. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. – 2003. – P. 64–82.
9. Diabetic neuropathy / S. Tesfaye, A.J.M. Boulton, P.Y. Dyck, R. Freeman et al. // *Diabetes care*. – 2010. – Vol. 33, №10. – P. 1–34.
10. Lipid-Lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes Study / T.M.E. Davis et al. // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 562–566.

Рецензенты:

Кастанаян А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития», г. Ростов-на-Дону;

Афонин А.А., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе Ростовского НИИ акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.

УДК 616.1-005.1-084

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСИММЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Пизова Н.В., Быканова М.А.

ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Минздрава России»,
Ярославль, e-mail: privase@mail.ru

Исследована взаимосвязь между асимметрией дебюта болезни Паркинсона (БП) и индивидуальным профилем функциональной межполушарной асимметрии (ИПФА) и их влияние на темп прогрессирования заболевания у 70 пациентов в 1,5–3 стадиях БП. Выявлено, что при БП чаще в большей степени поражается доминантное полушарие. Быстрый темп прогрессирования встречался достоверно чаще у пациентов с правым ИПФА при правостороннем дебюте. БП у больных с правым ИПФА и левосторонним дебютом, а также со смешанным ИПФА и правосторонним дебютом БП склонна к медленному прогрессированию.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, клиническая асимметрия, индивидуальный профиль функциональной межполушарной асимметрии, темп прогрессирования

FUNCTIONAL ASYMMETRIES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Pizova N.V., Bykanova M.A.

Yaroslavl state medical academy, Yaroslavl, e-mail: privase@mail.ru

The correlation between asymmetry of Parkinson's disease (PD) onset and individual profile of functional interhemispheric asymmetry (IPFA) and their influence on the rate of disease progression was investigated in 70 patients at 1,5–3 stages of PD. Revealed that the dominant hemisphere often largely affected in PD. Rapid rate of disease progression was diagnosed significantly more frequently in patients with right IPFA and right-sided onset. PD patients with the right IPFA and left-sided onset, as well as in patients with mixed IPFA and right onset tends to slow the progression.

Keywords: Parkinson's disease, clinical asymmetry, individual profile of functional interhemispheric asymmetry, rate of disease progression

Асимметричность двигательного дефицита — почти постоянный признак болезни Паркинсона (БП), который включен в диагностические критерии данного заболевания.

Несмотря на общее признание асимметрии в клинике болезни Паркинсона (БП), данных, объясняющих эту особенность, мало. В то же время современные знания позволяют говорить о важной роли межполушарной асимметрии в патогенезе, симптомообразовании и течениях БП. Имеются достаточно противоречивые результаты многих исследований о взаимосвязи доминирования руки и асимметрии дебюта БП. Также крайне мало данных о влиянии клинической и межполушарной асимметрии на темп прогрессирования БП.

Целью нашего исследования было выявить взаимосвязь между латерализацией дебюта БП, индивидуальным профилем межполушарной функциональной асимметрии (ИПФА) и влиянием их на темп прогрессирования заболевания.

Материалы и методы исследования

Критериями включения больных в исследование являлись наличие БП в стадии заболевания с 1,5 по 3 по Hoehn and Yahr, MMSE от 27 до 30 баллов, тест рисования часов более 8 баллов. Пациенты исключались из исследования при наличии: заболевания, которое могло повлиять на оценку выраженности симптомов БП и общий прогноз; атеросклеротического поражения сосудов головы и шеи по данным УЗДГ (стеноз

более 30%); выраженная патология органов зрения и слуха; психические заболевания; вторичный паркинсонизм и нейродегенеративные заболевания. Обследовано 70 человек с БП, из них 28 мужчин и 42 женщины, средний возраст составил $63,1 \pm 8,1$ года ($M \pm \sigma$) с длительностью заболевания 48 (36;72) месяцев Me (25%;75%). Диагностика БП проводилась на основе клинико-диагностических критериев Банка Головного Мозга Общества БП Великобритании. Степень тяжести у пациентов с БП была оценена по шкале Hoehn and Yahr в модификации O. Lindvall et al. (1987), унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений БП (UPDRS). Для оценки темпа прогрессирования БП были использованы критерии Н.В. Федоровой (1996), для более точного его определения сбор данных анамнеза заболевания, шкалы Hoehn and Yahr, UPDRS («off»-период) применялись первично и через два года после первичного обследования. ИПФА определялся с помощью протокола обследования из 48 заданий [1,3]. Коэффициенты правой руки ($K_{пр}$), правой ноги ($K_{пн}$), правого глаза ($K_{пг}$), правого уха ($K_{пу}$) по результатам выполненных заданий вычислялись по формуле:

$$K_{пр} = ((E_n - E_d) / (E_n + E_d + E_o)) \cdot 100\%,$$

где E_n — сумма заданий, выполняемых правыми рукой, ногой, глазом, ухом соответственно; E_d — сумма заданий, выполняемых левыми рукой, ногой, глазом, ухом, соответственно; E_o — сумма заданий, выполняемых обеими руками, ногами, обоими глазами, ушами соответственно.

У правой руки данный коэффициент положительный, у левой — отрицательный. По значению этих коэффициентов выявлялись асимметрия рук, ног, глаз и ушей, и определялся профиль исследуемого. Оценка социальной адаптации проводилась с помощью европейского Опросника Качества Жизни (EuroQol)

(1990) и опросника Состояния Качества Жизни больных болезнью Паркинсона (PDQ – 39).

Анализ результатов исследования выполнен с использованием статистических программ «Statistica 6.0» (Statsoft Inc., USA) и «BIOSAT».

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных дебют заболевания был односторонним и проявлялся скованностью или дрожанием в руке или ноге. У 35 человек (50%) было отмечено первоначальное вовлечение правых конечностей и у 35 пациентов (50%) – левых, в дальнейшем по мере прогрессирования заболевания симптоматика преобладала на стороне дебюта. Достоверных различий между группами пациентов с право- и левосторонним дебютом БП по возрасту начала, длительности заболевания, стадии, форме и выраженности паркинсонических симптомов (по баллам III части шкалы UPDRS) не выявлено ($p > 0,5$).

Быстрый темп прогрессирования (смена стадий в течение 2 и менее лет, по UPDRS более 30 баллов за 2 года) имел место у 25 человек с БП (35,7%), умеренный (смена стадий в течение 3–5 лет, по UPDRS от 29–12 баллов за 2 года) наблюдался у 37 (52,9%) пациентов, медленный (смена стадий в течение более 5 лет, по UPDRS до 12 баллов за 2 года) – у 8 (11,4%). Между пациентами с право- и левосторонним дебютом не было достоверных различий по темпу прогрессирования заболевания ($p > 0,05$).

Из 70 обследованных с БП у 24 (34,3%) человек был определен правый ИПФА, у 33 (47,2%) – преимущественно правый, у 11 (15,7%) больных – смешанный, у 1 (1,4%) – преимущественно левый и еще у 1 (1,4%) больного – левый ИПФА. По данным литературы, у здоровых испытуемых также преобладали правый (38%) и преимущественно правый (43%) профили асимметрии, но с меньшей частотой встречались смешанный (13%) и не было выявлено ни одного левого профиля асимметрии по сравнению с больными БП [6]. Полученные результаты согласуются с исследованиями, указывающими на большую частоту встречаемости левшества среди пациентов с психическими и неврологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми лицами [1,4].

В группе больных с правым ИПФА правосторонний дебют встречался достоверно чаще по сравнению с левосторонним ($p < 0,05$), у пациентов со смешанным, преимущественно левым и левым ИПФА достоверно чаще встречался левосторонний дебют ($p < 0,05$), в группе больных с

преимущественно правым ИПФА различий по стороне дебюта выявлено не было ($p > 0,05$).

Встречаемость право- и левостороннего дебюта заболевания при определенном ИПФА у пациентов с БП представлена в табл. 1.

Таблица 1
Встречаемость стороны дебюта симптоматики БП в зависимости от типа ИПФА

ИПФА	Правосторонний дебют ($n = 35$)	Левосторонний дебют ($n = 35$)
Правый ($n = 24$), n (%)	16 (66,7%)	8 (33,3%)
Преимущественно правый ($n = 33$), n (%)	16 (48,5%)	17 (51,5%)
Смешанный ($n = 11$), n (%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Преимущественно левый ($n = 1$), n (%)	0 (0%)	1 (100%)
Левый ($n = 1$), n (%)	0 (0%)	1 (100%)

Левосторонний дебют заболевания у пациентов со смешанным и левым ИПФА встречался достоверно чаще по сравнению с больными с правым профилем ($p < 0,05$), а правосторонний дебют заболевания у пациентов с правым ИПФА встречался достоверно чаще по сравнению с больными со смешанным и левым профилем ($p < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными ряда предыдущих исследований. В одном из них была выявлена тенденция начала клинических проявлений БП с доминирующей стороны как у правой, так и среди левой [9]. В другом установлено, что доминирование руки связано с асимметрией клиники заболевания таким образом, что левши, как правило, имеют более тяжелые проявления на левой стороне тела [8].

Достоверной разницы в возрасте начала, длительности БП, распределении стадий и форм заболевания у 70 больных в зависимости от ИПФА не было выявлено ($p > 0,05$).

Среди пациентов с правым ИПФА быстрый темп прогрессирования достоверно чаще встречался при правостороннем дебюте заболевания по сравнению с левосторонним ($p < 0,05$). Ранее установлено, что у правой при большем вовлечении в патологический процесс левого полушария (дебют правосторонними двигательными расстройствами) чаще происходит генерализация БП и тяжелее двигательные расстройства [2].

Распределение темпа прогрессирования в зависимости от клинической латерализации у пациентов с правым ИПФА представлено в табл. 2.

Таблица 2

Распределение темпа прогрессирования в зависимости от клинической асимметрии у пациентов с правым ИПФА, $n = 24$

Темп прогрессирования	Дебют заболевания, $n(\%)$	
	правосторонний, $n = 16$ (66,7%)	левосторонний, $n = 8$ (33,3%)
Медленный, $n(\%)$	2 (12,5%)	2 (25%)
Средний, $n(\%)$	5 (31,2%)	6 (75%)
Быстрый, $n(\%)$	9 (56,3%)	0 (0%)

Достоверных различий по частоте встречаемости стадий, различных форм в зависимости от стороны дебюта БП у пациентов с правым ИПФА не наблюдалось ($p > 0,05$). Возраст начала заболевания был сопоставим, а длительность заболевания при левостороннем дебюте была достоверно выше, чем при правостороннем ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о более медленном темпе прогрессирования БП у пациентов с правым ИПФА и левосторонним дебютом. По данным литературы, при исследовании правой с БП с помощью метода моторного потенциала было установлено, что у больных с преимущественно левосторонним двигательным дефектом при исследовании всех компонентов моторного потенциала сохранялась преимущественная направленность межполушарной асимметрии, как у здоровых испытуемых, независимо от работающей руки [5]. Таким образом, при правом профиле межполушарной асимметрии с поражением доминантного полушария заболевание прогрессирует быстрее, чем в случае поражения субдоминантного полушария.

Среди больных с преимущественно правым ИПФА не получено достоверных различий по преобладанию темпа прогрессирования, возраста начала БП в зависимости от клинической латерализации заболевания ($p > 0,05$).

Распределение темпа прогрессирования в зависимости от стороны дебюта БП у пациентов с преимущественно правым ИПФА представлено в табл. 3.

Из представленной табл. 3 видно, что при преимущественно правом ИПФА и правостороннем дебюте быстрый темп прогрессирования наблюдался в 37,5% случаев

и не встречался медленный темп в отличие от пациентов с левосторонним дебютом, среди которых в 11,7% встречался медленный темп и в 23,6% – быстрый. Эти данные свидетельствуют о преобладании более быстрого течения заболевания при поражении в большей степени левого полушария у пациентов с преимущественно правым ИПФА.

Таблица 3

Распределение темпа прогрессирования в зависимости от клинической асимметрии у пациентов с преимущественно правым ИПФА, $n = 33$

Темп прогрессирования	Дебют БП	
	правосторонний, $n = 16$ (48,8%)	левосторонний, $n = 17$ (51,5%)
Медленный, $n(\%)$	0 (0%)	2 (11,7%)
Средний, $n(\%)$	10 (62,5%)	11 (64,7%)
Быстрый, $n(\%)$	6 (37,5%)	4 (23,6%)

В группе больных со смешанным ИПФА достоверной разницы в возрасте начала заболевания в зависимости от стороны дебюта не было выявлено, а длительность заболевания была достоверно выше при правостороннем дебюте по сравнению с левосторонним ($p < 0,05$). Таким образом, было установлено более медленное прогрессирование у пациентов со смешанным ИПФА при правостороннем дебюте по сравнению с левосторонним. У больных БП с преимущественно левым ($n = 1$) и левым ($n = 1$) профилями асимметрии наблюдались средний и быстрый темпы прогрессирования соответственно.

Отсутствие достоверной корреляционной связи у 70 обследованных пациентов между выраженностью БП по Хен и Яру и ИПФА ($p > 0,05$), вероятно, связано с наличием длительной (10–15 лет) премоторной стадии заболевания, при которой в мультифокальный нейродегенеративный процесс вовлечены нигростриарные структуры, и уже имеет место быть изменение функциональной межполушарной асимметрии [7].

Показатели по PDQ 39 были достоверно выше у пациентов с правым ИПФА и правосторонним дебютом по сравнению с пациентами со смешанным ИПФА и левосторонним дебютом ($p < 0,05$). Показатели по II части шкалы EUROQOL были достоверно ниже у этих же больных ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что большинство пациентов со смешанным ИПФА были праворукими и легче адаптировались к симптомам болезни.

Выводы

1. У пациентов с правым индивидуальным профилем функциональной асимметрии достоверно чаще встречается правосторонний дебют, а в группе со смешанным и левым профилями асимметрии достоверно чаще встречается левосторонний дебют, что свидетельствует о более частом поражении доминантного полушария при болезни Паркинсона.

2. Индивидуальный профиль функциональной межполушарной асимметрии не зависит от стадии болезни Паркинсона.

3. Быстрый темп прогрессирования болезни Паркинсона следует прогнозировать при сочетании правого профиля функциональной асимметрии и правостороннего дебюта заболевания. Болезнь Паркинсона у пациентов с правым профилем асимметрии и левосторонним дебютом, а также у пациентов со смешанным профилем асимметрии и правосторонним дебютом склонна к медленному прогрессированию.

Список литературы

1. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. – 2-е изд., переаб. и доп. – М.: Медицина, 1988. – 237 с.

2. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. – М.: Медпресс, 1999. – 415 с.

3. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Левши. – М.: Книга, 1994. – 231 с.

4. Ефремов В.С. Функциональная асимметрия полушарий мозга в процессе зрительного восприятия у больных шизофренией с продуктивной и негативной симптоматикой // Журн. неврол. и психиатрии. – 1986. – №1 – С. 97–102.

5. Садеков Р.А., Вендрова М.И. Моторная асимметрия и межполушарные взаимоотношения при болезни Паркинсона // Журн. неврол. и психиатрии. – 2004. – № 1. – С. 42.

6. Сергиенко Е.А., Дозорцева А.В. Функциональная асимметрия полушарий мозга. – М., 2004. – 246 с.

7. Djaidetti R., Ziv I., Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease // The Lancet Neurology. – 2006. – Vol. 5, № 9. – P. 796–802.

8. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry / R.J. Uitti, Y. Baba, N.R. Whaley et al. // Neurology. – 2005. – Vol.64, №11. – P. 1925–30.

9. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease / S. Yust-Katz, D. Tesler, T.A. Treves et al. // Parkinsonism Relat Disord. – 2008. – Vol. 14, №8. – P. 633–635.

Рецензенты:

Новиков А.Е., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ФДПО ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, г. Иваново;

Стаховская Л.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 17.06.2011.

УДК 616.61-002.3-036.12-036.11: 612.111.11/.3:546.72]-074(045)

ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОПОЭЗА И ФЕРРОКИНЕТИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

Приходько М.А., Гладилин Г.П., Сенотова М.В.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: meduniv@sgmu.ru

Проведено исследование показателей гемограммы, обмена железа, эритропоэтина и ряда интерлейкинов у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения. Обнаружено снижение продукции эритропоэтина на фоне повышения концентрации провоспалительных цитокинов и усиленного синтеза ферритина. Сопоставление показателей обмена железа и гемограммы может использоваться для прогнозирования развития гипохромной анемии у больных хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, эритропоэтин, обмен железа, анемия

ERYTHROPOIESIS AND FERROKINETICS QUOTIENTS AMONG PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC PYELONEPHRITIS IN THE PERIOD OF RECRUDESCENCE

Prichodko M.A., Gladilin G.P., Senotova M.V.

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru

Examination of haemogramma, iron metabolism, erythropoietin quotients and a number of interleukins among patients suffering from chronic pyelonephritis in the period of recrudescence was carried out. Examination indicated the reduction of erythropoietin production in the case proinflammatory cytokines and boosted synthesis of ferritin concentration increasing. The comparison of iron metabolism and haemogramma quotients can be used for prognostication of hypochromic anaemia development among patients suffering from chronic pyelonephritis.

Keywords: chronic pyelonephritis, erythropoietin, iron metabolism, anaemia

Пиелонефрит – одно из самых распространенных заболеваний почек, имеет тенденцию к длительному течению и хронизации процесса [6]. На фоне неспецифического инфекционно-воспалительного процесса в почках происходит накопление бактериальных липополисахаридов, цитокинов и свободных радикалов, оказывающих как прямое, так и опосредованное воздействие на гомеостаз железа, процессы эритропоэза и продукцию эритропоэтина (ЭПО), создавая тем самым условия для развития анемии хронических заболеваний (АХЗ) [2, 7, 8]. Особенностью метаболизма железа при АХЗ является его накопление и повышенное потребление в клетках ретикулоэндотелиальной системы, снижение абсорбции железа энтероцитами и развитие железodefицитного эритропоэза [8].

Ряд исследователей показывают ранние и значительные нарушения в эритроцитной массе при хроническом пиелонефрите (ХП), даже при отсутствии анемии – снижение осмотической и кислотно-резистентности эритроцитов, укорочение продолжительности их жизни и усиление неэффективного эритропоэза [5, 6].

При обострении хронического пиелонефрита наблюдаются достаточно высокие уровни провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО [4]. ИЛ-1, α -ФНО способствуют снижению продукции ЭПО в почках и чувствительность к нему эритроидных клеток [8].

Учитывая, что развитие анемии при хроническом пиелонефрите возникает так часто, что выделяется его отдельная форма – анемическая [5], целью настоящего исследования явилось изучение показателей красной крови и феррокинетики у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 23 пациента в возрасте от 20 до 50 лет с обострением хронического пиелонефрита, поступивших в терапевтическое (или урологическое) отделение стационара, с давностью заболевания от 1 года до 13 лет, без сопутствующей патологии со стороны других систем организма. По половым различиям больные распределились следующим образом: женщин 17 (средний возраст 35,3), мужчин 6 (средний возраст 37,5 лет). Контрольную группу составили 17 практически здоровых людей аналогичного возраста и пола. Диагноз верифицирован с учетом клинической картины заболевания и данных общеклинических методов исследования (ультразвуковое сканирование почек, общий анализ крови и мочи, проба Нечипоренко, бактериологический посев мочи на флору, биохимический анализ крови). Образцы венозной крови брали из локтевой вены, в утренние часы, после 12-часового голодания, в течение первых суток с момента поступления, до начала общепринятой лекарственной терапии.

Общий анализ крови проводили на гематологическом автоматическом анализаторе КХ-21N (SYSMEX, Япония) с определением гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC) и эритроцитарных индексов: среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания гемоглобина в

эритроците (МСН), средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), показателя анизцитоза эритроцитов (RDW). На биохимическом полуавтоматическом анализаторе CLIMA MC-15 (PAL, Испания) определяли уровень сывороточного железа (ЖС) колориметрическим методом (без депротенинизации), общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) методом осаждения с карбонатом магния, содержание С – реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом. Показатель насыщения трансферрина железом (НТЖ) вычисляли по соотношению ЖС и ОЖСС, выраженному в%. На автоматическом ИФА-анализаторе Alisei Q. S. (SEAC, Италия) определяли уровень сывороточного ферритина (СФ), эритропоэтина (ЭПО), ИЛ-6, α -ФНО методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя стандартизированные наборы производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» и ООО «Компания Алкор Био».

Статистическую обработку данных осуществляли на персональном компьютере с использованием программы Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, при этом достоверной считалась разница при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные показатели гемограммы (гемоглобин, эритроциты, эритроцитарные индексы, лейкоциты), феррокинетики (железо сыворотки, ОЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки, эритропоэтин), показатели воспаления (ИЛ-6, α -ФНО, СРБ) у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения приведены в таблице.

Показатели гемограммы, состояния эритропоэза и иммуногенеза у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения до начала базисной терапии

Показатель, единицы измерения	Контрольная группа (n = 17)	Больные с ХП, фаза обострения, (n = 23)
HGB, г/л	141,5 ± 16,1	129,1 ± 19,8*
RBC, $\times 10^{12}/л$	4,6 ± 0,4	4,3 ± 0,5
WBC, $\times 10^9/л$	5,8 ± 1,0	7,4 ± 2,7*
MCV, fl	82,9 ± 5,0	85,1 ± 8,9
МСН, pg	30,3 ± 2,0	29,3 ± 3,6
МСНС, pg	36,2 ± 1,9	34,2 ± 2,4*
RDW, %	12,1 ± 0,5	13,5 ± 2,8
ЖС, мкм/л	18,7 ± 4,8	20,6 ± 7,9
ОЖСС, мкм/л	57,7 ± 6,2	53,7 ± 15,6
НТЖ, %	32,5 ± 8,2	39,9 ± 14,4
СФ, нг/мл	27,9 ± 11,2	126,0 ± 18,8*
ЭПО, мМЕ/мл	8,7 ± 2,1	6,7 ± 1,7*
ИЛ-6, пг/мл	0,0 ± 0,0	6,0 ± 6,6*
α -ФНО, пг/мл	0,1 ± 0,1	5,2 ± 3,0*
СРБ, мг/мл	1,5 ± 1,1	10,8 ± 13,9*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Абсолютные величины концентрации гемоглобина у больных ХП в период обострения колебались от 95 до 161 г/л и среднее арифметическое значение в группе отмечено в пределах нормы – 129,1 г/л (у женщин – 125,4 г/л, у мужчин – 139,6 г/л), тем не менее, прослеживается достоверно значимое снижение уровня гемоглобина и одного из эритроцитарных индексов (МСНС) у больных в сравнении со здоровыми ($p < 0,05$).

Изменений со стороны других показателей эритроидного ростка в периферической крови (количество эритроцитов – RBC, их средний объем – MCV и среднее содержание гемоглобина в эритроците – МСН, величина анизцитоза эритроцитов – RDW) в сравнении с контрольной группой при обострении ХП не выявлено.

Уровень сывороточного железа, ОЖСС и косвенный показатель количества трансферрина (НТЖ) в группе больных также достоверно не отличались от таковых группы здоровых.

При обострении воспалительного процесса в почках, что подтверждается повышенными ($p < 0,05$) значениями количества лейкоцитов и С-реактивного белка, нами выявлено повышение уровня сывороточного ферритина (в среднем в 4,5 раза) и провоспалительных цитокинов (в среднем в 5–6 раз) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У больных в фазе обострения наблюдается достоверное снижение продукции эритропоэтина – 6,7 мМЕ/мл (причем у женщин – 6,8 мМЕ/мл, что ниже нормы; у мужчин – 6,6 мМЕ/мл, что близко к нижней границе физиологической нормы).

Анализ результатов проведенных исследований указывает на то, что обострение хронического пиелонефрита у пациентов, даже при отсутствии анемии как таковой, сопровождается значительным снижением продукции основного стимулирующего эритропоэза фактора – эритропоэтина, вызывающего дифференцировку эритропоэтинчувствительных клеток костного мозга. Обнаруженное нами повышение активности интерлейкинов также приводит к снижению регенераторной способности красного ростка костного мозга. При обострении ХП создаются условия для накопления и сохранения железа внутри макрофагальной системы, о чем свидетельствует повышенный уровень сывороточного ферритина [2, 3, 5]. Отмеченное нами снижение показателя МСНС, отражающего степень насыщения эритроцита гемоглобином, указывает на наличие неэффективного эритропоэза, что проявляется гипохромией эритроцитов в периферической крови [1].

Все это, в конечном итоге, может привести к развитию анемического состояния у больных хроническим пиелонефритом.

Заключение

Использованные нами клинико-лабораторные тесты могут служить для прогнозирования возможного развития анемии у больных хроническим пиелонефритом в фазе обострения.

Список литературы

1. Антонов В.С. Автоматизация гематологического анализа. Интерпретация показателей гемограммы: научное издание / В.С. Антонов, Н.В. Богомолова, А.С. Волков. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2008. – 194 с. – ISBN 978-5-7213-0411-8.
2. Демихов В.Г. Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических заболеваний / В.Г. Демихов, Е.Ф. Моршакова, А.Д. Павлов, // Гематол. и трансфузиол. – 2006. – Т. 51, №5. – С. 31–34.
3. Казюкова Т.В. Феррокинетика и цитокины в раннем онтогенезе человека / Т.В. Казюкова, А.А. Левина, А.И. Сергеева // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 7–17.
4. Литвинов В. Хронический пиелонефрит: особенности иммунопатогенеза и принципы клинической иммуногенодиагностики / В. Литвинов, Н. Черепихина, А. Санаев // Врач. – 2008. – № 1. – С. 12–17.

5. Сарычева Т.Г. Эритроциты и почечная патология / Т.Г. Сарычева, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 6. – С. 20–23.

6. Сахау Н.Р. Клинико-диагностическая оценка состояния мембран эритроцитов у больных первичным хроническим пиелонефритом / Н.Р. Сахау, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камиллов // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 47–51.

7. Fitzsimons E.J. The anaemia of chronic disease / E.J. Fitzsimons, J.H. Brock, // British Med. J. – 2001. – Vol. 322. – P. 811–815.

8. Weiss G. The anemia of chronic disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.

Рецензенты:

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Коршунов Г.В., д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник отдела лабораторной и функциональной диагностики ФГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 05.06.2011.

УДК: 340.6:616-001:616.89-008.444.9

СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВРЕЖДЕНИЙ, ВОЗНИКШИХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АГРЕССИИ ЧЕЛОВЕКА (ТРАВМЫ ТВЕРДЫМИ ТУПЫМИ ПРЕДМЕТАМИ)

Прониченко Е.И., Теньков А.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: prona2006@mail.ru

Изучена хронологическая зависимость сезонности, родственных связей, возраста потерпевших, отражающая агрессивность нападавшего по отношению к жертве. У жертв физической агрессии (ЖФА) зафиксирован ряд повреждений: ссадины, кровоподтеки, раны, переломы. Выявлена зависимость между характером причиненных повреждений и гендерной принадлежностью агрессора. Рассчитаны вероятности появления определенных повреждений в зависимости от твердого тупого предмета их причинившего, области травматизации и пола нападавшего. Выявлена возможность с той или иной степенью вероятности определить половую принадлежность человека-агрессора и конкретного предмета травматизации.

Ключевые слова: жертвы физической агрессии, твердые тупые предметы, нелетальная травма, гендерная принадлежность

FORENSIC AND MEDICAL CHARACTERISTIC TRAUMAS INFLICTED PHYSICAL AGGRESSION OF A PERSON (TRAUMAS BY FIRM BLUNT TOOLS)

Pronichenko E.I., Tenkov A.A.

Kursk Medicine State University, Kursk, e-mail: prona2006@mail.ru

Chronological dependence on the season of the year, family relations, age of victims reflecting aggressiveness of an assaulter towards the victim has been investigated. The number of traumas such as abrasion, bruises, wounds and fractures has been registered in the victims who suffered physical aggression. The dependence of the character of injuries and the gender of the aggressor has been revealed. Probabilities of the victims damages specificity depending on the degree and circumstances of the caused traumas and the assaulting man equipment with the firm blunt tools have been calculated. The possibility of establishing sexual identification of the adult aggressor and the exact firm blunt tools of traumatization was determined with a certain degree of probability.

Key words: victims of physical aggression, firm blunt tools, nonlethal traumas, gender identity

Проявление физической агрессии человека к жертве является одним из менее освещенных вопросов в судебной медицине. Проблема физического насилия в отношении людей является глобальной и значимой для всех стран мира. Различные формы насилия проявляются при ведении войн, в межэтнических конфликтах и при многих других ситуациях. Численность населения ставшего жертвами насилия других людей, в различных странах весьма вариabельна [1, 6]. Человеку присуще такое качество, как агрессивность.

«Агрессивность является врожденным свойством». [2,7]

Агрессивные действия подразделяются на физические действия (удар, пинок) и вербальные суждения (прямая и непрякая вербальные атаки). Большинство психологов характеризуют агрессию, как поведение, нацеленное на причинение вреда другому человеку. По данным многих авторов, агрессия – это форма поведения. Они же подразделяет агрессию на прямую и непрякую, эмоциональную и инструментальную [3].

Человек обладает мышечной силой и способен вызывать такие воздействия, как удары, сдавления, кручения, укусы, царапание, трaкции. При этом установлено, что

мужчины физически более сильные, чем женщины [7, 8].

Последствия физического насилия над людьми по причинению вреда здоровью весьма вариabельны: от повреждений с минимальными последствиями, до проявления его крайних форм в виде лишения жизни.

Как показывает экспертная практика, при судебно-медицинской экспертизе, прежде всего, решаются вопросы об идентификации травмирующего орудия, механизмах травматизации, а также обстоятельствах нанесения повреждений.

Идентификация травмирующих орудий проводится, прежде всего, по особенностям повреждений, которые они причинили. Так, например, по ссадинам, кровоподтекам, ранам и переломам в ряде случаев можно решить вопрос о контуре данного предмета, его рельефе, а иногда и об отличительных индивидуальных особенностях.

При этом следует отметить, что возможность разработки вопроса об установлении характера травмирующего предмета и гендерной принадлежности нападавшего, т.е. человека-агрессора, была предопределена, прежде всего, теоретически двумя предпосылками. Первая – в общей массе людей женщины обладают меньшими физическими возможностями, чем мужчины [5].

Это обстоятельство дает основания предполагать, что при травматизации жертвы невооруженной женщиной могут возникать повреждения меньшего объема по сравнению с теми, которые причиняет мужчина. Вторая – установленный психологами факт различий поведенческих характеристик мужчины и женщины, в частности относительно «степени агрессивности» [4]. А также и то, что при травмах различными предметами на схожих областях образуются несколько различные по своим размерам повреждения.

Целью настоящей работы являлось установление особенности повреждений и их взаимосвязи с гендерной принадлежностью лица-агрессора.

Изучение различных параметров повреждений, причиняемых жертвам, и их зависимость от ряда факторов

Задачи рассматриваемого исследования были следующие:

1. Определить метрические характеристики, совокупность повреждений с учетом их морфологических свойств и локализации повреждений.

2. Установить частоту травматизации потерпевших в зависимости от хронологических показателей (дня недели, месяца).

3. Выяснить возможность определения гендерной принадлежности нападавшего по локализации, метрическим и иным характеристикам повреждений у потерпевших.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на практическом экспертном материале – 1935 «Заключений экспертов» из архивов в основном Орловского, а также Курского и Белгородского областных бюро судебно-медицинской экспертизы в случаях нелетальной травмы тупыми объектами при нанесении повреждений одним лицом. Случаи групповых насилий, а также неустановление лиц, причинивших повреждение при исследовании, не учитывались. Из всех наблюдений в 649 эпизодах нападавшими были женщины, в 1286 – мужчины. Таким образом, гендерное соотношение составляло 1:1,98.

Области травматизации нами были разделены на три группы: голова, туловище и конечности. Мы посчитали, что данные области, отличаясь друг от друга, имеют отличия в следовоспринимающих (отображающих) свойствах как при травме «натуральным оружием человека», так и при травме ТТП, находящимися у него в руках. Статистическая обработка проводилась с помощью вычисления среднего, медианы, вероятности, коэффициента правильности выбранной гипотезы (КПВГ).

По номограмме для вычисления объемов требуемых выборок при планировании исследования была определена статистическая мощность (чувствительность) исследуемых эпизодов. Статистическая мощность выборки на уровне значимости ошибки первого рода от 0,05 до 0,01 составила порядка 0,89, следовательно, количество имеющихся наблюдений достаточно для применения статистических критериев.

Для оценки агрессивных действий преступников по отношению к жертвам использовался математический аппарат теории вероятностей.

В связи с тем, что число женщин и мужчин, наносивших травму, различно, а одной из целей исследования являлось сравнение агрессивных действий представителей различных гендерных групп, был введен Коэффициент Правильности Выбранной Гипотезы (КПВГ). Для его расчета определялось частное от деления частоты событий, в которых участвовали представители определенного пола, на общее количество человек этой гендерной группы. Рассчитанная вероятность округлялась до двух знаков после запятой. Далее для сравнения вероятностей определялось их соотношение, при этом для исключения значений меньше единицы всегда большую величину делили на меньшую. В результате определялось число, показывающее во сколько раз вероятность совершения события больше у представителя одного пола по отношению к другому. Если в числителе была величина, характеризовавшая действия женщин, то частному от деления вероятностей присваивали знак «-», если мужчин – «+». Рассчитанная величина КПВГ показывает, во сколько раз вероятность события более характерна для определенной гендерной группы. Если вероятности равны или близки друг к другу, то КПВГ приближается или равен единице.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего, анализировались варианты вооруженности нападавших при причинении ими нелетальной травмы. Мужчины чаще женщин, соответствующим образом оценивая свои физические возможности, в большинстве наблюдений – 546 (86,5%) из 631 (общее число невооруженных наблюдений) – для причинения повреждений какие-либо твердые тупые предметы (ТТП) не использовали и наносили удары только конечностями. В 216 эпизодах их травмирующими объектами были руки, в 235 – ноги и в 95 – голова. Нанесение мужчинами ударов исключительно ТТП имело место – в 740 (56,7%) эпизодах из 1304.

Среди всех случаев нападавших женщин они в подавляющем числе наблюдений наносили повреждения ТТП 564 случая (86,9%) от общего числа 649. Это, очевидно, является своеобразной «компенсацией» различия физической силы нападавшей и жертвы. Женщины, как и мужчины, чаще травмировали лиц женского пола. Установлено, что степень вооруженности нападавшего несколько нивелирует различия физических возможностей лиц противоположного пола. Это положение хорошо иллюстрируют данные относительно выравнивания количества нападавших мужчин и женщин в случаях травматизации ТТП. Если соотношение мужчин и женщин в наблюдениях с невооруженными нападавшими было 7,4:1, то соотношение вооруженных агрессоров составляет 1,3:1. Так, нападавшие жен-

пины, наносившие удары по голове ЖФА (жертвам физической агрессии) только конечностями или головой (ИГН), ни разу не причинили переломы костей черепа, при этом за счет физической агрессии невооруженных мужчин вышеуказанные переломы констатированы в 25 наблюдениях. Когда в качестве травмирующих объектов использовались ТТП, то за счет агрессивных действий женщин (из 564) переломы черепа у ЖФА отмечены в 8 наблюдениях, а мужчин (из 740 наблюдений) в 22-х.

Было также обращено внимание на то обстоятельство, что в ряде случаев на одной или нескольких частях тела пострадавших обнаруживались группы повреждений мягких тканей: ссадины, кровоподтеки, раны. Были отмечены сочетания областей травматизации и количественная характеристика частоты встречаемости сочетаний числа тех или иных повреждений. Представилось возможным сгруппировать эти повреждения по диапазонам метрических характеристик: ссадины и кровоподтеки – по площадям,

раны – по длинам. Установить крайние (как минимальные, так и максимальные) размеры повреждений. Было выяснено, что информация по площади являлась не достаточно объективной, так как отличные друг от друга значения длины и ширины при расчетах могли давать одинаковую площадь.

В работе анализировалась агрессивность нападавших в зависимости от пола, возраста, дня недели и месяца года.

Установлено, что как мужчины, так и женщины наиболее часто проявляли агрессию в летние месяцы (июнь, июль, август). При анализе по дням недели оказалось, что максимальное число травм тупыми орудиями приходилось как у мужчин, так и у женщин на пятницу, субботу и воскресенье. В результате нападения женщин по всем дням недели преобладали пострадавшие женщины. У мужчин в понедельник и в четверг большинство пострадавших были лица аналогичного пола.

В табл. 1 представлено распределение пострадавших по полу и возрасту.

Таблица 1

Классификация пострадавших по полу и возрасту

Пол пострадавших	Возраст пострадавших							Итого
	16–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	Старше 70	
Мужчина	39	222	184	127	123	79	41	815
Женщина	45	192	209	179	248	159	88	1120
ВСЕГО	84	414	393	306	371	238	129	1935

Приведенные в табл. 2 данные свидетельствуют о наличии большинства травмированных лиц у мужчин в возрасте 21–30 лет, а у женщин в возрастной группе 51–60 лет, что в абсолютных значениях со-

ставляло 222 и 248 человек соответственно. Наименьшее количество происшествий возникает в возрасте до 20 лет и после 70 лет. Больше всего жертв обоего пола зафиксировано в возрасте 21–30 лет.

Таблица 2

Классификация пострадавших по травмируемым частям тела.

Травмируемая часть тела	Пол пострадавших				Общее кол-во ЖФА	КПВГ
	м		ж			
	кол-во	вероятность	кол-во	вероятность		
ЛЛк	405	0,74	28	0,33	433	2,24
ЛЛр	48	0,09	1	0,01	49	9
ДЧГс	7	0,01	3	0,04	10	-4
ДЧГк	16	0,01	5	0,04	21	-2
ДЧГвсего	23	0,04	8	0,09	31	-2,25
Шеяс	10	0,02	6	0,07	16	-3,5
Живк	40	0,07	18	0,21	58	-3
ПРс	51	0,09	15	0,18	66	-2
Грудь пер	7	0,01	3	0,04	10	-4

Примечания:

ЛЛк – лобно-лицевая область кровоподтек;

ЛЛр – лобно-лицевая область рана;

ДЧГс – другая часть головы ссадина;

ДЧГк – другая часть головы кровоподтек;

Шеяс – шея ссадины;

Живк – живот кровоподтек;

ПРс – правая рука ссадины;

Грудь пер – грудь переломы;

Установлено, что максимальное число конфликтов происходило между соседями (22%). На втором месте – конфликты в семье (21,4%). При этом следует отметить, что в 51,6% случаев нападавший был не указан.

Характеристика суммарного количества повреждений на различных областях тела потерпевших в зависимости от пола нападавших

В работе изучалась частота травматизации различных частей тела потерпевших с учетом гендерной принадлежности нападавших. Установлено, что как женщины, так и мужчины части тела ЖФА травмируют примерно одинаково. При этом следует отметить, что наибольшей травматизации подвергается голова (более 62% в обеих гендерных группах), на втором месте – верхние конечности (43,5% – женщины и 35,5% – мужчины), далее по убыванию идут нижние конечности, туловище и шея.

Проведенная работа позволяет сделать некоторые выводы

1. Травмирующие объекты различались разнообразием – это могли быть как орудия труда (лопата, молоток, топор, вилы, швабра, лом) – 15%, так и случайные предметы, оказавшиеся на месте совершения преступлений (палка, прут металлический, стул, кирпич, доска, дверь, обувь, костыль, труба) – 35%. Орудием травмы нередко служили также предметы бытового обихода (ведро, бутылка, кружка, банка, кастрюля) – 8%.

2. Морфологические особенности повреждений зависят не только от размеров травмирующих объектов, но и от метрических характеристик части тела, которая подвергается травматизации с учетом ее анатомической особенности.

3. Как мужчины, так и женщины чаще всего травмируют голову (более 62%).

4. Установлены значения повреждений на конкретных областях травматизации от действия разных орудий.

Данное обстоятельство в ряде случаев позволяет проводить дифференциальную диагностику травмирующих орудий без необходимости проведения медико-криминалистических экспертиз.

Список литературы

1. Состояние и тенденции преступности в Российской Федерации: криминологический и уголовно-правовой справочник / А.И. Алексеев, Г.В. Антонов-Романовский, Т.А. Боголюбова и др. – 2007. – 383 с.
2. Берковиц Л. Агрессия. Причины, последствия, контроль. – СПб: Прайм-Еврознак, 2007. – 510 с.
3. Грунтовский А. Русский кулачный бой. История. Этнография. Техника. – СПб. – М., 2001. – 383 с.
4. Демографический ежегодник России. – М., 2005. – 595 с.
5. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчин и женщин. – СПб.: Питер, 2006. – 544 с.
6. Лобанов А.М., Теньков А.А. Судебно-медицинская оценка последствий агрессивных действий взрослых различной гендерной принадлежности по отношению к детям // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №2 – С. 96–102.
7. Состояние и тенденции преступности в Российской Федерации / под ред. А.Я. Сухарева и С.И. Гирько. – М., 2007. – 383 с.
8. Kraus G.F. Fibe D. Ramstein k. et al The relationship of famili incom to the incidence, external causes, and outcomes of serious brain injury. San Diego Contry // California Am J. Public Heath. – 1986. – Vol 76, №11. – P 1345–1347.

Рецензенты:

Авдеев А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой судебной медицины ГОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск;

Ялышев С.А., д.ю.н., профессор, зав. криминалистической лабораторией Санкт-Петербургского юридического института (филиала) Академии Генеральной прокуратуры РФ, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 616.36-002-036.12-085.322: 612.017.1

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАКСАРА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ**Путилова Е.А., Иванис В.А., Скляр Л.Ф.***ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Владивосток, e-mail: putik.83@mail.ru*

Проанализированы результаты лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами разной этиологии (В, С, В + С). Мониторинг клинико-иммунологических биомаркеров воспаления при терапии 41 пациента с хроническими вирусными гепатитами препаратом максар зафиксировал положительную динамику показателей цитолиза и холестаза, нормализацию показателей клеточного иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и повышение содержания CD56⁺ лимфоцитов).

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, гепатопротекция, максар, иммунитет**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTS MAKSAR IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS****Putilova E.A., Ivanis V.A., Skljar L.F.***The Vladivostok state medical university» Ministries of health and social development of the Russian Federation, Vladivostok, e-mail: putik.83@mail.ru*

The results of treatment of patients with chronic viral hepatitis (B, C, B + C). Monitoring of clinical and immunological biomarkers of inflammation in the treatment of 41 patients with chronic viral hepatitis drug Maksar recorded positive dynamics of the cytolysis and cholestasis, normalization of cellular immunity (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ lymphocytes, immunoregulatory index, and elevated levels of CD56⁺ lymphocytes).

Keywords: chronic viral hepatitis, hepatoprotective therapy, maksar, immunity

В патогенезе, течении и исходах паренхеральных вирусных гепатитов ведущая роль отводится иммунным механизмам. Согласно экспериментальным данным, многие из используемых в настоящее время гепатопротекторов, обладают противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, а также препятствуют прогрессированию фиброза печени [6, 7]. Одним из таких лекарственных средств, обладающих выраженными гепатопротективными свойствами, является препарат «Максар®»¹. В литературных источниках данные по исследованию аспектов иммуномодулирующего действия максара отсутствуют [1, 2, 3, 4, 5].

Цель работы: сравнительная оценка клинической и иммунологической эффективности терапии препаратом максар и карсил у пациентов с хроническими вирусными гепатитами разной этиологии.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 66 пациентов с хроническими вирусными гепатитами средней сте-

пени тяжести, которые в дальнейшем были распределены на 2 группы в зависимости от программы проводимой терапии. Основную группу (I) составили 41 человек (21 женщина и 19 мужчин), в возрасте от 18 до 54 лет, которым на фоне базисной терапии назначали максар в дозе 60 мг 3 раза в день до еды курсом 4 недели. У 16 пациентов (39%) диагностирован хронический вирусный гепатит (ХВГ) В, еще у 16 больных (39%) – ХВГ С и у 9 (22%) – ХВГ В + С. Группу сравнения (II) составили 25 человек, в возрасте от 18 до 57 лет (16 женщин и 9 мужчин). Из них у 9 пациентов (36%) диагностирован ХВГ В, у 9 больных (36%) – ХВГ С и у 7 (28%) – ХВГ В + С. В качестве гепатопротектора им назначали карсил в дозе 0,7 мг 3 раза в день до еды курсом 4 недели. Базисная терапия в обеих группах включала соблюдение режима, диету № 5, введение дезинтоксикационных средств, ферментных препаратов и витаминов. Пациенты обеих групп сопоставимы по полу, возрасту, нозологическим формам и степени тяжести заболевания. Степень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в обеих группах не превышала 2–3 норм. По результатам морфологического изучения прижизненных биоптатов печени у 26 пациентов (39,4%) и фиброэластометрии печени у 40 пациентов (60,6%) уровень фиброза в большинстве случаев (80%) находился в пределах F0–F1. Эффективность лечения в группах исследования оценивали по динамике клинических, лабораторных и иммунологических биомаркеров. Клинико-лабораторные показатели в обеих группах оценивали до лечения и после (через 4 недели). В качестве контроля обследованы 14 практически здоровых лиц, в возрасте от 18 до 60 лет (8 женщин и 6 мужчин). Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов анализировали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции (цитометр Epics-

¹ «Максар®» – растительный препарат из дальневосточного растения маакии амурской, содержащий изофлавоны, птерокарпаны, мономерные стильбены, изофлавананы, изофлаваноны, халконы, олигомерные полифенолы и димерные транс-стильбены. Разработан в Тихоокеанском институте биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН). Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой 60 мг. Регистрационное удостоверение – РN№003294/01.

XL) с использованием моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3, CD4, CD8, CD56, CD19 с подсчетом иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). У большинства больных в исследуемых группах до лечения отмечены жалобы на чувство

тяжести и тупые боли в правом подреберье в 70% случаев в I и в 56% во II группах, снижение аппетита в 80 и в 78% случаев соответственно, слабость в обеих исследуемых группах встречалась в 90% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Динамика клинических проявлений у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне коррекции цитолитического синдрома разными способами

Клинические проявления	Основная группа (терапия максаром) (n = 41)		Группа сравнения (терапия карсиллом) (n = 25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
боли в правом подреберье:	70% (n = 29)	5% (n = 2)*	56% (n = 14)	24% (n = 6)*
Слабость, утомляемость	90% (n = 37)	10% (n = 4)*	90% (n = 22)	40% (n = 10)*
Снижение аппетита	80% (n = 33)	10% (n = 4)*	78% (n = 19)	33% (n = 8)*
Гепатомегалия	45% (n = 19)	25% (n = 10)*	40% (n = 10)	33% (n = 8)

Примечание: * – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до лечения.

Диспептический синдром сочетался с вегетативными расстройствами: слабость, утомляемость, неустойчивый сон, раздражительность в 89% случаев (n = 59). Гепатомегалия выявлялась как в I группе, так и во II группе у 40% больных, спленомегалия – в 15% (n = 10). Результаты исследований рассчитывали, используя оценку среднего значения, его ошибки, достоверность статистических показателей (p), коэффициент корреляции (r), критерий Крускала-Уоллиса (кKW). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Через 4 недели от начала терапии как в основной группе больных, так и в группе сравнения, достоверно отмечалось исчезновение слабости, тяжести в верхней половине живота, исчезновение тошноты, улучшение аппетита ($p < 0,05$). При этом в группе пациентов, получавших максар, после окончания терапии аппетит нормализо-

вался в 70% случаев, в то время как в группе больных, леченных карсиллом, аппетит сохранялся сниженным практически у половины больных. У 20% пациентов (n = 8) наблюдалось уменьшение размеров печени на фоне лечения максаром в отличие от пациентов, получавших карсил, у которых стойко сохранялась гепатомегалия в большинстве случаев.

При исследовании биохимических показателей в обеих группах у большинства пациентов с ХВГ исходно выявлялись повышение активности АЛАТ и тимоловой пробы, проявления синдрома внутривеночного холестаза (гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ)). У больных основной группы через месяц от начала терапии отмечена нормализация билирубина, тимоловой пробы, ГГТП, холестерина (табл. 2).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне их коррекции разными способами

Показатели биохимии крови	Группа контроля (n = 14)	Основная группа (терапия максаром) (n = 41)		Группа сравнения (терапия карсиллом) (n = 25)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
билирубин (мкмоль/л)	15,8 ± 4,2	33,3 ± 3,9 [#]	18,5 ± 1,8*	28,6 ± 3,6 [#]	25,8 ± 2,2 [#]
АЛАТ (Е/л)	33,2 ± 10,5	68,3 ± 6,2 [#]	32,2 ± 12,4*	82,4 ± 12,4 [#]	59,2 ± 6,2 [#]
Тимоловая проба (ед)	4,0 ± 1,0	5,9 ± 1,0 [#]	3,9 ± 0,5*	6,1 ± 0,1 [#]	5,5 ± 1,0
ГГТП (Е/л)	64,5 ± 10,5	71,2 ± 5,5	35,2 ± 9,5*	68,8 ± 9,5	59,8 ± 4,1
Щелочная фосфатаза (Ед)	43,3 ± 6,2	86,2 ± 6,3 [#]	45,7 ± 4,5*	71,9 ± 2,3 [#]	69,0 ± 2,5 [#]
Холестерин (моль/л)	5,0 ± 0,4	6,4 ± 0,1 [#]	4,8 ± 0,3*	6,5 ± 0,3 [#]	5,9 ± 0,4

Примечания:

* – $p < 0,05$ – степень достоверности отличий по сравнению с показателями до коррекции;

[#] – $p < 0,05$ – степень достоверности отличий по сравнению с группой контроля.

Уровень АлАТ снижался в обеих группах, но в основной группе, где использовали максар, через 4 недели происходила нормализация исследуемого показателя, по сравнению с контрольной группой, где нормализации его не происходило. При изучении динамики уровня АлАТ в зависимости от этиологии ХВГ было установлено, что ее активность по сравнению с исходными значениями снижалась в 2–3 раза в отличие от

больных, не получавших максар независимо от возбудителя.

При изучении популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ХВГВ до лечения в иммунном статусе зафиксирована Т-лимфоцитопения, снижение абсолютного и относительного содержания CD4⁺, снижение уровня Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), снижение коэффициента CD4⁺/CD8⁺, уменьшение NK (табл. 3).

Таблица 3

Иммунологические показатели у больных хроническими вирусными гепатитами до и после лечения максаром (M ± m)

Показатели	Этиология	Лимфоциты 10 ⁹ /л	Лейкоциты 10 ⁹ /л	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD56 ⁺ (%)	CD19 ⁺ (%)	ИРИ
				CD3 ⁺ 10 ⁹ /л	CD4 ⁺ 10 ⁹ /л	CD8 ⁺ 10 ⁹ /л	CD56 ⁺ 10 ⁹ /л	CD19 ⁺ 10 ⁹ /л	ИРИ
ХВГ С (n = 16)	До лечения	2,49 ± 0,1	5,45 ± 0,1	54,4 ± 1,5#	26,5 ± 2,1#	23,5 ± 1,5#	12,4 ± 1,5#	16,5 ± 2,1#	1,0 ± 0,1#
				1,27 ± 0,12#	0,62 ± 0,2#	0,56 ± 0,07	0,3 ± 0,06	0,36 ± 0,01	
	После лечения	2,5 ± 0,2	5,7 ± 0,1*	58,7 ± 3,2*	26,5 ± 2,1	29,2 ± 1,8*	13,5 ± 1,2	14,9 ± 1,9	1,1 ± 0,1
				1,4 ± 0,05*	0,71 ± 0,2	0,7 ± 0,02*	0,3 ± 0,03	0,33 ± 0,02	
ХВГ В (n = 16)	До лечения	2,1 ± 0,3	5,44 ± 0,4	55,3 ± 1,9#	29,1 ± 2,7#	26,6 ± 1,8#	10,8 ± 1,8#	20,4 ± 1,5#	1,0 ± 0,1
				1,3 ± 0,5	0,67 ± 0,1#	0,63 ± 0,02	0,28 ± 0,09	0,43 ± 0,07	
	После лечения	2,2 ± 0,2	5,53 ± 0,5	56,1 ± 1,5	35,6 ± 3,1*	28,3 ± 1,5*	14,4 ± 1,4*	18,6 ± 1,7	1,4 ± 0,1*
				1,3 ± 1,3	0,82 ± 0,1*	0,67 ± 0,1*	0,37 ± 0,5*	0,4 ± 0,04	
ХВГ В + С (n = 9)	До лечения	2,0 ± 0,1#	4,43 ± 0,5#	51,8 ± 1,8#	20,7 ± 1,8#	22,9 ± 0,9#	11,3 ± 1,9#	19,1 ± 2,7#	0,9 ± 0,1#
				1,2 ± 0,16#	0,48 ± 0,1#	0,54 ± 0,01#	0,28 ± 0,05#	0,4 ± 0,03#	
	После лечения	2,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3	52,7 ± 1,2	33,3 ± 1,5*	27,9 ± 1,4*	15,8 ± 1,1*	17,5 ± 2,5	1,2 ± 0,1*
				1,2 ± 0,7	0,77 ± 0,3*	0,66 ± 0,5*	0,4 ± 0,02*	0,4 ± 0,04	
Группа контроля (n = 14)	2,3 ± 0,1	5,9 ± 0,3	64,2 ± 0,7	38,5 ± 0,9	30,2 ± 0,6	16,2 ± 0,7	13,5 ± 0,9	1,3 ± 0,1	
				1,48 ± 0,03	0,89 ± 0,09	0,69 ± 0,15	0,38 ± 0,3	0,31 ± 0,03	

Примечания:

* – статистическая достоверность различий между показателями до и после лечения ($p < 0,05-0,01$);
– статистическая достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05-0,01$).

В иммунном статусе после окончания лечения у пациентов нормализовалось соотношение числа CD4⁺/CD8⁺ и достоверно повышалось содержание естественных киллеров (CD56⁺). У больных сравнительной группы в соответствующие сроки наблюдения сохранялись признаки активного хронического гепатита с характерными клинико-биохимическими проявлениями.

В иммунограммах при ХВГС отмечали снижение относительного содержания активных Т-лимфоцитов (CD3⁺) и количества Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺). После окончания лечения максаром у всех больных ХВГС наступила полная биохимическая ремиссия с нормализацией уровня билирубина, активности цитолитических ферментов, ГГТП и ЩФ. У больных контрольной группы в указанные сроки наблюдения клинико-биохимические и иммунные показатели изменялись мало.

В иммунном статусе больных ХВГ (В + С) под влиянием максара отмечена нормализация соотношения CD4⁺/CD8⁺

и числа естественных киллеров (CD 56⁺). Во всех случаях переносимость препарата максар оказалась хорошей, лечение было эффективным, побочных эффектов при его применении не отмечено.

Несмотря на этиопатогенетическую разнородность HBV- и HCV-инфекции, максар оказывал одинаковое (по эффекту) воздействие на иммунные и функциональные механизмы клеточной защиты организма и положительно влиял на течение ХВГВ, ХВГС и ХВГ (В+С). Динамика клинических показателей характеризовалась уменьшением проявления астенического и диспепсического синдромов, болей в правом подреберье, нормализацией биохимических показателей функциональных проб печени. У максара обнаружены иммуномодулирующие свойства. Независимо от этиологии вирусного гепатита максар улучшал функции Т- и В-клеток, способствуя восстановлению Т-клеточного звена иммунитета (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса и CD56⁺ лимфоцитов).

Список литературы

1. Сравнительная оценка антиоксидантных свойств полифенолов из ядровой древесины и клеточной культуры мааки амурской / О.В. Азарова, В.М. Брюханов, В.П. Булгаков и др. // Бюл. сиб. медицины. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 17–20.

2. Венгеровский А.И., Огородова Л.М., Перевозчикова Т.В. Гепатопротектор максар – эффективный корректор иммунодепрессивного действия преднизолона при экспериментальном токсическом гепатите // Бюл. сиб. медицины. – 2003. – № 3. – С. 25–30.

3. Патент РФ № 2175237, МПК 7 А 61К 35/78, А 61 Р 1/16. Способ лечения хронических гепатитов / Гайсаев Р.О., Белобородова Э.И., Саратиков А.С. / опубл. 27.10.2001. Бюл. № 30. – 10 с.

4. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность экстракта из древесины мааки амурской / А.М. Плотникова, З.Т. Шульгау, Т.М. Плотникова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 2. – С. 164–167.

5. Препарат максар из дальневосточного растения мааки амурской / С.А. Федорев, Н.И. Кулеш, Л.И. Глеб-

ко и др. // Хим.-фармацевт. журн. – 2004. – Т. 38, № 11. – С. 22–26.

6. Saller R., Meier R., Bringnoli R. The use of Silimarin in the Treatment of liver Diseases // Drugs. – 2001. – Vol. 61, №14. – P. 2035–2063.

7. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease / L.B. Seeff, K.L. Lindsay, B.R. Bacon et al. // Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – P. 596–603.

Рецензенты:

Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет Росздрава», г. Владивосток;

Просекова Е.В., д.м.н., профессор, руководитель Дальневосточного филиала ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 616.1/4-085,832.3

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

¹Романцов М.Г., ¹Сологуб Т.В., ²Шульдяков А.А., ⁵Бизенкова М.Н., ³Антонова Т.В.

¹Суханов Д.С., ¹Васильев С.А., ³Смагина А.Н., ⁴Коваленко А.Л.

¹Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова;

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского;

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова;

⁴ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА, Санкт-Петербург;

⁵Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза,

e-mail: bizenkova@inbox.ru

В статье обсуждаются вопросы иммунопатогенеза хронического гепатита С, акцентируется внимание на повышенной продукции Th1 цитокинов, обеспечивающих активную защиту организма от HCV. Представлены современные подходы к терапии хронического гепатита С, описанные в литературе, а также собственные данные авторов, включающие проведение пациентам «тройной терапии» с использованием иммуномодуляторов (циклоферон, галавит, деринат) различного механизма действия. Циклоферон у наркоманов на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора. Описана клинико-лабораторная эффективность метаболитических средств (ремаксол и цитофлавин). Высокая клинико-лабораторная эффективность ремаксол, минимальный риск наступления неблагоприятных исходов, нежелательных реакций, позволяет рекомендовать ремаксол для патогенетической терапии хронических поражений печени, улучшая качество жизни, психическое состояние и социальную активность больных. При остром отравлении этанолом ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия частоту развития легочных осложнений. При коррекции гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии туберкулеза ремаксол достоверно снижал активность ферментов цитолиза и холестаза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, острое отравление этанолом, туберкулез, риск неблагоприятных исходов, качество жизни, циклоферон, ремаксол, цитофлавин

APPROACHES TO THE TREATMENT OF LIVER DISEASE IN THE PRACTICE OF THE CLINICIAN (CLINICAL REVIEW)

¹Romantsov M.G., ¹Sologub T.V., ²Shuldyakov A.A., ⁵Bizenkova M.N., ³Antonova T.V.,

¹Suhanov D.S., ¹Vasilev S.A., ³Smagina A.N., ⁴Kovalenko A.L.

¹Sankt Petersburg State Medical Academy I.I. Mechnikova;

²Saratovsky State Medical University im. V.I. Razumovskogo;

³Sankt Petersburg State Medical University im. akademika Pavlov;

⁴FGUN Institute of Toxicology «FMBA», St. Petersburg;

⁵Penzensky State University Medical School, Penza, e-mail: bizenkova@inbox.ru

The article discusses the immunopathogenesis of chronic hepatitis C, attention is focused on increased production of Th1 cytokines, which create a strong defense against HCV. Modern approaches to treatment of chronic hepatitis C reported in the literature, as well as our own data the authors included the patients «triple therapy» with the use of immunomodulators (cycloferon, Galavit, derinat) different mechanisms of action. Tsikloferon in drug users against hepatitis B is the drug of choice. We describe the clinical and laboratory efficiency metabolic means (remaksola and cytoflavin). High clinical and laboratory efficiency remaksola, minimal risk of adverse outcomes, adverse reactions, can be recommended for remaksol pathogenetic therapy of chronic liver disease, improving quality of life, mental state and social activity of patients. In acute poisoning with ethanol remaksol shortens the duration of toxic encephalopathy, minimize the development of alcoholic delirium incidence of lung oslozhneniy. pri correction hepatotoxic rekaktsy against TB chemotherapy remaksol significantly reduced the enzyme activity of cytolysis and cholestasis.

Keywords: chronic hepatitis C, acute ethanol poisoning, tuberculosis, the risk of adverse outcomes, quality of life, tsikloferon, remaksol, cytoflavin

Для хронических повреждений печени разными иницирующими агентами, характерно развитие цитолиза, воспалительной реакции с последующим прогрессированием фиброза [1, 2, 3].

Core-белок вируса гепатита С (HCV), вызывая оксидативный стресс, с повреждением митохондриальной мембраны, снижает активность ферментных комплексов дыхательной цепи, способствуя развитию тканевой

гипоксии за счет активных кислородных метаболитов (АКМ), синтезируемых клетками Купфера. Подавляя антиоксидантную защиту, АКМ способствуют развитию внепеченочных осложнений [4, 6].

Цитолиз гепатоцитов связан с характером иммунного ответа. Воспалительный процесс в печени активирует иммунные реакции, направленные на лизис зараженных клеток. Элиминацию вируса определяет

тип иммунного ответа. Именно дисбаланс между Th1- и Th2-ответом на HCV инфекцию ответствен за течение заболевания. Повышенная продукция Th1-цитокинов (IFN- γ и TNF) обеспечивает защиту от HCV, а Th2-цитокины, стимулируя гуморальные и подавляя иммунные реакции клеточного типа, приводят к «хронизации» инфекционного процесса. Развитие патологического процесса связано с рецидивами заболевания (активная репликация вируса ведет к тому, что продуцируемые антитела не останавливают вирусную репродукцию, препятствуя эффективной презентации вирусных антигенов). IL-2 и гамма-интерферон (γ -IFN), определив клетку как чужеродную, активируют NK-клетки и цитотоксические лимфоциты [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 25].

В рандомизированных исследованиях [16-18] показан синергидный эффект α -интерферона и иммуномодулятора с противовирусной активностью – циклоферона, позволяющего поддерживать постоянный уровень эндогенного интерферона в крови. Устойчивый вирусологический ответ (стабильная ремиссия через 24 недели после начала терапии) наблюдался у 56,3% больных, получавших стандартную комбинацию (α -интерферон+рибавирин) и у 68,3% больных 2-й группы, получавших дополнительно к стандартной терапии циклоферон [30].

В период от 12 до 24 недель наблюдения отказались продолжать лечение 14 пациентов 1-й группы. Причиной отказа от терапии явилось появление известных побочных эффектов [19, 20, 21, 22, 23] на прием препаратов: депрессивная симптоматика, астеническая усталость, болевые ощущения, трудности в выполнении обычных повседневных дел, невозможность функционировать в привычном режиме. У больных с установленной стабильной ремиссией признаков рецидива HCV-инфекции не отмечено в течение 12 месяцев после окончания терапии.

Морфологические исследования биоптатов печени проведены 40 больным (у 18 из 1-й и у 22 больных – из 2-й группы). Гистологическое улучшение (снижение активности по шкале Knodell на 2 балла) отмечалось у 12 (37,5%) человек, получавших стандартную терапию и у 24 (58,5%), получавших тройную терапию с циклофероном. Снижение активности по шкале Knodell на 3–4 балла наблюдалось у 7 (21,9%) человек в 1-й группе и у 12 (29,3%) больных во 2-й группе, при отсутствии прогрессирования фиброза.

Для повышения эффективности терапии индивидуальный подбор препарата, персонализированные схемы лечения, оптимальный

курс длительности терапии позволят добиться максимального вирусологического ответа в каждом отдельном случае [24, 26, 27].

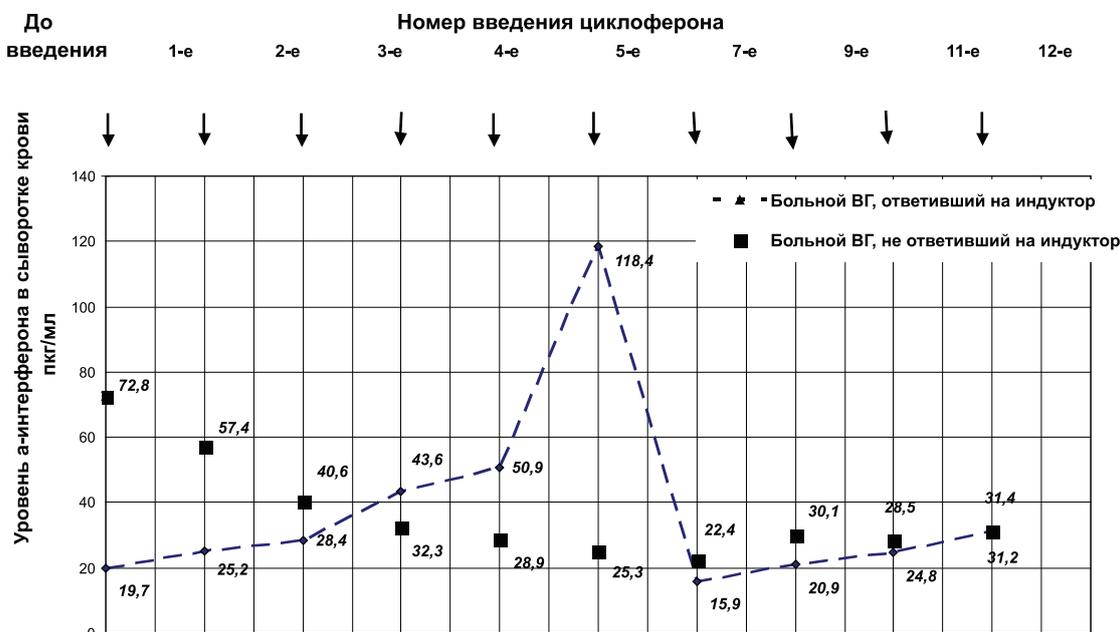
Методом амперометрического титрования, в зависимости от изменения величины SH-групп и коэффициента SH/SS, нами проведен подбор доз препаратов 180 больным с верифицированным диагнозом «хронический гепатит С». Увеличение содержания SH-групп (на 10% и более) и увеличение коэффициента SH/SS (в 1,5–2 раза) в результате инкубирования крови больных с препаратами, в сравнении с контрольными значениями, квалифицировалось нами как высокая чувствительность пациентов к препаратам. Рандомизацию больных, получавших дополнительно к стандартной терапии, индивидуально подобранный по соотношению SH/SS групп в крови больного, проводили, применяя «метод конвертов» с разделением больных на 4 группы. 1-ю группу составили 50 больных ХГС, которым, кроме стандартной терапии ИФН- α и рибавирином, назначен циклоферон в оптимально подобранной дозе 500 мг (4,0 мл 12,5% раствора). 2-ю группу составили 45 больных ХГС, которым, наряду с ИФН- α и рибавирином, назначался галавит в дозе 100 мг через день. В 3-ю группу вошли 45 больных, которым, наряду с ИФН- α и рибавирином, назначался деринат в дозе 5 мл 1,5% раствора. 4-ю (контрольную) группу составили 40 больных ХГС, получавших только стандартную терапию ИФН- α и рибавирином без добавления третьего препарата. Сравнительная эффективность терапии (рисунок) больных ХГС (1b генотип HCV) отмечены ее особенности. У больных, получавших в качестве третьего препарата циклоферон (1-я группа), полный ответ на терапию составил 70,0%, у получавших в качестве третьего препарата галавит (2-я группа) – 64,4%, деринат (3-я группа) – 73,3%, а у пациентов контрольной группы (4-я) полный ответ на терапию был зафиксирован только в 50,0% случаев.

Одним из способов выражения эффективности лекарственного препарата является оценка его влияния на риск возникновения благоприятного/неблагоприятного исхода заболевания. Одним из наиболее распространенных показателей является относительный риск и снижение риска. Относительный риск (RR) определяется как отношение риска наступления исхода в группе применения изучаемого лекарственного средства к риску наступления исхода у больных контрольной и/или группы сравнения [28, 29].

Вероятность наступления благоприятного исхода у больных, получавших ци-

клоферон (RR = 0,384), выше, против пациентов, получавших стандартную терапию (интерферон+рибавирин) (RR = 0,247). Относительный риск (RR) составил 1,55 (> 1,0), что указывает на преобладание наступления благоприятного исхода

заболевания больных, который более вероятен у пациентов, получавших циклоферон (RR1–2 = 1,2; RR1–3 = 1,06), в сравнении с пациентами, получавшими галавит или деринат, поскольку у больных контрольной группы показатель RR 1–4 = 1,74 [31].



Динамика уровня сывороточного α -интерферона у больных, получавших циклоферон

Исследование психологических особенностей пациентов, инфицированных HCV, выявили психогенные нарушения, связанные с реакцией на факт выявления заболевания, а сам факт установления диагноза «гепатит С» явился психологическим и эмоциональным «срывом». Влияние лечения при проведении стандартной терапии ХГС (интерферон+рибавирин) оценивается неоднозначно (74% пациентов указывают на физическую слабость, гриппоподобный синдром встречается в 32%, а депрессия – в 38% случаев). У 24% опрошенных отмечаются осложнения при общении с членами семьи и друзьями, а 31% больных сообщает о трудностях во взаимоотношениях с коллегами по работе. Наличие депрессии или состояния, близкого к ней, является стимулирующим фактором прогрессирования заболевания на фоне отсутствия приверженности к терапии. У больных, получавших дополнительно к стандартной терапии, циклоферон, положительная динамика улучшения качества жизни наблюдалась уже к концу 3-го месяца наблюдения от начала терапии. Особенно четко это прослеживалось по увеличению (на 30 баллов) физической и социальной активности (+24 балла). Показатель общего восприятия здоровья оценивался больными с приростом в 34 балла.

К окончанию курса лечения удовлетворенность качеством жизни по психологическим параметрам, достигла 90 баллов и более. Оценка общего восприятия здоровья, уровня жизнеспособности, оценка психического состояния и эмоционального статуса превышала 97 баллов [32, 33].

Повышается уровень качества жизни больных и лечения наркотической зависимости на фоне HCV-инфекции, за исключением пациентов, имеющих большой стаж употребления наркотиков при низких когнитивных функциях. У 324 наркопотребителей с вирусным гепатитом клинический эффект циклоферона отмечен у 80% больных. Сопоставление чувствительности пациентов к циклоферону с клинической эффективностью препарата у больных, ответивших на индуктор, выявило повышение индекса сдвига и индекса чувствительности к циклоферону соответственно в 1,7 и 1,5 раза, в отличие от больных с низкой эффективностью препарата. Синтез сывороточного α -интерферона в крови больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор, был в 2 раза выше (72,8 пкг/мл), чем у пациентов, ответивших на введение препарата (19,7 + 3,85 пкг/мл). Введение циклоферона больным, ответившим на терапию, повышало уровень α -интерферона в крови до

118,4+3,91 пкг/мл, а у больных вирусным гепатитом, не ответивших на индуктор – снижался до 25,8 пкг/мл (см. рисунок).

Коэффициент корреляции (r) чувствительности к циклоферону с индукцией синтеза α -интерферона и клинической эффективностью препарата составили 0,81 и 0,89, указывая на сильную прямую положительную связь между чувствительностью к индуктору с индукцией синтеза α -интерферона и клиническим эффектом его применения. У 7% наркопотребителей с тяжелым и длительным течением вирусного гепатита применение циклоферона после глюкокортикоидной терапии оказалось единственным средством, позволившим достичь нормализации состояния и длительной ремиссии. Высокий (более 30%) индекс чувствительности у наркопотребителей с вирусным гепатитом свидетельствует о высоком риске развития осложнений. При невозможности отказа больных от приема наркотиков, применение циклоферона возможно только в режиме, обеспечивающем временной интервал, превышающий 24 часа между введением опиатов и назначением индуктора [34, 35].

Универсализм звеньев патогенеза поражений печени позволяет использовать патогенетическую терапию, основу которой составляют лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки, способные восстанавливать митохондриальную мембрану, окислительное фосфорилирование с модифицированием клеточного обмена. В патогенезе повреждения гепатоцитов важна роль тканевой гипоксии, приводящей к нарушению функций митохондрий, истощению запасов АТФ, активации свободнорадикальных процессов. Гипоксическое повреждение печени обусловлено активными кислородными метаболитами, синтезируемыми клетками Купфера [36, 37, 38, 39].

Арсенал лекарственных средств, ориентированных на лечение хронических поражений печени включает средства метаболической терапии [40]. К таким препаратам относится «гепатопротекторный метаболит» ремаксол [41].

Изучение фармакологической активности ремаксолола, метаболического гепатопротектора, проведено при хроническом поражении печени, (вирусного, токсического, лекарственного генеза) инициирующими различными агентами на экспериментальных моделях гепатита. Нами, совместно с Т.И. Виноградовой и соавт. [42, 43], при изучении специфической активности ремаксолола, в экспериментальных сравнительных исследованиях было установлено на-

личие активации синтеза адеметионина, при этом ремаксол не уступал экзогенному адеметионину по своей гепатопротективной активности. Показана способность сукцинатсодержащих растворов корректировать структурно-функциональные нарушения печени, при приеме антибактериальных препаратов. По влиянию на величину показателей, отражающих функциональное состояние печени, максимальный эффект достигнут при использовании ремаксолола, несколько уступал реамберин и менее значительные результаты получены на фоне адеметионина. Изучая влияние ремаксолола и адеметионина на процесс репаративной регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии (по методике А. Фишера, 1961), показано, что ремаксол обеспечивал выраженность внутриклеточных регенераторных реакций к 4 дню после операции, а адеметионин – только к 10 дню, при этом последний формировал фокусы некротизированных гепатоцитов.

Изучение клинической эффективности ремаксолола проведено 494 больным хроническим гепатитом С, которые рандомизированно разделены на 2 группы. В 1-ю группу больных (исследуемую), получавшую раствор ремаксолола, вошли 294 человека. Во 2-ю группу больных (контрольную), получавшую «активное плацебо», вошли 200 человек [44, 45]. Астеновегетативный синдром у пациентов, получавших плацебо контрольной группы, после окончания терапии регистрировался у 15,3% больных, а у получавших ремаксол – лишь в 7,2% случаев ($p < 0,05$), диспептический синдром соответственно у 13,7 (плацебо) и 4,4% больных, получавших ремаксол. Ремаксол снижал уровень цитолиза в 1,9 раза. Кратность снижения АлАТ составила 2,16, а у больных контрольной группы – 1,44 ($p < 0,05$). Уровень лактатдегидрогеназы по окончании лечения ремаксолом снизился в 1,5 раза, что соответствовало уровню нормы, тогда как у больных контрольной группы сохранился рост активности ЛДГ, превышая в 1,2 раза уровень нормы.

Оценивая потенциальные риски оценки эффективности ремаксолола, взят неблагоприятный исход – риск (R1) ненаступления биохимической ремиссии (ее отсутствие). В обоих анализируемых случаях исходов величина относительного риска меньше 1. Относительный риск составил 0,54 и 0,89, при абсолютном снижении риска от 0,29 до 0,10, что свидетельствует о минимальной возможности наступления неблагоприятного исхода заболевания у больных, получавших лечение ремаксолом, в сравнении с пациентами, получавшими активное плацебо.

Нежелательные реакции (НР) в ходе исследования выявлены в 5,5% случаев при лечении ремаксолом и в 7,0% – при использовании активного плацебо. Реакции отмечались на 1-2-е сутки инфузионной терапии, лишь у 2 больных, получавших ремаксол, и у 3 пациентов, пролеченных активным плацебо – на 4–6-е, 11-е сутки. Их длительность не превышала 5 дней, в среднем составляя 2–3 дня, оценивалась в 1 балл и только у одного пациента в 2 балла. Отмена препарата ремаксол наблюдалась у одного из 294 больных, у которого НР оценивалась в 2 балла и проявлялась головной болью, тошнотой, как при первой, так и при повторной попытке введения лекарственного средства [44, 46].

138 больных ХГС с использованием метода «конвертов» были разделены на 3 группы: больным 1-й группы ($n = 51$) вводился раствор ремаксола для инфузий; пациенты 3-й группы ($n = 49$) получали 5%-й раствор глюкозы – препарат сравнения. Больным, включенным при проведении рандомизации во 2-ю группу ($n = 38$), был назначен раствор цитофлавина для внутривенного введения. Индивидуальная динамика показателей, характеризующих функциональную активность печени, указывала на более быстрое снижение ГГТП ($-79,7$ МЕ) у пациентов, получавших ремаксол, в сравнении с пациентами, получавшими цитофлавин ($-57,7$ МЕ), против $-40,8$ МЕ, у пациентов группы контроля. Отмечено снижение общего билирубина, уровень которого к окончанию лечения нормализовался. У пациентов 2-й группы, получавших цитофлавин, динамика холестатического синдрома была менее выражена, (составив $-57,7$ и $-19,0$) соответственно в сравнении с пациентами, получавшими ремаксол [5].

Средние уровни щелочной фосфатазы у больных исследуемых групп были незначительно выше, чем у здоровых лиц (138,2 и 139,7, при норме до 120 МЕ/л), а частота гиперферментемии не превышала 33,5%. Хроническое поражение печени носит смешанный гепатоцеллюлярный/холестатический характер, что подтверждается коэффициентом (R) ЩФ/АлАТ, равным $R < 2$. До лечения в исследуемых группах он равнялся $0,49 \pm 0,01$, а у больных группы сравнения 0,73, терапия сукцинатсодержащими растворами увеличила коэффициент до 0,82, а у пациентов группы сравнения он равнялся 0,63.

Проявление мезенхимально-воспалительного синдрома, в зависимости от вида применяемого лечения, характеризуется тем, что до начала лечения у больных всех групп, выявлен умеренный дисбаланс со стороны белковых фракций. Увеличение ($+3,3$ г/л)

альбуминов отмечено после лечения ремаксолом на фоне выраженного ($-2,4\%$) снижения γ -глобулина (до $17,9 \pm 0,3$) под влиянием ремаксола, умеренное (в 1,1 раза) его падение под влиянием цитофлавина до $18,7 \pm 0,4$ г/л, с отсутствием изменений у больных, получавших раствор глюкозы. Цитолитический синдром (катаболизм нуклеиновых кислот), характеризующий и уровень мочевого кислоты соответствовал средним значениям нормы. Однако в динамике наблюдения отмечался небольшой рост (в пределах нормы), что связано с процессами окисления пуриновых азотистых оснований (цитохром P450, НАДФ-зависимые дегидрогеназы), с активацией ферментов дыхательной цепи и увеличением синтеза и потребления макроэргов, прежде всего АТФ, одним из конечных продуктов метаболизма которых является мочевого кислоты. Подобного факта у больных, получавших глюкозу, выявлено не было.

Прооксидантную и антиоксидантную системы пациентов оценивали с помощью тестов, характеризующих процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов (СОД, каталаза), обезвреживающих токсичные продукты ПОЛ. До начала терапии у больных ХГС наблюдалась интенсификация процессов ПОЛ, проявляясь нарастанием концентрации продуктов липопероксидации (МДА и ДК). Антиоксидантная система характеризовалась увеличением активности факторов, обезвреживающих первичные кислородные радикалы – СОД и каталазы в 1,3 и 1,4 раза соответственно. У больных, получавших цитофлавин и ремаксол, наблюдалось снижение активности продуктов липопероксидации, как по МДА (соответственно, $2,9 \pm 0,9$ и $3,2 \pm 1,1$ ммоль/мл, против 4,9 и 4,4 ммоль/мл, так и по ДК, составив $4,1 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 1,4$), что позволило стабилизировать процессы липопероксидации, за счет повышения активности ферментов СОД (до 16,2 и 11,2 усл. ед., соответственно) и каталазы (до 8,3 и 11,7 мккат/л соответственно).

Повышение активности каталазы связано с увеличением концентрации ее субстрата – перекиси водорода, являющейся продуктом восстановления кислорода в дыхательной цепи. Нарастание концентрации янтарной кислоты на фоне введения сукцинатсодержащих растворов происходит за счет усиления активности ФАД-зависимой сукцинатдегидрогеназы (чему способствует и увеличение концентрации рибофлавина – кофактора фермента, входящего в состав цитофлавина), катализирующей 5-ю реакцию цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), входящей в состав 2-го митохондриального ферментного комплекса. В результате пе-

роксидный радикал активирует антиоксидантные системы клетки, характеризуя механизм действия сукцината [47].

Активность ферментов, инактивирующих супероксид-анион радикал и перекись водорода (при введении сукцинатсодержащих растворов), объясняется антигипоксическим действием препаратов, обуславливая рост количества субстрата (сукцинат) второго ферментного комплекса и, как следствие, повышенную «утечку» электронов 3-го ферментного комплекса (коэнзим Q), с образованием субстрата для СОД и каталазы. Таким образом, помимо реализации положительного антиоксидантного эффекта, данный факт является «свидетелем» антигипоксического действия препаратов янтарной кислоты и говорит об активации аэробных путей метаболизма в митохондриях [48].

При оценке психологических изменений личности больных (тест BSI – опросник, для выявления синдрома пограничных состояний) по окончании проведения лечения показано уменьшение (-0,53) выраженности дистресса до 1,29 с 1,82, по шкалам соматизации, неуверенности в социальных контактах, тревожности, депрессивности [33].

Острые отравления этанолом [41, 49], сопровождающиеся токсическим поражением печени проявляются выраженными метаболическими нарушениями (кетозурия, гиперлактатурия, метаболический ацидоз, активация процессов ПОЛ), что предполагает включение в программу лечения таких больных препаратов, воздействующих не только на функциональное состояние печени, но и на коррекцию метаболических расстройств. Ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия, сокращая сроки пребывания больных в ОРИТ в 3,4 раза с 22,3 до 6,2 суток. Снижал (в 1,4 раза) уровень лактата, малонового диальдегида (в 1,5 раза), начиная с 3-х суток применения. Исчезновение кетоновых тел в моче отмечено уже на 2-е сутки применения препарата при снижении цитолиза в 1,5 раза. Сравнивая фармакологическую коррекцию метаболических нарушений, (отравление этанолом), показано преимущество ремаксола перед адеметионином. Отмечено уменьшение времени пребывания больных в отделении интенсивной терапии (до $9,1 \pm 1,1$, против $14,7 \pm 2,4$ дней, пациентов группы сравнения), что привело к снижению общего времени пребывания больных в стационаре (до $11,5 \pm 0,9$, против $16,8 \pm 2,3$ дней). Ремаксол минимизировал нарушения сознания больных, что показано выраженным увеличением баллов, начи-

ная с 4-х суток по шкале Глазго и по шкале Араше-2, начиная с 3-х суток, за счет более быстрого восстановления функционального состояния ЦНС и коррекции метаболических расстройств. Отмечено уменьшение (в 2,2 раза) числа алкогольных психозов и (в 2,3 раза) развития вторичных легочных осложнений, в сравнении с больными, получавшими адеметионин.

Риск наступления алкогольного делирия у больных, получавших адеметионин, составил 0,60, против – 0,3 у получавших ремаксол. Риск развития вторичных легочных осложнений составил 0,47, против 0,22, у пациентов, получавших ремаксол, а относительный риск составил 2,14 (> 1), указывая на высокую вероятность возникновения делирия и возможность появления вторичных легочных осложнений. Стоимость оказания медицинских услуг больным уменьшилась в 1,4 раза, что составило с использованием ремаксола 88147,15, против 125924,48 рублей [41].

Оценка гепатопротекторной активности ремаксола у 92 больных с лекарственной гепатотоксичностью (при туберкулезе органов дыхания на фоне проводимой специфической антибактериальной полихимиотерапии) [50] в сравнении с раствором 5%-й глюкозы (группа сравнения – 54 человека) показала снижение в 4,1 раза от исходного уровня активности АлАТ у 84,8% больных (в группе сравнения снижение уровня активности АлАТ на 54,9% от исходного фона достигнуто у 66,6% пациентов). Индивидуальная динамика снижения активности АлАТ у больных, получавших ремаксол, была в 2,3 раза более выражена, а снижение активности АсАТ происходило в 1,2 раза интенсивнее. Активность ГГТФ (наиболее чувствительного маркера холестаза), изначально повышенная в 2,1 раза ($102,0$ ЕД/л), имела тенденцию к снижению, составив на 11-й день $82,9 \pm 9,3$ ЕД/л.

Заключение

Стабильная ремиссия при лечении больных ХГС с добавлением циклоферона в качестве третьего препарата установлена у 68,3% больных против 56,3% – пациентов, получавших стандартную терапию, позволив повысить ее эффективность на 12,0%.

Побочные эффекты регистрировались в 3,4 раза реже (составив 8,3% против 28,6% в пересчете на 1 больного). Вероятность наступления стабильной ремиссии у пациентов, получавших в качестве дополнительного препарата к стандартной терапии, выше. Наступление благоприятного исхода заболевания (установление стабильной ремиссии) более вероятно у пациентов, получавших раствор циклоферона, в сравнении

с галавитом ($RR_{1,2} = 1,2$) и деринатом ($RR_{1,3} = 1,06$), тогда как у больных контрольной группы величина относительного риска была максимальной ($RR_{1,4} = 1,74$).

Применение циклоферона у наркопотребителей на фоне вирусного гепатита является препаратом выбора. Его использование, в случае употребления больными опиатов, целесообразно во временном интервале от 12 до 24 часов после их приема.

Установлена эффективность метаболического цитопротектора ремаксолола при вирусных и алкогольных поражениях печени за счет не только гепатопротекторного, но и антиоксидантного и антихолестатического эффектов. Нормализация ЛДГ, указывая на переключение анаэробных процессов на аэробные, улучшает энергетический баланс гепатоцитов. Препарат снижает риск неблагоприятных исходов терапии, оправдывая финансовые затраты на лечение.

При оптимизации противовирусной терапии с целью повышения общей эффективности лечения необходимо ориентироваться не только на влияние компонентов лечения на процессы персистенции вируса (наличие вируса в крови, интенсивность его репликации в печеночной ткани и в периферической крови), но и на возможность изменения метаболических процессов с помощью адекватных средств коррекции.

При остром отравлении этанолом ремаксол сокращал длительность токсической энцефалопатии, минимизировал развитие алкогольного делирия частоту развития легочных осложнений.

В терапии лекарственной гепатотоксичности у больных туберкулезом органов дыхания ремаксол способствовал снижению проявления цитолитического и холестатического синдромов.

Таким образом, цитопротекторная терапия метаболическими лекарственными средствами на основе янтарной кислоты (ремаксол, цитофлавин) должна рассматриваться как обязательный компонент комплексного лечения больных с поражением печени инфекционного и неинфекционного генеза.

Список литературы

1. Медведева И.В. Хронические диффузные заболевания печени // Рациональное ведение и лечение больных с патологией органов пищеварения. – Тюмень, 2001.
2. Современный взгляд на вирусные гепатиты / В.В. Малеев, Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов; под ред. А.В. Шаброва. – М., 2010.
3. Козлов В.К., Стельмах В.В., Радченко В.Г. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения. – СПб., 2009.
4. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными иницирующими агентами / Д.С. Суханов,

А.Ю. Петров, М.Г. Романцов и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 159–168.

5. Применение субстратов энергетического обмена при хроническом поражении печени для коррекции метаболических нарушений (экспериментально-клинические исследования) / М.Г. Романцов, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров и др. // Фундаментальные исследования. – 2011. – №3. – С. 131–141.

6. Совершенствование патогенетической терапии хронического гепатита С / А.А. Шульдяков, В.Н. Речник, Л.А. Соболева и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – №3. – С. 18–21.

7. Киселев О.И. Ершов Ф.И. Интерферон гамма: новый цитокин в клинической практике. – М., 2007.

8. Иммунопатогенетические аспекты назначения иммунотропных препаратов при HCV-инфекции / А.Н. Наровлянский, Н.В. Кремень, М.Г. Романцов, М.В. Мезенцева // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – №3 (28). – С. 160–164.

9. Наследникова И.О. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели // Клиническая медицина. – 2005. – №9. – С. 40–44.

10. Носик Н.Н. Интерфероны и противовирусный иммунитет. Интерферону 50 лет: материалы юбилейной конференции. – М., 2007.

11. Романцов М.Г., Сологуб Т.В., Кремень Н.В. Роль цитокинов в противовирусном иммунитете при хроническом вирусном гепатите С // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №4. – С. 207–215.

12. Тихомирова И.В., Железникова Г.Ф., Горячева Л.Г. Цитокины Th1 и Th2 при вирусных гепатитах В и С у подростков // Цитокины и воспаление. – 2002. – №2. – С. 132–136.

13. Muller U., Steinhoff U, Reis L.F., Hemmi S. Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. Science. – 1994. – №264. – P. 1918–1921.

14. Presti R.M. Popkin D.L., Connie M. Novel cell type-specific antiviral mechanism of interferon gamma action in macrophages // J. Exp. Med. – 2001. – №123, 4. – P. 483–496.

15. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons // Clinical Microbiology review. – 2001. – Vol. 123, №1. – P. 209–216.

16. Радченко В.Г., Стельмах В.В., Коваленко А.Л. Терапия хронического вирусного гепатита С сочетанием рекомбинантного интерферона-α2b и индуктора интерферонов – циклоферона // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2002. – №1–2. – С. 123–128.

17. Иммуномодуляторы в «золотом стандарте» терапии хронического вирусного гепатита С // М.Г. Романцов, С.Н. Коваленко, Т.В. Сологуб, О.В. Аникина // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – №5–6. – С. 18–22.

18. Малеев В.В. Сологуб Т.В., Наровлянский А.Н. Хронический гепатит С: возможности и перспективы противовирусной терапии // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2008. – №3 (28). – С. 37–41.

19. Balfor L., Cooper C., Kowa J. Depression and cigarette smoking independently relate to reduced health-related quality of life among living hepatitis C // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 2, №2. – P. 520–528.

20. Castera L., Constant A., Bernard P.H. Psychological in pact of chronic hepatitis C: comprassion with other stressful live events // World J. Gastroent. – 2006. – Vol. 12, № 10. – P. 545–550.

21. Dan A.A. Martin I., Crone C. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatic C // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, № 3. – P. 491–498.

22. Dan A.A., Crone C., Wise T.N. Anger experiences among hepatitis C patient: relationship to depressive symptoms

- and health-related quality of life // *Psychosomatics*. – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 223–229.
23. Danoff A., Khan O., Wan D. Sexual dysfunction in highly prevalent men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – №101. – P. 1235–1243.
24. Кремень Н.В., Сологуб Т.В., Романцов М.Г. Индивидуальная чувствительность к препаратам интерферона для повышения эффективности терапии больных хроническим гепатитом С. Инфекции в практике клинициста // *Антибактериальная и противовирусная терапия на догоспитальном и госпитальном этапах: материалы научной конференции*. – Харьков, 2007. – С. 80–83.
25. Biron Ch. Gazzinelli R. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome // *Current Opinion in Immunology*. – 1995. – №7. – P. 485–496.
26. Larrey D., Couzigou P., Denis J. Chronic hepatitis C: management side effects of treatment // *Gastro. Clin. Biol.* – 2007. – Vol. 31, №3. – P. 420–428.
27. Manns M., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut*. – 2006. – Vol. 55, № 9. – P. 1350–1359.
28. Серпик В.Г. Теоретические основы биostatистики при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. – 2009. – №2. – С. 9–14.
29. Chap T. Le. *Introductory Biostatistics*. – New Jersey, 2003.
30. Сологуб Т.В. Эффективность иммуномодуляторов в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов // *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях*. – М., 2007.
31. Семеняко Н.А. Клинико-морфологическая и иммуносерологическая характеристика малосимптомных форм HCV-инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009.
32. Кремень Н.В., Агаева С.Г., Александрова Л.Н. Качество жизни и психологические особенности больных с хроническим поражением печени // *Фармакотерапевтический альманах*. – 2009. – №3. – С. 69–76.
33. Коваленко С.Н. Качество жизни и психологические особенности больных хроническими инфекционными заболеваниями // *Качество жизни больных инфекционного стационара* / под ред. М.Г. Романцова. – СПб., 2010.
34. Бондаренко А.Н. Влияние циклоферона на активность системы протеолиза у больных вирусными гепатитами, употребляющих наркотики // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2005. – №2. – С. 37–42.
35. Бондаренко А.Н. Этиотропная терапия вирусных гепатитов у лиц, употребляющих наркотики // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. – 2006. – №4. – С. 168–174.
36. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб., 2007.
37. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена // *Регуляторы энергетического обмена: мат. симп.* – М.: Томск, 2002.
38. Козлов В.К., Стельмах В.В. Применение корректоров клеточного метаболизма и регуляторов энергетического обмена клеток в комплексной этиопатогенетической терапии больных хроническим вирусным гепатитом С // *Медицинские новости*. – 2004. – №4. – С. 5–9.
39. Козлов В.К., Стельмах В.В. Оксидативный стресс в патогенезе дисфункции иммунной системы при инфекционной патологии // *Модификаторы энергетического обмена клеток как средства патогенетической иммуноориентированной терапии: материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням*. – Беларусь, Витебск 2008. – С. 106–109.
40. Кожока Т.Г. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки. – М., 2007.
41. Романцов М.Г. *Ремаксол. Раствор для инфузий*. – СПб., 2011.
42. Влияние сукцинатсодержащих препаратов на процессы репаративной регенерации печени в эксперименте / Д.С. Суханов, Т.И. Виноградова, Н.В. Заболотных и др. // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. – №1. – С. 56–60.
43. Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксоло, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами / Д.С. Суханов, Н.В. Виноградова, Н.В. Заболотных и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2011. – №56, 1–2. – С. 12–16.
44. Риск неблагоприятных исходов при фармакоэкономическом анализе и оценка безопасности ремаксоло в терапии хронических вирусных поражений печени / Т.В. Сологуб, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2010. – №1. – С. 61–64.
45. Гепатопротективная активность ремаксоло при хронических поражениях печени / Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева, Д.С. Суханов и др. // *Клиническая медицина*. – 2010. – №1. – С. 62–66.
46. Патогенетически обоснованная, с оценкой качества жизни, расчетом риска исхода заболевания терапия больных вирусным гепатитом С (клинический обзор) / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева и др. // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – Т. 55, №3–4. – С. 45–55.
47. Bhogal R.H., Curbishley S.M., Weston C.J. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation // *Liver Transpl.* – 2010. – №16. – P. 1303–1313.
48. Suen D.F., Norris K.L., Youle R.J. Mitochondrial dynamics and apoptosis // *Genes.Dev.* – 2008. – №22(12). – P. 1577–1590
49. Особенности фармакологической коррекции токсической гепатопатии при тяжелых формах острых отравлений алкоголем на фоне длительного злоупотребления (заповей) / В.В. Шилов, С.Н. Васильев, И.А. Шикалова, Б.В. Батоцыренов. – РМЖ. – №18(18). – С. 1141–1144.
50. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами / Д.С. Суханов, А.К. Иванов, М.Г. Романцов, А.Л. Коваленко // *Российский медицинский журнал*. – 2009. – №6. – С. 22–25.

Рецензент –

Горячева Л.Г., д.м.н., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.

УДК: 616.14–006.6–008.9–036.838

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрищенко Ю.А.***ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону, e-mail: julya.andryushenko@yandex.ru*

Проведен анализ изменений половых и тропных гормонов, углеводных и липидных нарушений у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе у 127 больных. Доказано, что гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение гонадотропных гормонов, прогестерона и гиперэстрогения являются патогенетическими факторами развития полипов эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе.

Ключевые слова: полип эндометрия, инсулинорезистентность, ожирение, постменопауза**HORMONAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL POLYPS AND ADIPOSITY IN POSTMENOPAUSAL PERIOD****Rymashevsky A.N., Vorobiev S.V., Andryushchenko Y.A.***The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: julya.andryushenko@yandex.ru*

Analysed the relationship of endometrial proliferation and resistency to insulin at 127 women with endometrial polyps in postmenopausal women with adiposity. As a result, found that proliferativ activity in endometrial tissue portion from postmenopausal women could be related to increased glucose, glycohemoglobin, insulin, indexes FIRI, HOMA-IR as well as lower index Caro. Thus, patogenetic factor in the development of endometrial polyps in postmenopausal women at resistency to insulin, a developing amid giperinsulinemi.

Keywords: endometrial polyp, adiposity, resistency to insulin, postmenopausa

В связи с увеличением числа женщин с патологией эндометрия и тенденцией населения к старению научный интерес исследователей к проблемам постменопаузального периода не снижается [5]. Внимание к данной проблеме связано с увеличением роста заболеваемости раком эндометрия во всех экономически развитых странах. Для профилактики рака тела матки большое значение имеют своевременное выявление и терапия патологических процессов в эндометрии, в том числе полипов, которые занимают ведущее место среди внутриматочной патологии у пациенток пожилого возраста [6]. С появлением эндоскопии диагностика и лечение гинекологических заболеваний получили новый стимул для развития. В настоящее время в качестве наиболее эффективного метода лечения полипов эндометрия зарекомендовали себя гистероскопические и гистерорезектоскопические внутриматочные вмешательства [1, 3]. Для обеспечения дальнейшего развития малоинвазивных хирургических методик лечения больных с внутриматочной патологией актуальным и необходимым является анализ причин развития полипов эндометрия для эффективной комбинации миниинвазивных оперативных вмешательств с системным назначением патогенетически оправданных средств [2, 4].

Цель работы: выявить изменения половых и тропных гормонов, углеводные и липидные нарушения у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения клинического городка Ростовского государственного медицинского университета, Областного онкологического диспансера г. Ростова-на-Дону.

Нами были обследованы 127 пациенток периода постменопаузы, которым на основании данных гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой матки и гистологического исследования соскобов был установлен диагноз полипов эндометрия. Железисто-фиброзные полипы наблюдали у 92 больных (72,4%); железистые полипы – у 35 (27,6%) пациенток. Фокусы атипии эндометрия в полипах отсутствовали. Возраст обследованных колебался от 48 до 72 лет, в среднем составил $60,5 \pm 1,1$ лет. Длительность постменопаузы варьировалась от 1 года до 24 лет.

На первом этапе исследования происходило формирование клинической и контрольной групп пациенток. Критериями включения пациентов в исследование являлись: постменопауза; железистые и железисто-фиброзные полипы эндометрия, подтвержденные гистологически; ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2); согласие пациентов на мониторинг состояния. Критериями исключения пациентов из группы обследованных были: злокачественные заболевания эндометрия и шейки матки; опухоли яичников; очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени и почек. В контрольную группу женщин объединили 30 соматически здоровых пациенток в постменопаузе без патологии эндометрия. На втором этапе работы проводили исследование исходного гинекологического статуса, особенностей углеводного и липидного обмена, оценку инсулинорезистентности, изучение взаимосвязи между инсулинорезистентностью, пролиферацией эндометрия по экспрессии маркера пролиферации Ki-67.

Эхографическое исследование органов малого таза и доплеровское исследование проводилось с использованием ультразвукового прибора Acuson XP 128/10 трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. Эндоскопическое исследование осуществляли с использованием аппаратуры «KARL STORZ» (Германия). Оценивали размеры, форму полости матки, наличие ее деформации, цвет, толщину, складчатость эндометрия. Гистологическое исследование соскобов и аспиратов из полости матки осуществлялось по общепринятой методике. Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67 [7]. Использовали моноклональные антитела к Ki-67 (клон MIB-1, «ДАКО», Дания). Степень распространения иммуногистохимической метки Ki-67 оценивали по методу гистологического счета «quickscore»: $A \times B$, где A – процент позитивно окрашенных клеток путем подсчета не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения, оцененный по степеням от 1 до 5 баллов (1 = 0–20%; 2 = 21–40%; 3 = 41–60%; 4 = 61–80%; 5 = 81–100%), B – интенсивность окраски (1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – высокая). Выделяли низкий (1–5 баллов), средний (6–10), высокий (11–15) индекс метки [7].

Определение концентрации гормонов лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПЛ), эстрадиола (Е2), 17 α -оксипрогестерона (17 α -ОПГ), тестостерона (Т) проводили при заборе крови из локтевой вены утром натощак до и после лечения. Определение содержания гормонов крови осуществляли на 3–5-й день после диагностического выскабливания. Концентрацию гормонов крови в сыворотке крови определяли в сыворотке крови иммунофлюоресцентным методом с использованием иммуноферментных тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland). Определение индекса инсулинорезистентности у больных проводили по методу HOMA (homeostasis model assessment), предложенному Matthews D.R. с соавт. (1985) [8]. При этом учитывали содержание глюкозы крови натощак и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови больных. Содержание ИРИ (норма 0–17 мМЕ/мл) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем производства фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия) (прибор ИФА – ридер Anthos 2020, фирмы Labtec instruments).

Наряду с этим, инсулинорезистентность оценивали с помощью других известных математических моделей на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак с вычислением показателей: индекса Caro, Raynaud, Belfiore, индекса инсулинорезистентности натощак FIRI (fasting insulin resistance index), количественного индекса чувствительности к инсулину QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index). Кроме того, у больных проводили стандартные исследования: содержание глюкозы плазмы крови натощак и постпрандиально, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания.

Наличие и степень ожирения у больных оценивали по индексу массы тела (ИМТ). Для определения типа ожирения у больных измеряли окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Центральный (абдоминальный) тип ожирения у пациенток выявляли при

ИМТ > 30 кг/м² или объеме талии более 80 см, отношении ОТ/ОБ более 0,8.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе у женщин без патологии эндометрия в постменопаузе при трансвагинальном сканировании толщина эндометрия колебалась от 1 до 2 мм, в среднем составив $1,6 \pm 0,1$ мм. В клинической группе ведущим эхографическим критерием полипов эндометрия считали обнаружение внутри расширенной полости матки образования округлой или овальной формы с повышенным волновым импедансом. Правильность ультразвуковой диагностики в последующем была подтверждена при гистероскопии. При гистероскопии полипы овоидной или продолговатой формы были обнаружены в 95 (74,8%) наблюдениях. Пристеночные одиночные полипы на широком основании обнаружили у 26 (20,5%) больных, а множественные полипы (до 4 образований) у 6 (4,7%) пациенток. Как правило, они имели ровную гладкую поверхность и бледно-розовую окраску, в отдельных наблюдениях имелось кистозное расширение желез в структуре полипа, небольшие кисточки просвечивали сквозь полипа. Размеры полипов варьировались от 4 до 25 мм. Полипы были локализованы либо в устьях маточных труб – листовидной или овоидной формы, либо в верхней, реже в средней трети полости матки – здесь наблюдались и пристеночные полипы.

У больных клинической группы толщина М-эха была достоверно выше по сравнению с аналогичными результатами контрольной группы в 2–2,5 раза и колебалась от 4 до 10 мм, в среднем составив $6,4 \pm 0,2$ мм. При этом минимальный размер полипа был 4 мм, а максимальный – 25 мм. В среднем размеры полипов были $7,7 \pm 0,5$ мм.

При иммуногистохимическом исследовании в ткани полипа и окололежащем участке стромы эндометрия определяли экспрессию маркера пролиферации Ki-67. В клинической группе средние значения экспрессии Ki-67 и диапазон колебания приходились в основном на средний уровень пролиферативной активности матки (табл. 1). Экспрессия Ki-67 в полипах, пролиферативная активность окружающего эндометрия была достоверно выше по сравнению с контрольными значениями. Итак, в клинической группе имелся повышенный характер пролиферативной активности как

в самом полипе, так и в окружающем его эндометрии. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения в ткани полипа синхронизированы с изменениями в

окружающем эндометрии и соответственно образование полипа не является автономным процессом, не зависящим от состояния окружающего эндометрия.

Таблица 1

Экспрессия Ki-67 в полипах и эндометрии у больных клинической и контрольной групп

Группа	Экспрессия Ki-67 в полипах или железах эндометрия, баллы			Экспрессия Ki-67 в строме эндометрия, баллы		
	Min	Max	$M \pm m$	Min	Max	$M \pm m$
Клиническая, $n = 127$	9	12	$10,5 \pm 0,4$	5	7	$6,2 \pm 0,3$
Контрольная, $n = 30$	8	9	$8,8 \pm 0,5$	4	6	$4,7 \pm 0,4$
p			$p < 0,05$			$p < 0,05$

Содержание гонадотропных и половых гормонов крови у больных клинической

группы и в контрольной группе представлено в табл. 2.

Таблица 2

Содержание гонадотропных и половых гормонов крови у больных клинической и в контрольной групп

Показатель	Клиническая группа, $n = 127$	Контрольная группа, $n = 30$	p
ЛГ, МЕ/л	$51,5 \pm 2,3$	$43,5 \pm 2,2$	$p > 0,05$
ФСГ, МЕ/л	$18,8 \pm 1,7$	$64,3 \pm 2,4$	$p < 0,001$
ПЛ, мМЕ/л	$462,2 \pm 11,1$	$394,1 \pm 9,8$	$p < 0,05$
Е2, пг/мл	$28,8 \pm 1,2$	$15,8 \pm 1,8$	$p < 0,001$
17 α -ОПГ, пг/мл	$131,5 \pm 1,6$	$285,4 \pm 1,6$	$p < 0,001$
Т, нг/мл	$9,65 \pm 1,0$	$5,41 \pm 0,2$	$p < 0,001$

У больных с полипами эндометрия секреция ЛГ существенно не менялась, достоверных отличий по сравнению с контрольной группой обнаружено не было. При этом концентрация ФСГ в крови достоверно снижалась на 70,8% ($p < 0,001$). Многие авторы [2, 5] придают значение в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии не абсолютному содержанию ЛГ и ФСГ, а их соотношению. У больных с полипами эндометрия было выявлено достоверное повышение соотношения уровня ЛГ к ФСГ. Пролактин в клинических группах по сравнению с контрольной группой был умеренно повышен. При этом различие было статистически значимым. У пациенток клинической группы по сравнению с контрольной группой имело место повышение эстрадиола на 82,3% ($p < 0,001$). При этом уровень прогестерона был достоверно снижен. Отношение эстрадиол/прогестерон у пациенток с полипами эндометрия в несколько раз было выше в отличие от контрольной группы, что свидетельствовало об относительной гиперэстрогении при пролиферативных процессах эндометрия. У больных с полипами эндометрия уровень тестостерона был повышен на 78,4% ($p < 0,001$). Таким образом, у больных с полипами эндометрия наблюдалось снижение ФСГ, ги-

перэстрогения, повышение тестостерона и пролактина крови.

У пациенток клинической группы глюкоза крови натощак ($6,7 \pm 0,3$ ммоль/л) и постпрандиально ($10,2 \pm 0,2$ ммоль/л) была выше как нормального уровня, так и среднего показателя в контрольной группе ($4,2 \pm 0,2$ ммоль/л и $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно). Содержание гликированного гемоглобина у пациенток с полипами эндометрия ($6,4 \pm 0,2\%$) колебалось в диапазоне от 6,0% до 7,0%, что соответствовало компенсации углеводного обмена ($< 7,0\%$). Поскольку гликированный гемоглобин находился в пределах компенсации, то повышение тощаковой и постпрандиальной глюкозы не носило стабильного характера. Повышение инсулина крови у больных с полипозом эндометрия было трехкратным ($13,8 \pm 0,5$ мкЕД/мл) по сравнению с контрольной группой ($4,37 \pm 0,2$ мкЕД/мл). Несмотря на усиление секреции инсулина, глюкоза крови у больных клинических групп была повышенной, что свидетельствовало о затруднении утилизации глюкозы тканями и об инсулинорезистентности. Значения индексов инсулинорезистентности у больных клинической группы и в контрольной группе представлены в табл. 3.

Таблица 3

Значения индексов инсулинорезистентности у больных клинической и контрольной групп

Показатель	Клиническая группа, n = 127	Контрольная группа, n = 30	p
Индекс Caro	0,49 ± 0,09	1,09 ± 0,16	p < 0,05
Индекс Raynaud	3,34 ± 0,21	8,83 ± 0,73	p < 0,05
Индекс Belfiore	0,029 ± 0,002	0,086 ± 0,004	p < 0,05
FIRI	3,99 ± 0,48	1,79 ± 1,83	p < 0,05
QUICKI	0,33 ± 0,004	0,371 ± 0,009	p < 0,05
НОМА-IR	4,11 ± 0,1	1,99 ± 2,03	p < 0,05

Все рассчитанные индексы инсулинорезистентности у больных с полипозом эндометрия относительно аналогичных значений в контрольной группе были повышенными, что подтверждало предположение о наличии у пациенток инсулинорезистентности.

Наличие ожирения и его тип определяли по индексу массы тела, окружности талии, бедер и их соотношению. У всех больных ИМТ был более 30 кг/м², то есть соответствовал ожирению. В среднем ИМТ в клинической группе составил 38,2 ± 1,7 кг/м². Более половины пациентов в клинической группе имели 2-ю степень ожирения. Окружность талии у пациентов всех групп имела значительную величину, превышающую во многих случаях окружность бедер, что привело к высоким значениям отношения ОТ/ОБ и свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения. Абдоминальный тип ожирения был установлен в 90,3% в

клинической группе. На стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена: повышение общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП. Повышение содержания основной транспортной единицы холестерина – ЛПНП в основном обусловило повышенные значения индексов атерогенности. У обследованных больных было отмечено выраженное повышение триглицеридов в крови, связанное, очевидно, с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину у пациенток в постменопаузе с ожирением, что в значительной степени определяет метаболизм этих липидов в организме.

Для изучения особенностей патогенеза полипоза эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе была проведена оценка взаимосвязей между инсулинорезистентностью и пролиферацией эндометрия (табл. 4).

Таблица 4

Корреляция пролиферативной активности в ткани полипа и окружающем эндометрии в клинической группе и в эндометрии в контрольной группе с показателями углеводного обмена, выраженностью инсулинорезистентности

Показатель	Коэффициент корреляции с индексом экспрессии Ki-67		
	клиническая гр., ткань полипа	клиническая гр., окружающий эндометрий	контрольная гр., эндометрий
Глюкоза натощак	0,41*	0,17	0,11
Постпрандальная глюкоза	0,23	0,15	0,13
HbA1c	0,37*	0,17	0,17
ИРИ	0,52*	0,37*	0,15
Индекс Caro	-0,35*	-0,26	-0,12
Индекс Raynaud	-0,39	-0,24	-0,09
Индекс Belfiore	-0,24	-0,18	-0,08
FIRI	0,56*	0,42*	0,14
QUICKI	-0,27	-0,16	-0,15
НОМА-IR	0,61*	0,31*	0,22
ЛГ	0,13	0,21	0,19
ФСГ	-0,56*	-0,32*	-0,32*
ПЛ	0,24	0,13	0,13
E2	0,45*	0,44*	0,35*
17α-ОПГ	-0,38*	-0,25	-0,23
T	0,38	0,27	0,18

Примечание: * – достоверность корреляционной связи при p < 0,05.

В результате корреляционного анализа было установлено, что пролиферативная активность в ткани полипа эндометрия у женщин в постменопаузе была связана с повышением глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина крови, эстрадиола, индексов FIRI, НОМА-IR, а также со снижением индекса Саго, ФСГ и прогестерона. Наиболее тесная связь была установлена с индексами инсулинорезистентности FIRI и НОМА-IR, инсулином крови, уровнями эстрадиола и ФСГ.

С пролиферативной активностью окружающего эндометрия достоверно было связано меньшее количество факторов – инсулин крови, индексы инсулинорезистентности FIRI и НОМА-IR, уровень ФСГ и эстрадиола крови. Причем сила связи между перечисленными факторами и пролиферативной активностью эндометрия у больных клинической группы в основном была умеренной и имела более низкие значения.

У больных контрольной группы корреляционная связь между пролиферативной активностью эндометрия с показателями углеводного обмена, гормонами крови, выраженностью инсулинорезистентности была слабой и недостоверной. Достоверная связь с пролиферативной активностью эндометрия была обнаружена только для двух гормонов – ФСГ и эстрадиола.

Следовательно, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение гонадотропных гормонов, прогестерона и гиперэстрогения были факторами, которые повышали способность эндометрия к пролиферации при полипах.

Таким образом, изучение состояния эндометрия и метаболического статуса женщин с полипозом эндометрия и ожирением в постменопаузе позволило доказать, что участие в патогенезе гинекологического заболевания принимают наряду с известными факторами, как половые и гонадотропные гормоны, еще и гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью. Причем более тесно связь с пролиферацией эндометрия отражали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и FIRI. Достоверные связи между пролиферацией ткани полипа у пациенток были обнаружены со снижением прогестерона и ФСГ, что, вероятно, связано с попыткой организма остановить пролиферацию клеток эндометрия. Зависимость окружающего полип эндометрия от инсулина крови, инсулинорезистентности, половых и тропных гормонов свидетельствует о целесообразности, наряду с удалением полипа,

системного воздействия на организм с помощью гормональных и корригирующих углеводный обмен лекарственных препаратов.

Вывод

Патогенетическими факторами развития полипов эндометрия у женщин в постменопаузе являются снижение ФСГ, гиперэстрогения, инсулинорезистентность, развивающаяся на фоне гиперинсулинемии, способствующая повышению пролиферативной активности эндометрия за счет активации ростовых факторов.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике. // Акушерство и гинекология. – 2006. – С. 11–17.
2. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т.41, №5. – С. 71–77.
3. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова, О.М. Коган // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 37–42.
4. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010. – 228 с.
5. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – 48 с.
6. Онкологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе и постменопаузе, оптимизация методов диагностики и лечения / И.С. Лунева, Т.С. Иванова, Н.С. Пономарева, М.С. Гололобова // Мать и дитя: материалы 8-го Всерос. науч. форума. – М., 2006. – С. 444–445.
7. Рыков В.А. Морфология полипов эндометрия (формы и прогноз). Медицина на рубеже веков. – Новокузнецк 1999. – С. 129–131.
8. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.

Рецензенты:

Пакус И.О., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Областная больница №2», г. Ростов-на-Дону;

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ», г. Ростов-на-Дону;

Омельченко В.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической физики ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 01.06.2011.

УДК 616.31:614.253-07(045)

**ДИНАМИКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «ВРАЧ-ПАЦИЕНТ»
НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ПРИЕМЕ С УЧЕТОМ
ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДЕОНТОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА**

Савина Е.А., Булкина Н.В., Олевская О.А.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», Саратов, e-mail: funttik87@mail.ru

Целью проведенного исследования явилось изучение динамики взаимоотношений в системе «врач-пациент» на стоматологическом приеме с учетом применения разработанных нами рекомендаций для дифференцированного деонтологического подхода к пациентам с учетом характерологических особенностей личности. Для этого применяли опросник Леонгарда, клиническую беседу и разработанный нами «Опросник определения уровня стоматофобии». Правильный деонтологический подход с использованием разработанных нами рекомендаций облегчает понимание врачом-стоматологом алгоритмов поведения пациента, способствует улучшению межличностного взаимодействия в системе «врач-пациент» и снижению уровня стоматофобии.

Ключевые слова: поведение врача-стоматолога, стоматологическая помощь, лечебно-профилактические мероприятия, клиническая беседа, стоматофобия, опросник

**DYNAMICS OF BEHAVIOUR IN SYSTEM «DOCTOR-PATIENT»
DURING DENTAL EXAMINATION AND TREATMENT WITH INDIVIDUAL
DEONTOLOGY APPROACH**

Savina E.A., Bulkina N.V., Olevskaya O.A.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: funttik87@mail.ru

The purpose of the conducted research is studying of dynamics of mutual relations in system «doctor-patient» on stomatologic practic taking into account application of the recommendations developed by us for differentiated deontologikal the approach to patients taking into account characterologic features of the person. For this purpose applied a questionnaire of Leongarda, clinical conversation and developed by us «the Questionnaire of definition of level dentophobias». Correct deontological the approach with use of the recommendations developed by us facilitates understanding the doctor-stomatologist of algorithms of behavior of the patient, «doctor-patient» and to level decrease dentiphobia promotes improvement of interpersonal interaction in system.

Keywords: behavior of the doctor-stomatologist, stomatologic help, treatment-and-prophylactic actions, clinical conversation, dentophobia, questionnaire

По данным С.А. Рабиновича (2000), амбулаторные стоматологические вмешательства у 99,5% пациентов сопровождаются болевыми реакциями разной степени выраженности. Пережитые болевые ощущения во время стоматологического лечения или ожидания их – причина эмоционального напряжения на приеме у врача-стоматолога [2]. Наличие стоматофобии приводит к систематическому необращению за стоматологической помощью, несвоевременному обращению за стоматологической помощью, невыполнению рекомендаций врача дома и незавершению начатого лечения.

Данная ситуация прямо или косвенно ухудшает качество жизни. В связи с этим целью исследования является изучение динамики взаимоотношений в системе «врач-пациент» на стоматологическом приеме при применении разработанных нами рекомендаций для дифференцированного деонтологического подхода к пациентам с учетом характерологических особенностей личности.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось методами анкетирования, клинической беседы и клинического осмотра. Ан-

кетирование проводилось при помощи разработанного нами опросника, характерологические особенности пациента определяли во время клинической беседы «врач-пациент». Акцентуации характера определяли с помощью опросника Леонгарда в модификации Шмишека [3, 4]. Для определения уровня стоматофобии применяли разработанный нами «Опросник определения уровня стоматофобии» (удостоверение на рационализаторское предложение № 2839, «Способ оценки стоматофобии», разделенный на 2 части. Часть «А» состоит из 6 вопросов, выявляющих уровень тревоги перед конкретными стоматологическими процедурами. Часть «В» состоит из 6 вопросов, выявляющих уровень тревоги во время лечения пациента. Заполнение опросника занимает 2–3 минуты. Интерпретация результатов производится в баллах. Динамику процесса можно наблюдать по изменению среднего балла, как в каждом блоке отдельно, так и по среднему баллу при ответе на каждый вопрос.

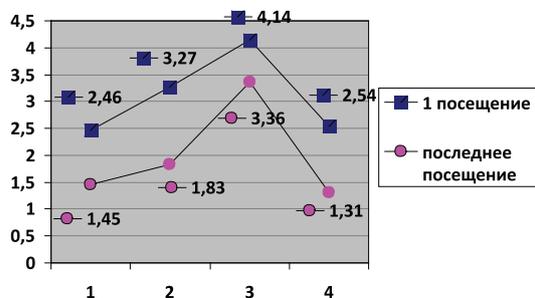
Статистическая обработка производилась с помощью программ STATISTIKA 6.0, SPSS for Windows. Достоверность результатов оценивалась статистически, определялся коэффициент корреляции Пирсона.

Анкетировали и проводили объективное обследование 137 человек: 59 мужчин и 78 женщин, в возрасте от 18 до 21 года (средний возраст 18,5 ± 0,14лет). 62,16% опрошенных родились и проживают в городе Саратове и Саратовской области; 37,84% приехали на учебу из других регионов и проживают в течение в среднем двух лет в городе Саратове.

Результаты исследования и их обсуждения

Для определения первоначального уровня стоматофобии по разработанному нами опроснику анкетирование проводили в первое посещение. Анализ анкет показал: у большинства респондентов перед стоматологическим приемом и во время него отмечается нарастание беспокойства, которое было предложено пациентам оценить по десятибалльной шкале. Так, если пациент планирует посетить стоматолога завтра, – уровень беспокойства варьируется в зависимости от цели посещения: с целью профилактического осмотра – $1,27 \pm 0,1$ балла, перед отбеливанием, либо профессиональной гигиеной полости рта – $1,78 \pm 0,25$ балла, с целью лечения – $2,05 \pm 0,25$ балла. Максимальный уровень беспокойства отмечается у пациентов перед удалением зубов – $4,95 \pm 0,55$ баллов.

На протяжении стоматологического приема уровень беспокойства тоже изменяется: при ожидании приема – $2,46 \pm 0,34$ балла; сидя в кресле у врача-стоматолога – $3,27 \pm 0,41$ балла и достигает максимального уровня непосредственно перед проведением анестезии – $4,14 \pm 0,49$ балла, далее отмечается снижение уровня беспокойства до $2,54 \pm 0,34$ баллов после проведения анестезии во время лечения (рисунок).



Изменение уровня беспокойства во время стоматологического приема (по данным анкетирования разработанного нами опросника в первое и последнее посещение). По оси ординат приведены средние значения по данным анкетирования разработанного нами опросника (значение среднее выражено в баллах). На оси абсцисс отмечен:

- 1 – средний уровень беспокойства при ожидании приема ко врачу-стоматологу;
- 2 – сидя в кресле у врача-стоматолога;
- 3 – непосредственно перед проведением анестезии;
- 4 – после проведения анестезии во время лечения

Таким образом, для улучшения оказания стоматологической помощи и профилактики стоматофобии необходимо изу-

чить и правильно оценивать особенности психологического статуса пациента с целью выработки индивидуального подхода и определения последующей тактики проведения лечебно-профилактических мероприятий. Одним из параметров для оценки психологического статуса служат акцентуации характера, для определения которых применяется опросник Леонгарда (1976 г.) (в модификации Шмишека).

Анализ анкет показал: у 46% опрошенных наблюдалась гипертимная акцентуация характера. Эффективно-экзальтированная акцентуация встречалась в 19% случаев; циклотимная – 16%; эмотивная – 13,1%; застревающая – 13,1%; демонстративная – 10,9%; педантичная – 5,1%; дистимическая – 4,4%; тревожно-боязливая – 3,6%; возбудимая – 2,9%.

Общее врачебное впечатление складывалось в процессе клинической беседы (душевный статус пациента, привычки, склонности, радости, трудности, привязанности). В процессе беседы наблюдали за манерой общения пациента, его поведением с окружающими, оценивали характер жалоб. На основании результатов тестирования опросником Леонгарда и данных клинической беседы пациента относили к той или иной группе лиц с акцентуированными чертами характера.

При проведении углубленного клинико-психологического исследования (опросник Леонгарда, клиническая беседа) выявлены характерологические особенности пациентов, что позволило выработать рекомендации, которые способствуют улучшению взаимодействия в системе «врач – пациент».

Для всех групп пациентов квалификация врача, посещение им выставок, конгрессов, семинаров; к таким врачам они относятся с большим доверием. Рекомендуется наглядное подтверждение (грамоты, сертификаты, дипломы, ученая степень). В разговоре лучше использовать простые, последовательные, логично связанные предложения; давать четкие объяснения, не отвлекаясь на посторонние темы. Необходимо акцентировать внимание пациентов на инновационных технологиях, последних тенденциях, чем-либо особенным в лечении или выделить какую-либо особенность данного конкретного пациента. Рекомендуются наглядные пособия, где будут продемонстрированы исходные и конечные результаты лечения их заболевания различными методами лечения (например, презентация в кабинете); это помогает определиться пациентам при выборе лечения. Опишите, как именно в лучшую сторону изменится внешний вид пациента после проведенно-

го вами лечения. Настраивайте пациента на положительный результат. Рекомендации на дом желательно выдавать в виде брошюр с точным изложением рекомендаций, наглядными примерами действий.

Для пациентов с *гипертимной, эффективно-экзальтированной и демонстративной* акцентуацией характера значимо любое проявление внимания врача, будь то рекомендации, выданные на ярких красивых буклетах или зубная щетка в подарок.

Пациентам с *гипертимной* акцентуацией характера следует объяснять обоснованность применения дорогостоящих методов лечения, средств гигиены полости рта. С ними позволительно отклоняться от темы беседы и переходить на личные темы.

Пациентов с *эффективно-экзальтированной* акцентуацией следует воодушевлять во время приема; убеждать в необходимости лечения, но делать это очень мягко. Важно чувствовать, когда их настроение начинает меняться в худшую сторону. Не стоит отвлекаться в беседе на посторонние темы, это может привести к снижению настроения у пациента, что может негативно сказаться на настроении на лечение. В этой группе следует выдавать на дом рекомендации и при каждом последующем посещении спрашивать об их выполнении; пациенты такого типа могут потерять рекомендации; лучше каждый раз выдавать еще одни.

С пациентами с *циклотимной* акцентуацией также позволительно отвлекаться на посторонние темы. Если врачу надо сообщить что-либо неприятное (о ходе лечения), это надо делать максимально мягко, стараться предотвратить снижение настроения пациента: чем лучше настроен пациент, тем более в нем преобладают черты гипертимической личности, тем лучше пациент настроен на положительный результат лечения и будет лучше соблюдать рекомендации врача дома.

Вести беседу с пациентами с *эмотивной* акцентуацией характера лучше твердо, четко и доброжелательно. Не давить на пациента, он может замкнуться. Беседовать по существу вопроса, коротко, но вносить наибольшее количество информации о лечении. Стараться избегать пауз: пациент может интерпретировать их по-своему и начать стесняться. Таким пациентам врач должен помочь в выборе; обсудить все варианты. Если пациент впадает в плохое настроение, это можно легко изменить, проявив к нему участие.

Пациентам с *застравающей* акцентуацией характера врач должен демонстрировать свое согласие с точкой зрения пациента там, где это допустимо; не вступать в

открытый спор по поводу умозрительных схем лечения, предложенных пациентом. Врач должен аргументированно отстаивать свою точку зрения. Такие пациенты доверяют исключительно логично обоснованным фактам.

При общении с пациентами с *демонстративной* акцентуацией характера врач не должен быть угрюмым или сомневающимся. Он должен быть настроен на положительный результат и «заражать» своим энтузиазмом пациента. Таким пациентам необходимо внимательное и уважительное отношение к ним не только врача, но и всего окружающего медицинского персонала. Для установления контакта «врач-пациент» врач должен оказаться еще и внимательным слушателем (по возможности). При этом надо проявлять искреннюю заинтересованность и выражать, по обстоятельствам, одобрение, восхищение, сочувствие. Однако следует соблюдать дистанцию в отношениях «врач-пациент» и отведенное для приема время.

С пациентами с *педантичной* акцентуацией характера врачу следует быть пунктуальным; разъяснять все нюансы лечения (ясно, четко, точно и логично); описывать преимущества и обращать внимание на все детали, о которых спросил пациент.

Следует демонстрировать пациентам с *дистимической* акцентуацией характера свою доброжелательность и спокойствие. Допустимо только мягкое убеждение пациента.

Следует минимизировать контакт пациентов с *тревожно-боязливой* акцентуацией характера с другими пациентами в клинике, чтобы избежать получения ими необъективной информации. В первое посещение не рекомендуется проводить лечение зубов или какие-либо болезненные манипуляции. Как правило, у таких пациентов имеется стоматофобия. Следует обратить внимание на имеющийся негативный опыт посещения врача стоматолога в прошлом; определить причину. Начинать прием лучше с беседы, в первое посещение можно провести профессиональную гигиену полости рта, таким образом не будет болевых ощущений, пациент получит видимый эффект и настроится на положительный результат. В состоянии тревожных сомнений, грусти таких пациентов нельзя отпускать домой. Профессионализм врача вселяет в таких пациентов уверенность в положительном исходе лечения.

Пациентов с *возбудимой* акцентуацией характера следует убеждать в необходимости лечения, но делать это очень мягко. Стараться не вступать в конфликт, не реагировать на провокации. Важно соблюдать дистанцию «врач-пациент». Постараться

максимально использовать рабочее время с учетом всех пожеланий пациента.

Дальнейшее поведение с пациентами строили, используя индивидуальный деонтологический подход, с учетом рекомендаций, выработанных на основе углубленного клинико-психологического исследования.

По окончании курса лечения у врача-стоматолога нами было проведено повторное анкетирование пациентов с использованием разработанного опросника.

Выработанные нами рекомендации с учетом характерологических особенностей пациентов способствуют снижению уровня стоматофобии, что подтверждает повторное анкетирование, проведенное в последнее посещение с помощью разработанного нами опросника: у большинства респондентов по данным анкетирования перед стоматологическим приемом и во время него также отмечается нарастание беспокойства, хотя выражено в значительно меньшей степени, чем в первое посещение: так, если бы пациент планировал посетить стоматолога завтра, – уровень беспокойства варьируется в зависимости от цели посещения: с целью профилактического осмотра – $0,53 \pm 0,1$ балла, что на 58,3% ниже, чем по данным первого анкетирования; перед отбеливанием, либо профессиональной гигиеной полости рта – $0,94 \pm 0,14$ балла, что на 47,2% ниже полученных ранее данных; с целью лечения – $1,45 \pm 0,19$ балла, что на 29,3% ниже, чем в первый раз. Максимальный уровень беспокойства также отмечается у пациентов перед удалением зубов – $3,96 \pm 0,46$ баллов, что ниже данных, полученных при первом анкетировании на 20%.

Прослеживается динамика изменения уровня беспокойства во время стоматологического приема: отмечается постепенное нарастание уровня беспокойства, который снижается после проведения анестезии. На протяжении стоматологического приема уровень беспокойства тоже изменяется: при ожидании приема – $1,45 \pm 0,23$ балла; что на 41,1% ниже данных первого анкетирования; сидя в кресле у врача-стоматолога – $1,83 \pm 0,36$ балла, что 44% ниже, чем при первом анкетировании. Максимального уровня беспокойство, как и при предыдущем анкетировании, достигает непосредственно перед проведением анестезии – $3,36 \pm 0,35$ балла, что на 18,84% ниже, чем при первом анкетировании. Далее также

отмечается снижение уровня беспокойства до $1,31 \pm 0,25$ баллов после проведения анестезии во время лечения, что на 48,4% ниже показателей, полученных при первом анкетировании (см. рисунок).

Полученные нами данные подтверждают снижение уровня тревоги у пациентов, что подтверждает правильность выработанного нами к каждому пациенту индивидуального деонтологического подхода, способствующего улучшению взаимодействия в системе «врач – пациент». По имеющимся данным, позитивные взаимоотношения на стоматологическом приеме, делают процесс лечения менее трудоемким для врача, что снижает уровень профессионального стресса у врача-стоматолога [1].

Заключение

Обобщая результаты проведенного исследования, можно заключить, что правильный деонтологический подход с использованием разработанных нами рекомендаций облегчит понимание врачом-стоматологом алгоритмов поведения пациента и способствует улучшению межличностного взаимодействия в системе «врач-пациент», что подтверждают данные повторного анкетирования пациентов разработанного нами опросника.

Список литературы

1. Пуйда С.И. Формирование взаимоотношений врача и пациента на стоматологическом терапевтическом приеме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.
2. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии / С.А. Рабинович. – М., 2000. – 144 с.
3. Leonhard K. Akzentuierte Personallichkeiten. – Berlin, 1976. – 328 s.
4. Schmishek H. Fragebogen zur Ermittlung akzentuierter Personallichkeiten // Psychiat. Neurol. Med. Psychol. – 1970. – № 10. – P. 378.

Рецензенты:

Цепов Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ», г. Смоленск;

Михальченко В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 31.05.2011.

УДК 616.24-092.12-002-053.89-085

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Садова Н.Г., Рассказова В.Н., Джевага А.В., Рассказова М.Е.

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток,
e-mail: vgm@mail.ru*

Проведено изучение качества жизни у больных острой внебольничной пневмонией, а также у репрезентативно выбранной среди жителей г. Владивостока контрольной группы здоровых одного половозрастного состава с использованием методики исследования качества жизни (International Society for Quality of Life Research -ISOQOL), которая прошла научную экспертизу и является общепризнанной. Рассчитаны показатели характера и выраженности влияния заболевания на физический, психологический и социальный статус больного.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, качество жизни, социальный, психологический и физический статус больного

ESPECIALLY FOR THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-HOSPITAL PNEUMONIA

Sadova N.G., Rasskazova V.N., Dzhevaga A.V., Rasskazova M.E.

*State Educational Institution Of Higher Professional Education Vladivostok State Medical University,
Vladivostok, e-mail: vgm@mail.ru*

A study of quality of life in patients with non-hospital pneumonia, as well as representative chosen among the inhabitants of Vladivostok control group of healthy one demographic composition methodology studies quality of life (International Society for Quality of Life Research-ISOQOL) held a scientific examination and is widely recognized. Calculated the nature and extent of impact of disease on physical, psychological and social status of the patient.

Keywords: non-hospital pneumonia, quality of life, social, psychological and physical status of the patient

В течение последнего десятилетия возрос интерес к изучению качества жизни (КЖ) как нового интегрального показателя, описывающего наиболее важные функции человека и позволяющего дать глубокий многоплановый анализ изменения этих функций при развитии болезни и их восстановлению на фоне лечения.

Подходы к изучению качества жизни при различных заболеваниях имеют необходимые временные оценочные интервалы: **ближайшие и долгосрочные показатели** качества жизни. Анализ ближайших параметров в основном базируется на **субъективных ощущениях** пациента. В этой категории рассматриваются симптомы заболевания, жалобы, временная утрата трудоспособности, которые определяют краткосрочное снижение качества жизни. Оценка долгосрочных показателей зависит от **выживаемости пациентов и частоты необходимых госпитализаций**. При этом анализируются симптомы и жалобы, влияющие на отдаленный прогноз заболевания (скорость прогрессирования процесса, стойкая утрата трудоспособности, уменьшение продолжительности жизни, потеря социальной активности, зависимость от лекарств или постоянного медицинского контроля и др.) [8].

Для оценки КЖ в клинических и популяционных исследованиях целесообразно

выделять **3 основных компонента**, характеризующих медицинские аспекты качества жизни:

1. **Функциональные способности** – это возможность осуществлять повседневную деятельность, социальную, интеллектуальную, эмоциональную функции, достигать экономической обеспеченности;

2. **Восприятие** – это взгляды и суждения человека о ценностях указанных выше компонентов, восприятие общего состояния здоровья, уровня благополучия, удовлетворенности жизнью;

3. **Симптомы и их последствия** — они являются следствием основного или сопутствующих заболеваний, снижаются или исчезают в результате вмешательства, могут появляться из-за побочного действия лекарств или прогрессирования процесса [1].

Важно понимать, что с помощью анализа КЖ оценивается не степень нарушений, а **то, как человек переносит заболевание**. Изучение КЖ может показать улучшение эмоционально-психологического, социального и физического статуса пациента, но при этом заболевание не регрессирует и даже может значительно прогрессировать. Таким образом, многие специалисты считают функциональное состояние индикатором качества жизни, однако его следует рассматривать, как способность индивидуума в данное время выполнять задание или

функцию, которые должны иметь конкретный результат [3].

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные данные и лабораторные показатели. Несмотря на то, что стандартные медико-биологические параметры часто являются основными критериями эффективности лечения в клинических исследованиях, они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья [10].

Цель исследования. Установить зависимость между тяжестью заболевания и уровнем качества жизни у госпитализированных больных ВП и оценить клинико-экономическую эффективность терапии.

Материал и методы исследования

Общепризнано, что КЖ является многомерным понятием и отражает влияние заболевания и лечения на благополучие больного. КЖ больного характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения. В некоторых случаях это понятие включает также экономические и духовные аспекты функционирования больного.

В настоящее время КЖ больного является важным, а в ряде случаев основным, критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях, поэтому следует уделять серьезное внимание методам его оценки и анализа. Нами использовалась методика исследования качества жизни (International Society for Quality of Life Research -ISOQOL), которая прошла научную экспертизу и является общепризнанной.

Наиболее известные опросники для исследования КЖ больных представлены в таблице.

Неспецифические опросники для исследования качества жизни

Название опросника
Опросник оценки качества жизни Европейской группы изучения качества жизни (EUROQOL – EuroQOL Group)
Краткая форма оценки здоровья (Medical Outcomes Study-Short Form [MOS-SF 36]) – 8 шкал, 36 вопросов
Индекс общего психологического благополучия (Psychological General Well-Being Index)
Профиль влияния болезни (Sickness Impact Profile) – 12 категорий, 136 вопросов
Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) – 6 параметров оценки переживаний, 38 вопросов; 7 параметров оценки повседневной жизни, 7 вопросов
Шкала беспокойства и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale [HAD]); Индекс благополучия (Quality of Well-Being Index [QWBI])
Опросник здоровья Мак Мастера (McMaster Health Index Questionnaire [MHIQ])
Опросник детского здоровья (Child Health Questionnaire [CHQ])
Опросник оценки качества жизни в педиатрии (PedsQL)
Обобщенная шкала оценки качества жизни (Overall Quality of Life Scale)
Индекс качества жизни (Quality of Life Index)

Основными составляющими, которые подлежат изучению при развитии заболевания и оценке эффективности его лечения, являются физическое, психологическое и социальное благополучие больного. Полученные результаты стали основой для выработки рекомендаций по стандартизации методов лечения, опирающихся на показатели КЖ пациентов, и реализации принципов доказательной медицины в клинической практике [2, 6].

Острые и хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) сопровождаются нарушением толерантности к физической нагрузке, обусловленным длительной тканевой гипоксией. Палитра нарушений у больных достаточно разнообразна – это дефицит энергии, снижение жизнеспособности, ощущение беспокойства, возрастание зависимости от других людей и ряд других психологических и социальных проблем, включая утрату трудоспособности. Исследование КЖ при острых и ХНЗЛ дает важную дополнительную информацию о влиянии заболевания и лечения на состояние больного [4, 5].

Сравнение показателей с таковыми у здоровых обследованных позволяет оценить выраженность влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного, помогает расширить круг стандартных параметров оценки результативности терапии и более точно и обоснованно судить об эффективности проводимого лечения.

Острые и хронические необструктивные заболевания легких (НЗЛ) относятся к прогрессирующим заболеваниям и, как правило, сопровождаются выраженным снижением показателей КЖ. Исследование КЖ у данной категории больных позволяет оценить как позитивные результаты терапии, так и ее побочные эффекты [7, 9].

Сравнивая показатели КЖ у больных НЗЛ с таковыми у здоровых, нами получены представления о характере и выраженности влияния заболевания на физический, психологический и социальный статусы больного. Результаты исследования КЖ свидетельствуют о том, что по сравнению с общей популяцией у больных НЗЛ более низкий уровень энергии, физической активности и более выражены нарушения сна [6].

Контрольную группу составили 75 человек из репрезентативной выборки населения г. Владивостока, которая соответствовала по полу и возрасту группе больных с внебольничной пневмонией (ВП).

КЖ оценивали с помощью опросника SF-36. Больные самостоятельно заполняли опросник SF-36 в следующих точках:

- в момент поступления в стационар, в острой фазе заболевания — до начала лечения (1-я точка);
- через 21 день после начала лечения в фазе ранней реконвалесценции (2-я точка);
- через 2 месяца после начала лечения в фазе ремиссии (3-я точка).

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Приведем результаты изучения качества жизни у 75 больных ВП и здоровых людей, полученные в ходе нашего исследования.

Среди больных преобладали мужчины (69,3%), средний возраст составил $44 \pm 0,6$ года, жизненная емкость легких – $56,3 \pm 14,8\%$, объем форсированного выдоха за 1 с – $49,7 \pm 6,9\%$ (от должных вели-

чин). Все больные поступили на стационарное лечение в острой фазе заболевания. Во время пребывания в клинике все пациенты получали стандартную терапию: антибиотики, отхаркивающие препараты, бронхолитики, ингаляционные бронходилататоры.

Изучение показателей качества жизни в динамике (до начала лечения, в периоде обострения и в ходе лечения) позволило выявить ряд закономерностей (рис. 1).

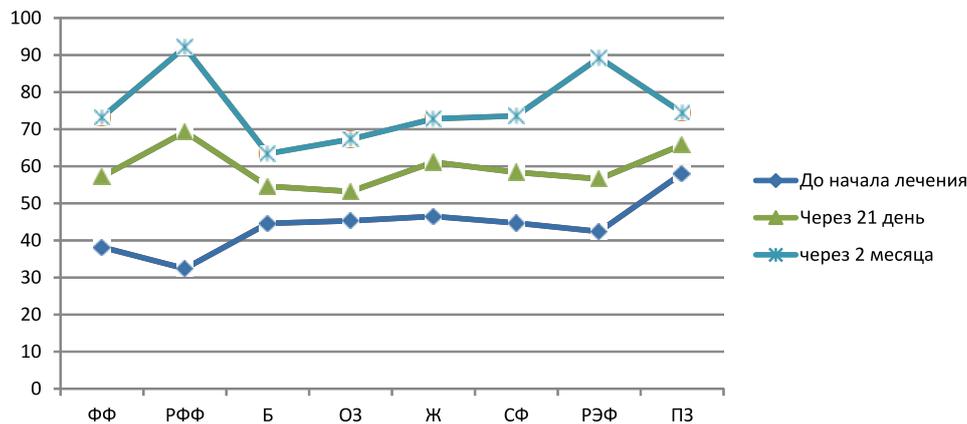


Рис. 1. Показатели качества жизни больных внебольничной пневмонией (по оси абсцисс – шкала опросника SF-36, по оси ординат – сумма в баллах)

Как видно из представленных данных, самыми низкими показателями КЖ по всем шкалам опросника были до начала лечения; в большей степени страдали показатели ролевого функционирования (РФФ – $32,4 \pm 5,4$ балла, ФФ – $38,2 \pm 5,6$ балла, РЭФ – $42,4 \pm 5,7$ балла), в меньшей – относящиеся к психологическому компоненту здоровья (СФ – $44,7 \pm 5,7$ балла, ПЗ – $58,1 \pm 5,7$ баллов).

Через 21 день после начала лечения статистически значимо улучшились все показатели качества жизни ($p < 0,01$). В наибольшей степени положительная динамика была характерна для шкал РФФ (увеличение в 2 раза) и РЭФ (увеличение в 1,5 раза). В целом показатели шкал физического компонента здоровья (ФФ, Б, РФФ) на 21-й день лечения существенно улучшились и не уступали параметрам психологического здоровья, за исключением шкалы ОЗ (этот показатель был самым низким – $53,2 \pm 5,7$ балла).

Через 2 месяца после начала лечения показатели КЖ сохраняли тенденцию к улучшению. Статистически значимые изменения по сравнению с предыдущей точкой обследования получены по всем шкалам ($p < 0,01$; по шкале ПЗ – $p < 0,05$), кроме шкалы ОЗ.

Таким образом, в процессе лечения происходило достоверное улучшение всех параметров качества жизни. В большей степени на фоне терапии улучшались показатели

ролевого функционирования (РФФ и РЭФ), которые через 2 месяца после начала лечения достигли максимального значения (соответственно $92,1 \pm 3,1$ и $89,3 \pm 3,5$ балла), а также показатель шкалы ФФ (увеличился в 1,8 раза). В меньшей степени положительная динамика касалась показателя ОЗ, который через 21 день и через 2 месяца лечения оставался самым низким среди всех параметров качества жизни.

С целью оценки выраженности изменений сравнивали показатели КЖ больных с таковыми в контрольной группе. При активной фазе ВП показатели КЖ оказались существенно ниже, чем в контрольной группе (различия статистически достоверны по всем шкалам).

Как видно из данных рис. 2, у больных в большей степени страдало ролевое функционирование (РФФ и РЭФ), (по оси абсцисс – шкала опросника SF-36, по оси ординат – сумма в баллах).

В процессе лечения существенно улучшалось ролевое, психологическое и социальное функционирование больных. Так, через 2 месяца после начала лечения показатели шкал Ж, ПЗ, СФ и ОЗ становились соизмеримыми с таковыми у здоровых, а ролевое функционирование, особенно показатель РФФ, были выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Тем не менее показатель ФФ и через 2 месяца оставался ниже популяционной нормы (соответственно $p < 0,01$).

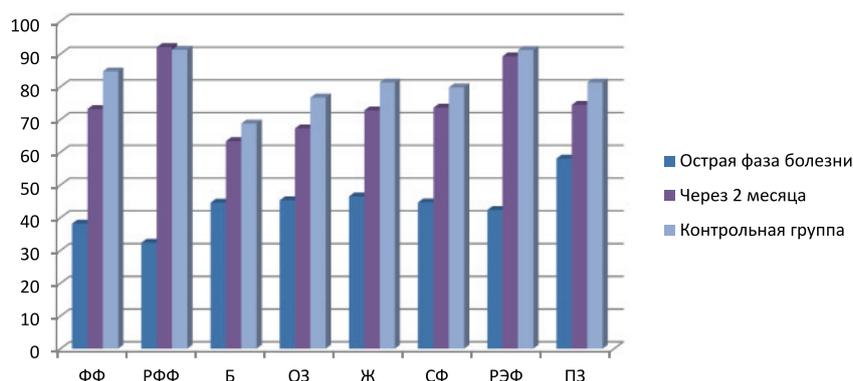


Рис. 2. Показатели качества жизни у больных внебольничной пневмонией в сравнении с контрольной группой

Таким образом, исследование КЖ больных ВП с помощью общего опросника SF-36 выявило значительное снижение всех показателей в активной фазе заболевания: в большей степени страдало ролевое функционирование (РФФ и РЭФ); показатели физического здоровья в целом были хуже, чем психологического. При сравнении с контрольной группой установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, оказывая влияние на все сферы жизнедеятельности – физическое, эмоциональное, ролевое, психологическое, социальное функционирование. Через 2 месяца стандартной терапии значительно улучшился ряд параметров КЖ, и только показатель физического функционирования оставался ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, индивидуальный мониторинг КЖ необходимо проводить до начала лечения, на протяжении лечения, а также на этапах ранней и поздней реабилитации. Здесь имеет место прогностическое значение результатов оценки КЖ. Результаты, полученные до лечения, дают ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании того или иного метода лечения и таким образом помогают в выборе правильной тактики ведения пациента. Оценка КЖ позволяет врачу вести постоянный контроль в ходе заболевания и при необходимости проводить коррекцию терапии.

Итак, основными направлениями современной медицины, где может применяться оценка КЖ, являются: во-первых, качественный индивидуальный мониторинг состояния пациента; во-вторых, разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания; в-третьих, разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины; в-четвертых, разработка реабилитационных программ; в-пятых, экспертиза новых методов лечения; в-шестых, проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением

групп риска и обеспечением динамического наблюдения за группами риска и оценка эффективности профилактических программ; в-седьмых, экономическое обоснование методов лечения с учетом показателей «цена – качество», «стоимость – эффективность».

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ.; под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2008. – С. 14–20.
2. Качество жизни у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2004. – С. 18–22.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов. – М., 2004. – С. 12–25.
4. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Черняк Б.А. и др. // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 93.
5. Bousquet J., Burtin B., Chicoye A., Richard A. From genetics to quality of life // The Optimal Treatment and Management of Asthma / Eds P. Chaney et al. – Seattle, 1996. – P. 215–218.
6. Engel G. E. // Amer. J. Psychiat. – 1980. – Vol. 137. – P. 535–543.
7. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2007. – <http://www.gpldcord.com>.
8. Finnerty J.P., Keeping I., Bullough I., Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease // Chest. – 2001. – Vol. 119, № 6. – P. 1927–1940.
9. Jones P. W. // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 19. – P. 398.
10. Limbos M.M., Joyse D.P., Chan C.K.N., Kesten S. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients // Chest. – 2000. – Vol. 118, №2. – P. 142–155.

Рецензенты:

Ежов С.Н., д.м.н., профессор кафедры социологии и социальной психологии Тихоокеанского государственного экономического университета, г. Владивосток;

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ медицинского климатологии и восстановительного лечения РАМН – Владивостокский филиал учреждения РАМН Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.

УДК 613.6.027

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ТРУДА РАБОЧИХ СИБАЙСКОГО ФИЛИАЛА УЧАЛИНСКОГО ГОРНО-ОБОГАТИТЕЛЬНОГО КОМБИНАТА

Семенова И.Н., Рафикова Ю.С.

ГАНУ «Институт региональных исследований» Академии наук Республики Башкортостан, Сибай,
e-mail: ifalab@rambler.ru

В данной статье приводятся результаты изучения условий труда рабочих Сибайского филиала Учалинского горно-обогатительного комбината. Установлено, что гигиенические условия на изученном горно-обогатительном комбинате характеризуются воздействием на организм работающих комплекса вредных факторов, включающих запыленность воздуха аэрозолями сложного химического состава, химических факторов в сочетании с повышенными уровнями шума, вибрации и неблагоприятными микроклиматическими условиями. Рассмотрена структура заболеваемости рабочих с разным производственным стажем.

Ключевые слова: тяжелые металлы, гигиена труда, горнорудные предприятия

HYGIENIC CHARACTERISTIC OF CONDITIONS OF SIBAY BRANCH OF UCHALY ORE-DRESSING PLANT

Semenova I.N., Rafikova Y.S.

Institute of regional researches, Academy of sciences of Republic Bashkortostan, Sibaj,
e-mail: ifalab@rambler.ru

This article presents the results of the study of working conditions Sibay Branch of Uchalinsky mountain-concentrating industrial complex. Established that the hygienic conditions in the studied GOK characterized effects on the body of harmful working set of factors, including air dust aerosol of complex chemical composition, chemical factor, combined with increased levels of noise, vibration and unfavorable microclimatic conditions. The structure of disease of workers with the different industrial experience is considered.

Keywords: heavy metals, factory hygiene, the mining enterprises

Охрана здоровья работающих и обеспечение безопасности рабочих мест являются одной из главных задач в законодательной системе социальных гарантий. Законодательством в области охраны труда установлено право работника на труд в условиях, соответствующих требованиям охраны труда, а обязанностью работодателя является обеспечение соответствующих требований охраны труда на каждом рабочем месте [1, 2].

Среди ведущих отраслей промышленности особое место в формировании экономического потенциала страны и социального благополучия населения занимают горнодобывающие и горно-перерабатывающие предприятия, факторами вредности производства которых являются: токсическое воздействие различных химических соединений (соли тяжелых металлов, реагенты обогатительных цехов, радиоактивное излучение), акустическое воздействие работающих машин и оборудования, сырость, повышенный уровень запыленности, физическое перенапряжение. Особыми факторами являются сменный режим работы, замкнутое пространство (рабочие подземных рудников), которые приводят к изменению привычного для человека суточного ритма, тратам большого количества энергии, возникновению синдрома хронической усталости [4]. Исследованиями последних лет установлено накопление токсических со-

единений, в частности тяжелых металлов, в организме рабочих горнорудных предприятий, что обуславливает частоту развития отдельных заболеваний и оказывает усугубляющее действие на развитие профессиональных заболеваний [3]. В структуре заболеваемости рабочих преобладают болезни костно-мышечной системы, периферической нервной системы, высок риск развития профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии, вибрационной болезни, опорно-двигательного аппарата [5].

В Республике Башкортостан расположены крупные предприятия горнорудной промышленности: ОАО «Учалинский горно-обогатительный комбинат» (УГОК), Сибайский филиал УГОК (СФ УГОК), ЗАО Бурибаевский ГОК и др., являющиеся поставщиками медно-колчеданных руд. Эти предприятия заметно отличаются как по условиям и характеру труда работающих, так и по вкладу в нарушения в окружающую среду в связи с выбросами токсичных веществ. В структуру Сибайского филиала Учалинского горно-обогатительного комбината входят такие подразделения, как обогатительная фабрика, подземный рудник, известняковый карьер, ремонтно-механический завод, энергоцех, электроцех, железнодорожный цех, ремонтно-строительный цех, центральная химическая лаборатория. Рабочие СФ УГОК подвергаются воздей-

ствию неблагоприятных факторов как в условиях производства (вибрация, шум, загазованность, запыленность, неблагоприятный микроклимат и др.), так и проживания в зоне интенсивного загрязнения окружающей среды выбросами комбината.

На СФ УГОК перерабатываются серные, медные, медно-цинковые, сплошные и вкрапленные колчеданные руды. Содержание двуокиси кремния (SiO_2) в разрабатываемых породах и рудах колеблется в значительных пределах: от 3 до 90%. В качестве сопутствующих элементов постоянно присутствуют такие вредные элементы-примеси как мышьяк, сурьма, ртуть, фтор и другие. Анализ химического состава витающей полиметаллической пыли в воздухе рабочей зоны показал наличие в ней, помимо (SiO_2), различных металлов в количествах, не превышающих ПДК (оксид цинка, медь, оксид железа, свинец, оксид марганца, диоксид триоксид, хром триоксид, оксид никеля, кадмий, молибден и другие).

Основными профессиями на подземном руднике являются проходчики, бурильщики, крепильщики, взрывники, доставщики, машинисты насосных установок и др. К числу вспомогательных профессий отнесены слесари и электрослесари по ремонту горного оборудования, сварщики, рабочие по уборке горных выработок и др.

Основные рабочие профессии на обогатительной фабрике: дробильщики, мельники, флотаторы, слесари и электрослесари по ремонту оборудования и др.

На этапах обогащения руды следует выделить следующие факторы, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на работающих. На этапах дробления на обслуживающий персонал воздействуют производственный шум, технологическая вибрация и пыль сложного состава. На стадии флотации работающие подвергаются воздействию флотореагентов. Операции, связанные с приготовлением растворов флотореагентов, могут являться источником загрязнения воздушной среды реагентных отделений и дозировочных площадок, пылью сухих реагентов или парами жидких и летучих реагентов, спиртов, фенола, скипидара, керосина, серной кислоты и др. Кроме того, водные растворы некоторых флотореагентов (цианистых солей, ксантогената, аэрофлота и сернистого натрия) при определенных условиях (под влиянием влаги и углекислоты воздуха) разлагаются с выделением очень токсичных продуктов. Поэтому рабочие реагентщики и дозировщики, занятые этими операциями, всегда должны пользоваться средствами индивидуальной защиты (противогазами). Значительным

пылеобразованием сопровождается операция загрузки кальцинированной соды и негашеной извести в растворные чаны. Следует также отметить, что у флотомашин можно обнаружить аэрозоли тяжелых металлов, превышающих ПДК.

Общая оценка напряженности трудового процесса для основных профессий карьера составила 1 степень 3 класса (3.1), т.е. условия труда характеризуются значительными отклонениями уровней вредных факторов от гигиенических нормативов. При этом возникают функциональные изменения, восстанавливающиеся, как правило, при более длительном (чем к началу следующей смены) прерывании контакта с вредными факторами и увеличивают риск повреждения здоровья. Машинисты бульдозеров подвергаются воздействию пыли сложного состава, соответствующих классу 3.1, общей вибрации (3.1), шума (3.2), бурильщики буровых станков – пыли (2.0), токсических факторов (4.0), общей вибрации (3.2), шума (2.0), машинисты экскаваторов, буровых станков, бульдозеров могут быть отнесены к 3.2, машинистов погрузчиков – к 3.1 классу. Общая гигиеническая оценка условий труда работников обогатительной фабрики с учетом комбинированного и сочетанного действия всех производственных факторов соответствует вредным 2 степени 3 класса (3.2).

Изучение заболеваемости, по данным профилактических медицинских осмотров и массовых освидетельствований населения с целью выявления заболеваний, дает наиболее полную информацию обо всех имеющихся на момент осмотра хронических заболеваниях и патологических состояниях, а также о субклинических формах, начальных стадиях заболевания, по поводу которых пациент еще не обращался к врачу.

Данные углубленного медицинского осмотра заносятся в реестр (Форма РД-1), где отражаются данные каждого работника с учетом анкетных данных, пола, возраста, указанием вредных факторов труда, стажа работы и диагноза. В рамках такого медицинского осмотра работники проходят осмотр у следующих специалистов: терапевта, гинеколога, хирурга, офтальмолога, невролога; а также делают клинический и биохимический анализ крови, исследование грудной клетки (флюорография) и сердца (электрокардиография). За 2008–2009 гг. было обследовано 639 мужчин и 307 женщин, работающих под воздействием вредных условий труда в СФ УГОК, средний возраст которых составил для мужчин и женщин соответственно, $42,93 \pm 0,78$ и $42,99 \pm 0,97$ лет, средний стаж работы на предприятии – $12,27 \pm 0,98$ и $10,83 \pm 0,73$ лет.

Проведенное углубленное обследование рабочих СФ УГОК выявило, что среди мужчин-рабочих 52,7% составили здоровые лица и 47,3% имели отклонения в здоровье. В структуре заболеваемости женщин здоровые составили 18,6%, с отклонениями в здоровье – 81,4%. В структуре заболеваемости мужчин преобладали болезни сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения (17,4%), пищеварительной системы (7,7%), болезни органов дыхания (5,8%).

Среди выявленной патологии женщин первое место занимали болезни крови (17,9%), мочеполовой системы (17,6%), сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения (16,3%), имели место болезни эндокринной системы (7,82%), болезни пищеварения (7,5%).

При анализе данных реестра обнаружилось различия в структуре заболеваемости рабочих в зависимости от стажа работы на предприятии и возраста лиц. Процент заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов кровообращения у мужчин повышался с увеличением возраста и «вредного» стажа работы с 11,2% среди рабочих со стажем от 0 до 5 лет (средний возраст 38,1 лет) до 41,4% в группе со стажем свыше 30 лет (средний возраст 54,5 лет). Такого же рода тенденция наблюдалась и для болезней органов дыхания: процент заболеваемости, равный 1,65 (стаж работы 0–5 лет), достигал 7,1% при стаже работы свыше 16 лет (средний возраст составлял 46,7 лет и выше). Процент заболеваемости болезнями органов пищеварения значительно не изменялся и оставался на уровне в 5–7% во всех обследованных группах. Уровень заболеваемости болезнями мочеполовой системы с возрастом имел тенденцию к снижению с 5,8% в 1-й группе до 1,9% среди рабочих со стажем работы 20–30 лет (средний возраст 49,3 года). В группе рабочих со стажем свыше 30 лет заболеваний мочеполовой системы отмечено не было.

У женщин во 2-й группе со стажем 6–10 лет болезни системы кровообращения составляли 32,0% (средний возраст обследованных 43 года). Болезни крови и кроветворных органов: в 1-й группе (стаж 0–5 лет, средний возраст 38,6 лет) составляли 22,9%. Далее следовали болезни мочеполовой системы, для структуры которых характерно снижение процента заболеваний с увеличением возраста обследуемых женщин. Если в структуре заболеваемости мужчин болезни органов пищеварения составляли 5–7% во всех обследованных группах, то у женщин эти заболевания составляли 27% в группе со стажем 16–20 лет (средний возраст 46,2 лет). Процент болез-

ней эндокринной системы увеличивался с 4,2% в 1-й группе до 8–11% в большинстве остальных групп. Болезни органов дыхания были выявлены только в 1-й и 3-й группах и составляли 2,3–4,2%. Процент заболеваний нервной системы существенно повышался (до 12,5%) только в 6-й группе (стаж свыше 30 лет, средний возраст 51,8 года).

В ходе проведения углубленного медицинского осмотра здоровье каждого пациента оценивается по определенной шкале. К критериям оценки состояния здоровья рабочих относятся наличие хронических заболеваний; уровень функционального состояния органов и систем; степень сопротивляемости организма к неблагоприятным факторам.

Проведенный на основе этих критериев анализ состояния здоровья рабочих позволяет распределить их по следующим группам здоровья: 1-я группа (здоровые) – это лица, которые не имеют жалоб, хронических заболеваний в анамнезе, функциональных отклонений и органических изменений; 2-я группа (практически здоровые) – лица, у которых имеются хронические заболевания в стадии стойкой ремиссии, функциональные изменения в органах и системах, не влияющие на их деятельность и трудоспособность; 3-я группа – больные хроническими заболеваниями в стадии компенсации, субкомпенсации или декомпенсации. Таким образом, группа здоровья является интегральным показателем состояния здоровья.

Характер изменения состояния здоровья в зависимости от возраста и стажа работы во вредных условиях был различным для мужчин и женщин. В первом случае, с увеличением возраста и стажа работы имело место неуклонное ухудшение состояния здоровья от 1-й группы к 3-й. Особенно это было выражено в случае возрастного фактора. Что касается состояния здоровья женщин, то в этом случае не наблюдали значительного ухудшения состояния здоровья по мере повышения возрастного и стажевого фактора.

Однако это ни в коем случае не является доказательством того, что повышение возраста и стаж работы во вредных условиях труда не сказываются на заболеваемости женщин. Скорее, наоборот. Дело в том, что проводимая ежегодная диспансеризация работающего населения и углубленное медицинское обследование позволяют выявить на ранних стадиях начавшиеся патологические изменения и принять меры к их лечению. Кроме того, женщины, по целому ряду причин чаще обращаются в медицинские учреждения. Лица, имеющие серьезные отклонения в состоянии здоровья, не допускаются к работе во вредных условиях

производства, поэтому в высокостажированных группах остаются только здоровые или относительно здоровые работники.

Следовательно, у мужчин и женщин с увеличением стажа работы происходит рост заболеваемости болезнями системы кровообращения, болезней крови и пищеварения. Кроме этого, у мужчин увеличивается частота болезней органов дыхания, у женщин – эндокринной и нервной систем. Имеет место различие в структуре заболеваемости рабочих, подверженных воздействию вредных производственных факторов от структуры первичной заболеваемости взрослого населения г. Сибай, где преобладали болезни органов дыхания, болезни кровообращения, мочеполовой системы. Возможно, что вредные производственные факторы на горнорудных предприятиях больше способствуют развитию заболеваний крови, органов кровообращения, пищеварения и эндокринной системы.

Таким образом, гигиенические условия на изученном горно-обогатительном комбинате характеризуются воздействием на организм работающих комплекса вредных факторов, включающих запыленность воздуха аэрозолями сложного химического состава в сочетании с повышенным уровнем

шума, вибрации и неблагоприятными микроклиматическими условиями.

Список литературы

1. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: закон №52-ФЗ от 30.09.99 г.
2. Об основах охраны труда в Российской Федерации: закон № 181-ФЗ от 17.07.99 г.
3. Рафикова Ю.С. Микроэлементный статус населения г. Сибай в условиях техногенного загрязнения: автореф. дис. ... канд.биол. наук. – Тольятти, 2010. – 28 с.
4. Особенности загрязнения среды обитания и заболеваемость населения в горнодобывающем регионе Республики Башкортостан / З.С. Терегулова, Л.Н. Белан, Р.А. Аскараров, З.Ф. Терегулова, А.И. Алтынбаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 6. – С. 20–25.
5. Шайхлисламова Э.Р. Оценка риска развития костно-мышечных нарушений у работников предприятия по добыче и обогащению медной руды и разработка системы мер по его минимизации: автореф. дис. ... канд.биол. наук. – М., 2009. – 28 с.

Рецензенты:

Янтурин С.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой экологии Сибайского института Башкирского госуниверситета, г. Сибай;

Мазгаров И.Р., д.б.н., профессор, зав. кафедрой человека и животных Сибайского института Башкирского госуниверситета, г. Сибай.

Работа поступила в редакцию 30.06.2011.

УДК 616.724-001.6-089.23-059:615.847

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ В СОЧЕТАНИИ
С ЛЕГКОВПРАВИМЫМ ВЫВИХОМ МЕНИСКА
ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА****Сидоренко А.Н., Еричев В.В., Скорикова Л.А., Каде А.Х., Сидоренко Р.А.,
Гришечкин М.С.***Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, e-mail: akh_kade@mail.ru*

В статье приводится сравнительная характеристика результатов ранее используемых методов лечения вывиха мениска височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС). Авторами проведено иммунологическое исследование цитокинов IL-1 β ; IL-6; IL-10 и β -эндофина в сыворотке крови у 40 больных с вывихом мениска ВНЧС в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти с применением транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) и лечившихся традиционными методами. Полученные данные о позитивной модуляции уровня сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов и β -эндофина у больных, получавших комплексное лечение с применением ТЭС-терапии и разработанного нового ортопедического аппарата, отличаются высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: лечение, дисфункции, височно-нижнечелюстной сустав, цитокины**IMPROVING COMPLEX TREATMENT OF DISFUNCTIONAL SYNDROMES
COMBINED WITH THE EASILY SET MENISCUS DISLOCATION
OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT****Sidorenko A.N., Yerichev V.V., Skorikova L.A., Kade A.H., Sidorenko R.A.,
Grishechkin M.S.***Kuban state medical university, Krasnodar, e-mail: akh_kade@mail.ru*

The comparative characteristic of the earlier used results of the methods of treating meniscus dislocation of temporomandibular joint (TMJ) is discussed in the article. The authors have carried out immunologic research of cytokines IL-1 β ; IL-6; IL-10 and β -endorfine in the blood serum with 40 patients having meniscus dislocation of TMJ combined with habitual dislocation or a subluxation of a mandible using transcranial electrostimulation (TES-therapy), these patients being treated using traditional methods. The obtained data about positive modulation of the level serumal pro- and antiinflammatory cytokines and β -endorfine with the patients who received complex treatment applying TES-therapy and the new orthopedic device developed by the autors are characterized by high clinical efficiency.

Keywords: treatment, dysfunction, temporomandibular joint, cytokines

Лечение больных с дисфункциональным синдромом ВНЧС является актуальной проблемой в стоматологии. Отсутствие единой концепции этиологии и патогенеза заболевания привело к разностороннему подходу в диагностике и лечении данной патологии [2, 6].

Существует большое количество способов как комплексного, так и симптоматического лечения дисфункциональных синдромов. К сожалению, довольно часто конечные результаты лечения не всегда эффективны. Согласно литературным данным, для лечения смещений мениска используется хирургическое, медикаментозное, ортопедическое, комплексное лечение.

Хирургический способ лечения вывиха мениска [8] называется «менископексия». Авторы хирургическим путем вскрывали капсулу сустава, отсекали образовавшиеся спайки, выпрямляли мениск и рассекали верхний пучок латеральной крыловидной мышцы, непосредственно переходящий в мениск. Далее лавсановой нитью подши-

вали переднее и заднее брюшко мениска к капсуле сустава и мышелку.

Другой хирургический способ лечения вывиха мениска [9] заключался в артроскопической «менискэктомии» дегенеративно измененного хряща и удаление его из полости сустава. В связи с особенностями анатомо-топографического расположения ВНЧС, оперативные вмешательства нередко дают серьезные осложнения: некосметичные шрамы, гематомы, повреждения лицевого нерва, и околоушной слюнной железы, рецидив заболевания.

В последние два десятилетия популярным способом лечения вывиха мениска ВНЧС стал артроцентез с внутрисуставным лизисом и лаважем [3, 10]. При этом раствор глюкокортикостероида (дипроспана) и раствор натрия гиалуроната (остенил) вводили в верхний этаж суставной полости. Однако этот способ лечения вывиха мениска ВНЧС травматичен и небезопасен.

Одним из направлений в лечении вывихов мениска явилось применение различных капп. Авторы [4, 7] предложили репо-

зиционную шину, выдвигавшую нижнюю челюсть вперед и способствующую поддержанию нормального соотношения головки нижней челюсти и суставного диска при его смещении. Каппы не всегда обеспечивали положительный результат лечения вывихов мениска ВНЧС, так как они не ограничивали вертикальные, сагиттальные и трансверзальные движения нижней челюсти. Больные не всегда могут пользоваться каппой, покрывающей небо; у них плохая фиксация; рано прерывают лечение, не пользуясь каппой, поскольку она съёмная.

Для лечения легковправимого вывиха мениска [2] предложено использовать несъёмную ограничивающую шину, которая удерживает мениск на головке нижней челюсти в физиологическом положении и обеспечивает ограничение движений нижней челюсти в трансверзальном и вертикальном направлении. Ограничивающей шиной пользуются от четырех до шести месяцев. Недостатками этого метода лечения является то, что конструкция шины создаёт трудности при контрольном обследовании ВНЧС в процессе лечения; для расслабления жевательной мускулатуры и снятия спазма дополнительно используется медикаментозное лечение (миокалм, сонопакс, сибазон, элениум); шина фиксируется сразу после вправления мениска, без учета воспалительных явлений (синовит) в ВНЧС, что может привести к анкилозированию в нижнечелюстных суставах; применяемое традиционное физиотерапевтическое лечение не всегда давало положительные результаты.

При этом важную роль в общем комплексе защитных реакций организма в ответ на воспаление играют про- и противовоспалительные цитокины [1, 5], что обуславливает целесообразность оценки параметров цитокинов и β -эндорфина в качестве критериев эффективности проводимой терапии.

В литературе мы не встретили сведений по применению ТЭС-терапии в комплексном лечении больных с легковправимым вывихом мениска ВНЧС в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти, что послужило основанием к проведению данного исследования.

Цель исследования: повышение эффективности лечения дисфункциональных синдромов в сочетании с легко вправимым вывихом мениска ВНЧС путем включения в комплексное лечение ТЭС-терапии.

Для достижения цели мы поставили перед собой следующие задачи: провести иммунологический мониторинг и оценить баланс про- и противовоспалительных цитокинов и β -эндорфина у больных с легко-

вправимым вывихом мениска в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти при лечении традиционной терапией (ТТ) и с включением в комплексное лечение ТЭС-терапии, снять воспаление в ВНЧС и болевой синдром без применения медикаментозной терапии; устранить гипермобильность суставной головки в ВНЧС и фиксировать мениск в физиологическом положении; создать безопасный нетравматичный метод лечения; сократить срок реабилитации больных.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены у 88 больных с легковправимым вывихом мениска в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти в возрасте от 18 до 75 лет. Основная группа включала 46 (52,3%) больных, из них 40 (87%) женщин и шесть мужчин (13%), которых лечили с применением ТЭС-терапии. Группа сравнения составляла 42 (47,7%) больных, из них 39 (92,9%) женщин и трое мужчин (7,1%), которым провели ТТ с применением медикаментозных препаратов и известных физиотерапевтических методов лечения. Контрольная группа составляла 10 практически здоровых людей без патологии в ВНЧС. Иммунологическое исследование крови на уровень сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-10 и β -эндорфина проводили на анализаторе ANTHOS (Австрия) с использованием соответствующих тест-наборов «Вектор-Бест», Новосибирск; PENINSULA LABORATORIES, LLC (США). Забор крови у больных осуществляли из локтевой вены до лечения, на 3-й, 6-й и 9-й день. ТЭС-терапию проводили при помощи аппарата «Трансаир-01» (г. Санкт-Петербург). Первый сеанс ТЭС-терапии длился не более 30 мин, при силе тока 0,5 мА. Последующие сеансы по 40 мин. Силу тока с каждым сеансом увеличивали на 0,3 мА. К десятому сеансу ТЭС-терапии силу тока довели до 3 мА.

Лечение привычного вывиха или подвывиха нижней челюсти в сочетании с легковправимым вывихом мениска ВНЧС осуществляли путем комплексного воздействия на ВНЧС.

После клинического обследования и проведения МРТ ВНЧС для уточнения диагноза вывиха мениска в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти, синовита ВНЧС, на первом этапе больному мануально вправляли мениск и назначали комплексное лечение, которое включало десять сеансов ТЭС-терапии для расслабления жевательной мускулатуры, снятия спазма латеральной крыловидной мышцы, устранения болевого синдрома, снятия воспаления в ВНЧС, а также назначали многонастигические упражнения. После исчезновения патологических симптомов, достижения свободного движения в ВНЧС, на втором этапе больному изготавливали ограничивающий аппарат нашей конструкции (Патент на изобретение № 2149601) и фиксировали на одной коронке верхней и одной коронке нижней челюсти, жевательной группы зубов на стороне вывиха мениска. При этом нижнюю челюсть фиксировали в конструктивном прикусе, когда при широком открывании и закрывании рта хруст, щёлканье, блокирование в ВНЧС отсутствовали и мениск находился на головке нижне-

челюстного сустава. Больной пользовался аппаратом один-три месяца. За это время мениск укреплялся и фиксировался в физиологическом положении на суставной головке, укреплялся мышечно-связочный аппарат, восстанавливалась синхронность сокращения парных жевательных мышц. Результаты лечения контролировали на основании клинического, иммунологического обследования, данных магнитно-резонансной томографии.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ отдаленных результатов проведенного комплексного лечения и отдаленных результатов лечения больных с легко-вправимым вывихом мениска в сочетании с привычным вывихом и подвывихом нижней челюсти несъемным ограничивающим ортопедическим аппаратом нашей конструкции с применением ТЭС-терапии показал

Изменение содержания β-эндорфина, пкг/мл, и цитокинов, пкг/мл, у пациентов с вывихом мениска ВНЧС на фоне ТЭС-терапии (M ± m,р)

Группа	β-эндорфин	IL-1 β	IL-6	IL-10
До лечения	1,66 ± 0,14	16,16 ± 1,21*	50,57 ± 3,76*	1,43 ± 0,18*
3-й день ТЭС	1,83 ± 0,14	10,03 ± 0,98*^	36,38 ± 2,17*^	1,61 ± 0,11*^
6-й день ТЭС	2,45 ± 0,18*^	6,83 ± 0,54*^	10,81 ± 1,10*^	2,02 ± 0,18*
9-й день ТЭС	2,67 ± 0,24*^	6,18 ± 0,65	8,47 ± 0,65*^	3,72 ± 0,39*^
3-й день ТТ	2,33 ± 0,18*	7,17 ± 0,96*	19,77 ± 2,17*	10,31 ± 0,98*
6-й день ТТ	2,67 ± 0,19*	16,56 ± 1,12*^	47,67 ± 5,02*^	9,97 ± 1,12*^
9-й день ТТ	1,72 ± 0,16^	87,66 ± 4,29*^	155,04 ± 21,21*^	1,09 ± 0,18*^
Контроль	1,51 ± 0,17	5,23 ± 0,65	4,35 ± 0,38	5,69 ± 0,65

Примечания:

* – достоверность отличий от контроля;

^ – достоверность отличий от уровня показателя до лечения;

ТЭС – ТЭС-терапия; ТТ – традиционная терапия.

Между тем проведение ТЭС-терапии приводило к отчетливому прогрессирующему увеличению продукции β-эндорфина с наиболее высоким их уровнем на девятый день наблюдения (2,67 ± 0,24 пкг/мл) как относительно контроля (1,51 ± 0,17 пкг/мл), так и по отношению к исходному уровню (1,66 ± 0,14 пкг/мл).

Анализ провоспалительных цитокинов (IL-1β и IL-6) свидетельствовал о значительном их возрастании при вывихе мениска до лечения (в 3 раза и в 12 раз соответственно). В ранние сроки наблюдения на третий день выявлено достоверное снижение показателей как при ТТ, так и при ТЭС-терапии, однако, после ТЭС-терапии наблюдалось дальнейшее уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов, а на фоне ТТ имело место их дальнейшее существенное и прогрессирующее возрастание (см. таблицу). Содержание противовоспалительного IL-10 в клинической группе обследуемых до лечения оказалось в четыре

высокую эффективность применения данной методики в клинической практике, в отличие от ранее известных методов лечения этой патологии ВНЧС.

Исследование содержания концентрации β-эндорфина в периферической крови больных основной клинической группы и практически здоровых людей показало, что до лечения имела место тенденция к увеличению данного показателя (1,66 ± 0,14 пкг/мл против 1,51 ± 0,17 пкг/мл в контроле). При этом на фоне ТТ на третий и шестой день наблюдалось достоверное возрастание концентрации β-эндорфина в среднем на 65%, тогда как на девятый день наблюдения имело место снижение данного показателя относительно исходного уровня до контрольных пределов (таблица).

раза ниже, чем в контроле. Несмотря на то, что в ранние сроки оценки эффективности ТТ на третий и шестой день его концентрация существенно возрастала, на девятый день наблюдалось резкое снижение концентрации IL-10 до уровня, достоверно более низкого, чем в контроле и уровня такового у пациентов с вывихом мениска до лечения (см. таблицу).

Проведено лечение у 46 больных с легко-вправимым вывихом мениска в сочетании с привычным вывихом или подвывихом нижней челюсти. Получен стойкий терапевтический эффект без патологических симптомов в ВНЧС у 43 больных, у трёх сохранилось глухое шелканье в пораженных суставах.

Таким образом, наблюдаемая клиническая эффективность ТЭС-терапии сопровождалась увеличением продукции β-эндорфина и позитивными иммуномодулирующими эффектами в виде снижения концентрации провоспалительных цито-

кинов (IL-1 β , IL-6) и увеличением – противовоспалительного IL-10; применение ТЭС-терапии позволяет снять воспаление, спазм латеральной крыловидной мышцы, болевой синдром в ВНЧС без применения медикаментозной терапии; применение нового несъемного ограничивающего аппарата нашей конструкции позволяет устранить гипермобильность суставных головок в ВНЧС, фиксировать мениск в физиологическом положении, создать безопасный, нетравматичный метод лечения; сократить срок лечения на 45–50%, а в целом – повысить эффективность комплексного лечения легковправимого вывиха мениска ВНЧС в сочетании с вывихом или подвывихом нижней челюсти.

Список литературы

1. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2005. – №2 (22). – С. 3–15.
2. Петросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. – Краснодар: Совет. Кубань, 2007. – 304 с.
3. Сёмкин В.А., Рабухина Н.А., Кравченко Д.В. Диагностика дисфункций височно-нижнечелюстного сустава, обусловленных патологией окклюзии, и лечение таких больных // Стоматология. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 44–49.
4. Силин А.В. Проблемы диагностики, профилактики и лечения морфофункциональных нарушений в ВНЧС при зубочелюстных аномалиях: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2007. – 307 с.
5. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции физиологических функций иммунной системы // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 10. – С. 3–9.
6. Хватова В.А. Диагностика и лечение нарушений функциональной окклюзии. – Н. Новгород, 1996. – 275 с.
7. Behr M, Stebner K, Kolbeck C, Faltermeier A, Driemel O, Handel G. Outcomes of temporomandibular joint disorder therapy: observations over 13 years // Acta Odontol Scand. – 2007. – Vol. 65, №5. – P. 249–253.
8. Calikapan GT, Akan M, Misirlioglu A, Aköz T. Resection of the disc and suspension of the lateral wall with the temporal fascia in advanced internal derangement of the temporomandibular joint // Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. – 2007. – Vol. 41, №6. – P. 278–282.
9. Dimitroulis G. The use of dermis grafts after discectomy for internal derangement of the temporomandibular joint // J Oral Maxillofac Surg. – 2005. – Vol. 63, №2. – P. 173–178.
10. Nitzan DW, Price A. The use of arthrocentesis for the treatment of osteoarthritic temporomandibular joints // J Oral Maxillofac Surg. – 2001. – Vol. 59, №10. – P. 1154–1159.

Рецензенты:

Гайворонская Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор, заведующая ЦНИЛ ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 08.06.2011.

УДК 612.17+612.8+612.2

ВЫЯВЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ ЗОН КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА

Сичинава Д.К., Глумскова Ю.Д.

ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар,
e-mail: Dzhamichinava@yandex.ru

Одним из методов выявления центрального звена ритмогенеза сердца человека является проба сердечно-дыхательного синхронизма. В плане исследования роли зон коры головного мозга в реализации пробы сердечно-дыхательного синхронизма ее проводили у 55 больных, имеющих очаг атрофии вследствие перенесенного лакунарного инсульта в различных участках коры головного мозга. Установлено, что динамика возникновения сердечно-дыхательного синхронизма при проведении пробы зависит от локализации очага атрофии в коре головного мозга.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, локальный ишемический инсульт, кора

THE EVALUATION OF THE PHYSIOLOGICAL ROLE OF THE CEREBRAL CORTEX ZONES IN THE REALIZATION OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PROBE

Sichinava D.K., Glumskova Y.D.

GOU VPO «Kuban State Medical University», Krasnodar, e-mail: Dzhamichinava@yandex.ru

One of the evaluation methods of the central process of the heart rhythmogenesis is the probe of the cardiorespiratory synchronism. In the aspect of the research of the cerebral cortex roles in the realization of the cardiorespiratory synchronism probe it has been performed on 55 patients, who had an atrophy region due to the suffered lacunary stroke. It was determined that the dynamics of starting cardiorespiratory synchronism at the performance of the probe depends on the localization of the atrophy region in the cerebral cortex.

Keywords: cardiorespiratory synchronism, local ischemic stroke, cortex

Альтернативные представления формирования ритма сердца человека сформулированы в концепции В.М. Покровского [4, 5], согласно которой формирование ритма сердца в организме осуществляется иерархической системой структур и механизмов, включающих взаимодействие мозга и сердца. Ритм формируется целостным мозгом. Конечным звеном формирования являются эфферентные структуры блуждающего нерва в продолговатом мозге. Отсюда сигналы в форме залпов нервных импульсов по блуждающим нервам достигают сино-атриального узла сердца, и при взаимодействии этих сигналов с автоматогенными структурами узла инициируется ритм сердца.

Подходом, выявляющим возможность взаимодействия мозга и сердца в формировании ритма сердца, является проба сердечно-дыхательного синхронизма [5]. Ее суть состоит в том, что при кратковременном высокочастотном дыхании пациента в такт команде (световому или звуковому индифферентному раздражителю) в диапазоне частот, соизмеримых с исходной частотой сердцебиений, возникает сердечно-дыхательный синхронизм. На каждое дыхание сердце через строго определенный промежуток времени совершает одно сокращение. Изменение частоты дыхания приводит к синхронному изменению частоты сердечных сокращений [5]. Таким образом, изменяя частоту дыхания, можно управлять ритмом сердца.

Изучить центральное звено иерархической системы ритмогенеза сердца человека можно путем выявления изменений параметров сердечно-дыхательного синхронизма при поражении (атрофии) тех или иных участков коры мозга вследствие перенесенного локального ишемического инсульта.

Кора головного мозга исследовалась в связи с тем, что она в первую очередь задействована при проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма, – человек дышит в такт команде.

В этом плане интерес представляют больные, имеющие один очаг атрофии мозга. Очаг атрофии у таких пациентов находился в разных областях коры головного мозга, подтвержденный компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией, с характерной очаговой симптоматикой.

Цель работы – установить физиологическую роль структур коры головного мозга в реализации пробы сердечно-дыхательного синхронизма у больных, перенесших локальный ишемический инсульт.

Материал и методы исследования

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга проводились во всех случаях сразу при поступлении пациентов с инсультом в стационар. Они позволяли определить тип инсульта: ишемический или геморрагический. Применяли стандартный протокол сканирования, включающий получение TIRM (Turbo Inversion Recovery Magnifucle) и T₂-взвешенных изображений (T₂-ВИ) в

аксиальной плоскости, T₁-взвешенных изображений (T₁-ВИ) в сагитальной и коронарных плоскостях.

Через 5–6 месяцев у больных, перенесших ишемический инсульт, томографию повторяли. При наличии одного локального участка атрофии мозга примерно одного размера у 55 отобранных пациентов проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма на приборе «ВНС-Микро» посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [6]. Определяли параметры сердечно-дыхательного синхронизма: диапазон синхронизации, длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации [5]. Полученные данные и расчетные величины обрабатывали статистическими методами непрямы́х разностей.

Результаты исследования и их обсуждение

У 7 больных с локализацией очага атрофии участка мозга в области первичной моторной (поле 4) или премоторной коры (поле 6) [2] при проведении пробы сердечно-дыхательный синхронизм развивался сразу. В то же время диапазон синхронизации был меньше (таблица), чем у здоровых людей, на 50,4%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона – больше на 45,5%. Первичная моторная кора и премоторная кора отвечают за планирование и контроль движений [1].

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) у больных, имеющих атрофию участка коры мозга вследствие перенесенного 5–6 месяцев назад лакунарного ишемического инсульта ($M \pm m$)

Параметры	Здоровые	Больные						СДС нет
		Кора						
		лобная		височная	затылочная	теменная		
		моторная и премоторная $n = 7$	префронтальная $n = 6$	$n = 13$	$n = 6$	передняя $n = 9$	задняя $n = 14$	
1	2	3	4	5	6	7		
Диапазон синхронизации в кардио-респираторных циклах в минуту	$14,3 \pm 1,1$	$7,1 \pm 0,3$ $P_1 < 0,001$	$7,8 \pm 0,4$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$8,1 \pm 0,2$ $P_4 < 0,001$ $P_5 > 0,05$ $P_6 > 0,05$	$6,7 \pm 0,3$ $P_7 < 0,001$ $P_8 > 0,05$ $P_9 > 0,05$ $P_{10} > 0,05$	$8,0 \pm 0,2$ $P_{11} < 0,001$ $P_{12} > 0,05$ $P_{13} > 0,05$ $P_{14} > 0,05$ $P_{15} > 0,05$	СДС нет	
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	$12,1 \pm 1,1$	$17,6 \pm 0,6$ $P_1 < 0,001$	$15,8 \pm 0,9$ $P_2 < 0,001$ $P_3 > 0,05$	$16,5 \pm 0,4$ $P_4 < 0,001$ $P_5 > 0,05$ $P_6 > 0,05$	$16,8 \pm 0,6$ $P_7 < 0,001$ $P_8 > 0,05$ $P_9 > 0,05$ $P_{10} > 0,05$	$16,6 \pm 0,4$ $P_{11} < 0,001$ $P_{12} > 0,05$ $P_{13} > 0,05$ $P_{14} > 0,05$ $P_{15} > 0,05$	СДС нет	

Примечание. P₁ – достоверность между столбцами 1 и 2. Соответственно: P₂ – между столбцами 1 и 3; P₃ – между столбцами 2 и 3; P₄ – между столбцами 1 и 4; P₅ – между столбцами 2 и 4; P₆ – между столбцами 3 и 4; P₇ – между столбцами 1 и 5; P₈ – между столбцами 2 и 5; P₉ – между столбцами 3 и 5; P₁₀ – между столбцами 4 и 5; P₁₁ – между столбцами 1 и 6; P₁₂ – между столбцами 2 и 6; P₁₃ – между столбцами 3 и 6; P₁₄ – между столбцами 4 и 6; P₁₅ – между столбцами 5 и 6.

Значения параметров сердечно-дыхательного синхронизма у больных с локализацией очага атрофии участка мозга в области первичной моторной, премоторной коры и префронтальной коры свидетельствуют о

У 6 больных с очагом атрофии в префронтальной области мозга сердечно-дыхательный синхронизм развивался не сразу. Больной не может сразу дышать в такт задаваемому сигналу. Требуется время для его «вработывания». Поэтому сердечно-дыхательный синхронизм не возникает с первой попытки. Благодаря отвлечению на внешние стимулы, больные то дышат в такт, то не в такт, а отсюда – в одной пробе синхронизация есть, в другой – нет.

Такая динамика развития сердечно-дыхательного синхронизма связана с тем, что префронтальная кора – обширная область коры, включающая третичные поля (полифункциональные ассоциативные зоны), отвечает преимущественно за решение интеллектуальных задач и контроль за поведением. Поэтому больные с поражением префронтальной области коры не могут сконцентрироваться на выполнении задания и очень легко отвлекаются на внешние стимулы. Они могут выполнять сложные задания только частично [1].

Диапазон синхронизации у этих больных был меньше, чем у здоровых людей, на 45,5%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона – больше на 30,5%.

снижении регуляторно-адаптивных возможностей, по сравнению со здоровыми людьми, из-за последствий перенесенного инсульта.

При локализации очага атрофии в височной доле коры головного мозга (13 боль-

ных) сердечно-дыхательный синхронизм возникал не сразу. Больные не могли сразу дышать в такт команде, а затем после нескольких попыток начинали дышать в такт команде, и у них возникал сердечно-дыхательный синхронизм. Такая динамика развития сердечно-дыхательного синхронизма, по-видимому, связана с нарушением слухового внимания [3]. Сами параметры сердечно-дыхательного синхронизма снижены по отношению к норме. Так, диапазон синхронизации у этих больных был меньше, чем у здоровых людей, на 43,4%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона – больше на 36,4%.

У 6 больных с локализацией очага атрофии в затылочной области коры головного мозга при проведении пробы сердечно-дыхательный синхронизм не возникал. Больные не могли дышать в такт команде (световой раздражитель). Если команда подавалась в виде звука и больной дышал в такт звуковому раздражителю, то сердечно-дыхательный синхронизм возникал. Это связано с нарушением центрального звена зрительного анализатора в затылочной доле.

Диапазон сердечно-дыхательного синхронизма у этих больных был меньше, чем у здоровых людей, на 53,1%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона была больше на 38,8%.

При проведении пробы у 14 больных с очагом атрофии в задней части теменной доли коры сердечно-дыхательный синхронизм не возникал. Как известно, задняя часть теменной доли относится к третичным корковым полям (полифункциональные ассоциативные зоны). Она отвечает за интеграцию соматосенсорной и зрительной информации для выполнения сложных движений [1]. При повреждении участков задней части теменной доли коры, по-видимому, у наблюдаемых больных имели место синдромы разобщения в результате поражения волокон, связывающих различные корковые поля. Больные не могли правильно повторять движения врача, то есть выполнять действия по подражанию [3].

Для выполнения заданий, в том числе проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма, мозг должен получать целостное восприятие. Это должно сопоставляться с афферентными зрительными и слуховыми сигналами и с программой целенаправленных движений, создаваемой в головном мозге. Задняя часть теменной доли играет главную роль в осуществлении этих сложных интегративных процессов. Больные не могли дышать в такт задаваемому сигналу, и феномен сердечно-дыхательного синхронизма у них не возникал.

У 9 больных с очагом атрофии в передней части теменной доли коры при проведении пробы сердечно-дыхательный син-

хронизм развивался сразу. Передняя часть теменной доли относится к третичным корковым полям (полифункциональные ассоциативные зоны). Средняя часть теменной доли отвечает за переработку соматосенсорной информации (поля 1, 2, 3 и 5) [2].

Диапазон сердечно-дыхательного синхронизма у этих больных был меньше, чем у здоровых людей, на 44,1%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона была больше на 37,2%.

Выводы

1. Значения диапазона синхронизации, длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона у больных через 6 месяцев после ишемических инсультов с разной локализацией участков атрофии в коре головного мозга достоверно не различаются. В то же время они указывают на снижение у больных, по отношению к здоровым людям, регуляторно-адаптивных возможностей.

2. У больных с разной локализацией участков атрофии в коре головного мозга различия в возникновении сердечно-дыхательного синхронизма (сразу или с нескольких попыток, динамика возникновения сердечно-дыхательного синхронизма в ходе проведения пробы) или невозможность возникновения сердечно-дыхательного синхронизма при проведении пробы отражают локализацию очага повреждения мозга.

Список литературы

1. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника: пер. с англ.; под ред. З.А. Суслиной. – 4-е изд. – М.: Практическая медицина, 2009. – 478 с.
2. Бразис П.У. Топическая диагностика в клинической неврологии / Пол У. Бразис, Джозеф К. Мэсью, Хосе Биллер: пер. с англ.; под общ. ред. О.С. Левина. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 736 с.
3. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Общая неврология: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
4. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: Кубань-Книга, 2007. – 143 с.
5. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 243 с.
6. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент № 86860 от 20 сентября 2009 года / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В.

Рецензенты:

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар;

Заболотских Н.В., д.м.н., профессор, врач функциональной диагностики ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» департамента здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 614.251.2

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**Тюмина О.В.***ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», Самара, e-mail: director@cordbank.ru*

В исследовании проведён системный анализ этапов внедрения новых медицинских технологий в практическое здравоохранение на примере внедрения технологии заготовки, обработки и криохранения пуповинной крови в Самарской области, проведён фармакоэкономический анализ данной технологии методом «затраты-эффективность». Предложены необходимые этапы для успешного внедрения любой новой медицинской технологии. В результате проведённого анализа было установлено, что в условиях здравоохранения Российской Федерации целесообразно создание национального публичного регистра образцов пуповинной крови объёмом до 100 000 единиц, при этом показатель увеличения стоимости года сохранённой жизни равен 724 тыс. руб.

Ключевые слова: новая медицинская технология, пуповинная кровь, анализ «затраты-эффективность», фармакоэкономика

EXPIRIENS OF THE INTRODUCTION OF THE NEW MEDICAL TECHNOLOGIES**Tyumina O.V.***Clinical centre of cells technologies, Samara, e-mail: director@cordbank.ru*

In a study is carried out the systems analysis of the stages of the introduction of new medical technologies into practical public health based on the example of the introduction of the technology of the cord blood bank in the Samara region, is carried out of the determination of the economic benefit this technology analysis «cost-effectiveness». The necessary stages for the successful introduction of any new medical technology are proposed. As a result carried out analysis it was established that under the conditions of public health of the Russian Federation is expedient the creation of the national public register of the models of the cord blood with volume to 100 000 units, in this case the index of an increase in the cost of the year of the preserved life was equal to 724 thousand rub.

Keywords: new medical technologies, cord blood, analysis «cost-effectiveness», farmacoeconomica

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) успешно применяют уже в течение 30 лет для лечения пациентов с гематологическими и негематологическими заболеваниями [1]. Выбор аллогенного донора обычно ограничен членами семьи, добровольными донорами ГСК или неродственными образцами пуповинной крови (ПК). Использование ПК для трансплантаций получило значительное распространение в последние десять лет. Первая трансплантация ПК была проведена на ребёнку с анемией Фанкони в 1988 г. во Франции Gluckman E., с этого момента в мире проведено более 20 000 трансплантаций ПК, более 40 трансплантаций ПК проведено в РФ [5]. Заготовка, обработка и криохранение ПК – дорогостоящая процедура, чем больше образцов ПК в национальном регистре – тем больше вероятность нахождения подходящего по генотипу образца ПК для кандидата на трансплантацию. В Российской Федерации до 2003 г. банков пуповинной крови не существовало, поэтому, несмотря на большой опыт банкирования ПК за рубежом, данная технология для РФ является новой и требует системного подхода для внедрения.

Цель исследования: провести системный анализ этапов внедрения новых медицинских технологий (МТ) в практическое здравоохранение на примере банкирования пуповинной крови.

Материал и методы исследования

В исследование включен материал Государственного бюджетного учреждения Самарской области «Клинический центр клеточных технологий». С 2004 по 2010 г. было заготовлено 10 тыс. образцов ПК, заложено на долгосрочное хранение 7000 образцов ПК, передано на трансплантацию 24 образца ПК, проведено HLA-типирование молекулярно-генетическим методом 4500 образцов ПК. При проведении исследования использованы следующие методы: метод информационного поиска, метод моделирования, метод анализа «затраты-эффективность», а также молекулярно-генетические, гематологические, иммунологические методы лабораторной диагностики.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе был проведён анализ опубликованных клинических исследований, посвящённых клинической эффективности лечения острых лейкозов методом аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в сравнении с химиотерапией. В результате было найдено более 50 исследований, отобрано 6, удовлетворяющих целям проводимого анализа [3]. Анализ медицинской технологии, три мета-анализа, и два рандомизированных контролируемых клинических исследования убедительно доказали клиническую эффективность метода ТГСК в сравнении с химиотерапией [4]. В зависимости от типа лейкоза, от возраста пациентов, от группы риска 5-летняя общая выживаемость после

аллогенной ТГСК колеблется, по данным этих исследований, от 48 до 53 %, при проведении стандартной химиотерапии – от 28 до 45 %. Контролируемых рандомизированных испытаний сравнения эффективности трансплантации различных источников ГСК не было обнаружено. Найдено более 30 ретроспективных исследований, где авторами показано, что результат ТГСК при использовании совместимой ПК аналогичен использованию аллогенного донора. Обобщая результаты анализа данных ретроспективных исследований можно сделать следующий вывод: ПК – альтернативный источник ГСК при отсутствии сиблинга и подходящего неродственного донора. Время приживления нейтрофилов после трансплантации стволовых клеток ПК значительно больше, чем после ТГСК донорских клеток, однако случаев тяжёлой острой и хронической реакции трансплантат против хозяина достоверно меньше, общая выживаемость и бессобытийная выживаемость достоверно не отличаются в сравниваемых группах [2]. Таким образом, на первом этапе исследования установлено, что внедрение новой для РФ МТ заготовки, обработки и хранения ПК для трансплантаций имеет теоретическое (научное) и практическое обоснование, по данным литературных источников [4, 6].

На втором этапе внедрения новой МТ была проведена оценка необходимых материально-технических ресурсов для внедрения новой МТ (2003 г.), составлены ресурсные сметы, разработан и утверждён проект нового здания для внедрения новой МТ в соответствии с международными стандартами банкирования ПК (NetCord), проведена международная экспертиза проекта на соответствие международным стандартам. В 2004–2006 гг. выделено финансирование из бюджета Самарской области на строительство и оснащение нового здания для внедрения новой МТ.

На третьем этапе (2006–2007 гг.) проводилось обучение сотрудников организации за рубежом новой МТ, составление технологических карт, стандартных операционных процедур заготовки, обработки и криохранения ПК, отработывалась методика обработки ПК на ограниченном количестве материала (не более 250 образцов). Получена лицензия на медицинскую деятельность по применению новых клеточных МТ в здравоохранении в 2005 г. Направлен пакет документов в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в соответствии с приказом МЗ и СР РФ от 20.07.2007 г. № 488 «Об утверждении административного регламен-

та Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития по исполнению государственной функции по выдаче разрешений на применение новых медицинских технологий», получено разрешение на применение новых МТ «Заготовка, обработка и хранение пуповинной/плацентарной крови» (№ФС-2009/082 от 16.04.2009 г.) и «Генетическое типирование HLA системы методом SSO с использованием xMAP технологии» (№ФС-2009/026 от 12.04.2009 г.).

На четвёртом этапе (2008–2011 гг.) проводилось внедрение инновационных форм управления – системы менеджмента качества (СМК), гармонизированной с требованиями международного стандарта ИСО 9001:2008, которые ориентированы на принципы всеобщего управления качеством (TQM) – наиболее эффективной концепции управления на основе качества, нацеленной на долгосрочное, непрерывное повышение эффективности функционирования любой организации. В работу учреждения внедрена информационная программа ISO-XPRESS, позволившая перевести созданные документы по системе качества (более 200) в электронный формат, внедрён процессный подход.

На пятом этапе внедрения новой МТ (2010–2011 гг.) проводилась работа по созданию единого информационного пространства (поисковых систем) для трансплантационных центров РФ, подбора образцов ПК, онкогематологических больных с целью реализации заготовленных образцов ПК для трансплантаций. Разработанные информационные технологии взаимодействия позволили очень быстро (в течение 1 часа) обрабатывать запросы из трансплантационных центров РФ и любой страны мира, а также вступить в международный поисковый регистр доноров ГСК (BMDW).

И последний этап внедрения новой МТ – это оценка результативности внедрения и проведение фармакоэкономического анализа эффективности тиражирования данной медицинской услуги, т.е. увеличения публичного регистра образцов пуповинной крови в условиях здравоохранения РФ. За 2009–2010 гг. было передано для проведения трансплантации ПК 24 образца ПК в трансплантационные центры городов Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбург, Минска, средний возраст пациентов – 5 лет. Клиническая эффективность трансплантации ПК – 56 %. Таким образом, была подтверждена результативность внедрённой новой МТ и подтверждены литературные данные о более высокой эффективности трансплантации ПК в сравнении с химиотерапией.

Для анализа экономической выгоды, получаемой от увеличения национального регистра публичных образцов ПК в условиях здравоохранения РФ, был проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность».

Анализ вероятности подбора образцов ПК

Для оценки выгоды, ассоциированной с количеством образцов в регистре, мы смоделировали вероятность подбора образцов ПК различных уровней совместимости, основываясь на собственных данных и на данных международного донорского регистра костного мозга (таблица). С увеличением регистра до 200 000 единиц ПК значительно увеличивается вероятность подбора подходящего образца ПК. Далее мы построили математическую модель для оценки влияния количества образцов в регистре на количество реципиентов, которые будут получать трансплантат соответствующего уровня совместимости. Потребность в проведении аллогенной трансплантации в Европе составляет 200 на 10 млн населения в год, что для РФ составляет 2838 необходи-

мых ТГСК в год. В 2009 г. впервые зарегистрировано 23 600 больных с злокачественными новообразованиями лимфатической и кроветворной ткани, из них моложе 20 лет – 3946 человек, общая численность состоящих на учёте больных – 146 916 человек (из них 25979 – моложе 20 лет) [9]. По данным литературы, показания к ТГСК возникают у 10% больных, что для РФ составляет – 14 696 пациентов в год (из них 12 093 – старше 20 лет, и 2598 – моложе 20 лет), из них 25% кандидатов на ТГСК – urgentные [7]. Таким образом, для РФ ежегодно срочные показания к ТГСК возникают у 3023 человек – старше 20 лет и у 649 человек – младше 20 лет. Используя эти данные, мы построили количественную модель вероятности подбора образцов ПК для urgentных кандидатов на трансплантацию. Однако не все кандидаты на ТГСК, которые теоретически имеют совместимого донора или ПК, подвергаются трансплантации, поэтому в данной модели мы исходили из того, что только 10% для взрослых и 20% для детей из всех совпадений с образцами ПК заканчиваются трансплантацией.

Модель вероятности подбора образцов ПК в зависимости от объёма регистра

Степень совместимости ПК	Регистр образцов ПК							
	2000	4000	6000	12500	25000	50000	100000	200000
<i>Вероятность подбора образцов ПК для пациентов > 20 лет</i>								
6/6	0	0,001	0,01	0,02	0,04	0,07	0,10	0,14
5/6	0,10	0,13	0,15	0,20	0,30	0,4	0,49	0,59
4/6	0,40	0,45	0,50	0,60	0,70	0,84	0,90	0,94
<i>Вероятность подбора образцов ПК для пациентов < 20 лет</i>								
6/6	0,005	0,11	0,14	0,15	0,20	0,23	0,29	0,37
5/6	0,50	0,63	0,68	0,70	0,74	0,76	0,83	0,89
4/6	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99

С увеличением регистра банка ПК с 2000 до 200 000 единиц увеличивается количество возможных трансплантаций ПК с 250 до 413 и степень совместимости образцов ПК. Для расчёта лет сохранённой жизни после трансплантации ПК мы использовали модель, в которой уровень выживаемости после трансплантаций зависит от уровня совместимости и подсчитали ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ), основываясь на данных таблиц ОПЖ за 2008 г. [8]. ОПЖ для пациентов после ТГСК, через 5 лет после трансплантации составит 23 года (5,6 + 17,44 г.), ОПЖ для детей, подвергшихся трансплантации в 5 лет, составит в условиях РФ – 56 лет. Используя математическую модель, далее мы рассчитали общие годы сохранённой жизни при проведении расчётного количества возможных трансплантаций ПК. Увеличение регистра

ПК с 2000 до 200 000 единиц тесно связано с увеличением общих лет сохранённой жизни с 3900 до 5498 и составит 1598 лет при условии проведения трансплантации ПК.

Анализ затрат. Для проведения анализа затрат нами была построена модель, позволяющая определить удаленный во времени экономический эффект трансплантаций образцов ПК в зависимости от объёма регистра. Модель включала в себя калькуляторы для расчета стоимости начальных расходов на создание банка ПК (C_0), ежегодных затрат (C) и лечебных расходов на трансплантацию (C^T) в зависимости от объёма регистра и количества проводимых трансплантаций. Основываясь на экономических расчётах Самарского публичного банка ПК, мы оценили стоимость исходного процесса заготовки и обработки (C^{PS}) для хранящихся образцов – 34 768,00 руб., стоимость

брака (C^{PD}) – 7390,00 руб., и годовую стоимость хранения (C^S) – 1450,00 руб., при уровне образцов ненадлежащего качества (λ) – 50%. В экономические расчёты были включены все статьи затрат, включая все накладные расходы.

Стоимость МТ ТГСК (C^T) включает в себя прямые и непрямые затраты. Прямые затраты:

1) затраты на лечебно-диагностическую процедуру ТГСК(C_i);

2) затраты на фармакотерапию после проведения трансплантации иммунодепрессантами в течение 8 месяцев (C_c);

3) непрямые затраты складываются из затрат от потери ВВП в результате временной нетрудоспособности и затрат на выплату по листам ВУТ (IC).

Суммарные затраты на технологию ТГСК были равны:

$$C^T = C_i + C_c + IC = 808\,500,0 + 372\,960,00 + 606\,374,5 = 1\,787\,834,5 \text{ руб.}$$

Оценка финансовых вложений: мы оценили изменение суммы финансовых вложений в зависимости от объёма регистра (N) по указанным выше формулам. С увеличением регистра с 2000 до 200 000 единиц цена за образец ПК возрастает с 93 тыс. руб. до 1,4 млн руб., ежегодные расходы банка увеличиваются с 13,4 млн руб. до 307 млн руб. и начальная цена вложений увеличивается с 84,3 млн руб. в 100 раз до 8,4 млрд руб.

Анализ «затраты-эффективность». Посредством математического моделирования мы определили удалённый во времени эффект проведения трансплантации ПК, выраженный в увеличении лет сохранённой жизни, в зависимости от объёма регистра. Была рассчитана сумма общих финансовых вложений (TC), как сумма ежегодных затрат банка (C), начальных расходов на создание банка ПК (C_i) и стоимости трансплантации (C^T).

$$TC(N) = C + rC^0 + C^T,$$

где r – коэффициент рентабельности (0,03%). Приращение показателя «затраты – эффективность» (ICER) мы оценивали по увеличению стоимости года сохранённой жизни, который тесно связан с увеличением хранилища с N до N':

$$ICER(N, N') = \frac{TC(N') - TC(N)}{LYG(N') - LYG(N)},$$

$$LYG(N') - LYG(N),$$

где LYG – годы сохранённой жизни.

При увеличении объёма регистра с 50 000 до 100 000 единиц ПК необходимы дополнительные финансовые вложения в

объёме 168,7 млн руб. для дополнительного сохранения 233 лет жизни, показатель ICER равен 724 тыс. руб. (168,7 млн руб./233).

Обсуждение результатов: решение о том, какое количество образцов ПК оптимально для национального регистра с точки зрения «затраты-эффективность», является социально и экономически важным для органов управления здравоохранением РФ. Для оценки экономической целесообразности увеличения регистра образцов ПК мы будем опираться на показатель фармакоэкономической целесообразности – «порог готовности платить» (ПГП), который отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение определённого терапевтического эффекта. Согласно рекомендациям комиссии по фармакоэкономике ВОЗ, в соответствии с которой ПГП рассчитывается путём умножения на три ВВП страны, рассчитанного на душу населения [2]. Для России на основании данных о ВВП на душу населения за 2009 г. ПГП составляет 826 599 руб. (27,5 тыс. \$ США). С увеличением объёма регистра от 2000 до 200 000 единиц ПК происходит как увеличение затрат – суммы общих финансовых вложений (TC) с 463 млн руб. до 1,3 млрд руб., так и увеличение эффективности, выраженное в годах сохранённой жизни с 3900 до 5498. Инкрементальный показатель «затраты-эффективность» (ICER) увеличивается от 132 тыс. руб. до 1,3 млн руб. на год сохранённой жизни. В условиях здравоохранения РФ с учётом ПГП целесообразно создание национального публичного регистра образцов ПК объёмом до 100 000 единиц, при этом показатель увеличения стоимости года сохранённой жизни равен 724 тыс. руб./ICER. Данную МТ необходимо тиражировать и развивать. В настоящее время Самарский банк пуповинной крови – стал учебным центром для всех вновь образованных государственных банков ПК.

Заключение и выводы: на основании вышеприведённого примера успешного внедрения новой МТ – «Заготовка, обработка и хранение пуповинной/плацентарной крови» в практику здравоохранения Самарской области в период с 2003–2011 гг., можно сделать следующие выводы о необходимых этапах внедрения новых МТ:

1) научное обоснование клинической эффективности новой МТ;

2) оценка и выделение необходимых ресурсов для внедрения новой МТ;

3) обучение сотрудников новой МТ, составление технологических карт, стандартных операционных процедур, отработка новой технологии; получение разрешения на

применение новой МТ в ФС по надзору в сфере здравоохранения и социального развития;

4) внедрение инновационных форм управления технологией – СМК стандарта ИСО 9001:2008;

5) внедрение вспомогательных информационных технологий;

6) оценка результативности и эффективности, проведение фармакоэкономического анализа, тиражирование новой МТ.

Список литературы

1. Владимирская Е.Б., Румянцев А.Г. Дифференцированные потенции стволовых гемопоэтических клеток // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. – 2011. – №1. – С. 7–11.
3. Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review. // Health Technol Assess. – 2010. – №14(54). – P. 11–30.
4. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation

in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. // Lancet. – 2010. – Vol. 11(7). – P. 653–660.

5. Gluckman E., Broxmeyer H.E., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical cord from an HLA – identical sibling // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 321. – P. 1184–1178.

6. Koreth J, Schlenk R, Kopeccky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials // JAMA. – 2009. – Vol. 301(22). – P. 2349– 2361.

7. Howard D, Maiers M, Kollman C, et al. A cost-benefit analysis of increasing cord blood inventory levels / Cord blood // Washington DC. – 2005. – P. 221–241.

8. <http://www.gks.ru> (дата обращения: 20.03.2011).

Рецензенты:

Чертухина О.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИПО ГОУ «Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Самара;

Мельников В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 28.06.2011.

УДК 616.72-007.17-08-036.838:615.83

ВЛИЯНИЕ РАДНОТЕРАПИИ НА ХРОМОСОМНЫЕ АБЕРРАЦИИ И УРОВЕНЬ АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ В КЛЕТКАХ СИНОВИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

¹Ударцев Е.Ю., ²Ильинских Н.Н.¹Санаторий «Алтай-WEST», Белокуриха, e-mail: info@altai-west.ru;²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

В настоящем исследовании представлены данные хромосомного анализа и определения уровня антинуклеарных антител к клеткам синовию у 28 больных в возрасте 35–50 лет с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов. Было установлено, что в синовию больных посттравматическим остеоартрозом возрастает – в зависимости от титра антинуклеарных антител – на 80,6–84,4% количество синовиоцитов с цитогенетическими нарушениями в виде различных хромосомных aberrаций с прямо пропорциональной связью между этими явлениями, что подтверждает непосредственное влияние антинуклеарных антител на изменения ядерного аппарата синовиоцитов. После проведения радонотерапии в эквивалентной дозе альфа-излучения 280 мкЗв зафиксировано снижение на 50–75% титра антинуклеарных антител к клеткам синовию, уменьшение на 48,9% количества хромосомных aberrаций синовиоцитов и числа аномалий в их ядерном аппарате. Эти изменения способствовали повышению митотической активности синовиоцитов, увеличению на 52,5% активности белкового синтеза в них, снижению на 63,4% числа клеток с микроядрами и усилению пролиферативных процессов в синовиальной среде пораженного сустава.

Ключевые слова: хромосомные aberrации, антинуклеарные антитела, посттравматический остеоартроз, радонотерапия

INFLUENCE RADONOTHERAPY TO CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND LEVEL OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES INTO SYNOVIAL CELLS OF PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC OSTEOARTHRITIS

¹Udartsev Y.Y., ²Ilyinskikh N.N.¹Sanatorium «Altai-WEST», Belokurikha, e-mail: info@altai-west.ru;²The Siberian state medical university, Tomsk, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

At true study evidence results of chromosomal analysis and detection level of antinuclear antibodies for synovial cells of 28 patients at age 35-50 years with posttraumatic osteoarthritis of knee. Established increase into synovial of patients posttraumatic osteoarthritis depending to on titre of antinuclear antibodies on 80,6–84,4% number synoviocytes with cytogenetical disorders such as various chromosomal aberrations with straightproportional connection between this phenomena. After radonotherapy in 280 mkZv dose equivalent noted decrease on 50–75% titre antinuclear antibodies for synovial cells, reduction on 48,9% number chromosomal aberrations of synoviocytes find number anomalies in their nuclear apparatus. This changes promoted to elevation mitotical activity of synoviocytes, increase on 52,5% intensivity of protein syntesis, reduction on 63,4% number of cells with micronucleus, enhancement proliferatively processes in synovial medium of damaged joint.

Keywords: chromosomal aberrations, antinuclear antibodies, posttraumatic osteoarthritis, radonotherapy

Воспалительный процесс, сопровождающий развитие посттравматического остеоартроза (ПТОА), приводит к существенному изменению состава клеток синовию [2, 3]. В лечении этого заболевания широко используется радонотерапия (РТ), спецификой лечебного действия которой является ионизирующее альфа-излучение дочерних продуктов радона (ДПР) – радия А, В, С, С¹. Одним из обоснований к применению РТ при лечении ПТОА считается её способность стимулировать репаративные процессы в синовию, что, в конечном итоге, по-видимому, оказывает лечебный эффект при остеоартрозах [4, 5]. Однако данные о влиянии РТ на морфофункциональное состояние клеток синовиальной среды сустава получены визуально, без морфометрии и без привлечения компьютерных методов анализа этих клеток. Практически отсутствуют также данные по цитологическому

количественному изучению ядерного аппарата синовиоцитов, изменения в котором может свидетельствовать о внутриклеточных процессах на уровне генетических структур клетки. В исследованиях, проведенных нами ранее, было установлено, что под влиянием малых доз ионизирующего излучения у больных с посттравматическими остеоартрозами наблюдается существенное изменение в морфологии ядерного аппарата клеток синовию, что мы связывали с процессами полиплоидизации этих клеток и о возможном изменении активности апоптотических процессов и ДНК-репарации синовиоцитов [6]. Также имеются данные о том, что при некоторых заболеваниях суставов наблюдается повышенный уровень клеток с нарушениями в числе и структуре хромосом, что коррелируют с повышенным уровнем антинуклеарных антител в сыворотке крови больных [7, 8, 9]. В связи

с тем, что при некоторых формах дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов наблюдается повышенный уровень антинуклеарных антител [10], закономерно предположить, что изменения ядерного аппарата наблюдаемые нами при посттравматических остеоартрозах, обусловлены проникновением в ядра клеток синовию антинуклеарных антител, что способствует появлению различных аномалий ядра синовиоцитов. Данные такого рода могут представлять особое значение при постановке точного диагноза, степени изменений синовиоцитов и эффективности терапии остеоартрита.

Цель исследования: изучить влияние радонотерапии на уровень антинуклеарных антител и хромосомные aberrации в клетках синовиоцитов больных посттравматическим остеоартрозом.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 28 больных в возрасте 31–58 лет с посттравматическим остеоартрозом (ПТОА) коленных суставов (КС) I–II стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса (1957). Больных для исследования отбирали методом сплошной выборки при добровольном письменном согласии в соответствии с решением Департамента государственной аттестации научных и научно-практических работников Минобрнауки России «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики» (Приказ МЗ РФ № 266 от 19.06.03). Исследование одобрено Этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 26 от 30.04.2008).

Пациентам назначали общие радоновые ванны с концентрацией радона 0,19 кБк/л, температурой 36 °С, экспозицией 15 минут, на курс 14 процедур, эквивалентная доза (ЭД) альфа-излучения за курс составила 280 мкЗв.

Синовиальную жидкость получали пункцией коленного сустава в объеме 0,1–0,2 мл до лечения при поступлении больного в санаторий и через 3 недели (по окончании лечения). Культивирование синовиоцитов проводили по методу P.S. Moorhead (1989) с некоторыми модификациями. Культуры инкубировали в термостате при 37° в течение 48–55 часов. За 3 часа до приготовления препаратов во флаконы с культурами синовиоцитов вводили колхицин в конечной концентрации 0,5 мкг на 1 мл среды. Гипотоническую обработку производили 6 минут 0,56% раствором КС1. Фиксировали клетки в трех сменах смеси ледяной уксусной кислоты с метанолом (1:3). В последней смене фиксатора оставляли 0,5 мл надосадочной жидкости, в которой тщательно ресуспендировали клетки и капали по 1–2 капли на охлажденные предметные стекла, высушивали. Через 1–2 недели хранения препаратов проводили дифференциальное окрашивание хромосом, используя технику G-окраски. Препараты помещали в 0,025% раствор трипсина, подогретый до 37° на 1–2 минуты, ополаскивали в 2xSSC (стандартном солевом растворе), в трех сменах этилового спирта (70°, 96°, 100°), окрашивали по Романовско-Гимза разведенным 1:50 фосфатным буфером Зе-

ренсена pH 6,8 в течение 5–15 минут. Изучение хромосом проводили при увеличении 10x90, используя микроскоп Reichert NP-1640 (Австрия). Для анализа отбирали метафазы с учетом предложений Н.П. Бочкова (1974).

Для идентификации хромосом человека использовалась система классификации хромосом, принятая в 1971 году на Парижской конференции по цитогенетике человека [1]. У каждого человека изучено не менее 100 метафаз, а при использовании микроядерного теста – 3000 клеток. У каждого больного при использовании компьютерного метода анализировали 250–300 интерфазных клеток. Кроме того, визуально на препаратах просматривали у каждого больного в каждом случае (до и после лечения) не менее 10000 клеток, отмечая особенности морфологии ядра, наличие апоптотически измененных клеток, митозов, патологически измененных делящихся клеток согласно критериям, представленным нами ранее [2].

Из структурных нарушений хромосом учитывались хроматидные и хромосомные разрывы, ацентрические одиночные и парные фрагменты и обмены. Критерием отличия разрыва от пробела считалось обязательное его смещение, а не расстояние неокрашенного участка, поскольку длина пробела может варьироваться. Кроме того, учитывались аномалии в числе хромосом: анеуплоидные (гипо- и гиперплоидные) и полиплоидные клетки, а также частота ассоциаций ядрышкообразующих хромосом.

Активность эксцизионной ДНК-репарации оценивалась по методу Г.Д. Засухиной (1975). Репаративный синтез (РС ДНК), индуцируемый 4-нитрохинолин-1-оксидом (4 НХО), определяли с помощью метода сцинтилляционной радиометрии по включению H^3 – тимидина в общую массу клеток при подавлении репликативного синтеза ДНК гидрохлоридом (10 мкмоль/мл). Для индукции репаративного синтеза использовали 4 НХО в концентрации $2,5 \cdot 10^{-6}$ М при экспозиции 30 мин. Концентрация H^3 тимидина – 10 мкК/мл. Изотоп добавляли сразу после обработки мутагенами и инкубировали 2 часа в среде роста. Клетки промывали и определенное их количество осаждали на миллиметровые фильтры (диаметр пор 0,3 мкм) в 5%-й трихлоруксусной кислоте. Радиоактивность просчитывали в толуольном сцинтиллаторе на счетчике Mark III. Об интенсивности репаративного синтеза судили по величине индекса стимуляции, представляющего собой отношение имп/мин в обработанных мутагеном клетках к имп/мин в контрольных клетках.

Антитела к нДНК (ANA) обнаруживали с помощью реакции связывания комплемента по методу и при использовании тестовых систем разработанных Lahey Hitchcock Medical Center (Massachusetts USA). В зависимости от уровня антител всех обследованных больных разделяли на 3 группы: 1-я группа – больные имели титр антител 1:80 и менее; 2-я группа – 1:160–1:320 и 3-я более 1:320.

Для проверки достоверности различий между исследуемыми группами, в которых данные были распределены по нормальному закону, использовали t-критерий Стьюдента. В случае отличия вида распределения изучаемых переменных от нормального гауссового распределения, достоверность различий проверяли при помощи непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни, χ^2 и методом ранговой корреляции по Спирмену с применением пакета компьютерных программ Statistica-5. Различия считали

достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Критерий χ^2 употребляли для сравнения эмпирического распределения частоты хроматидных и хромосомных разрывов и анеуплоидии по группам хромосом и по отдельным хромосомам набора с ожидаемым теоретическим распределением цитогенетических нарушений по группам хромосом и отдельным хромосомам. При этом предполагалась равная вероятность моносомий или трисомий для любой хромосомы генома, а также равная вероятность индукции повреждения для

любого участка у любой хромосомы набора, то есть пропорционально ее длине.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных остеоартрозом по сравнению со здоровыми донорами существенно возрастает частота клеток синовии с цитогенетическими нарушениями (табл. 1).

Таблица 1

Частота синовиоцитов с цитогенетическими нарушениями в синовии у больных ПТОА КС в зависимости от уровня антинуCLEARных антител (в %)

Регистрируемый показатель	1-я группа больных	2-я группа больных	3-я группа больных
	Титр ANA 1:80 и ниже	Титр ANA 1:160- 1:320	Титр ANA выше 1:320
Число клеток со структурными нарушениями хромосом	3,5 ± 0,4	21,6 ± 1,5*	29,6 ± 0,9*
Число хромосом с нарушениями	3,9 ± 0,4	27,5 ± 2,1*	34,1 ± 2,2*
хромосомные разрывы	0,3 ± 0,2	2,6 ± 0,8*	3,9 ± 0,7*
хроматидные разрывы	2,5 ± 0,3	19,1 ± 1,6*	22,3 ± 1,7*
обмены	0,3 ± 0,2	1,4 ± 0,6**	2,4 ± 0,4*
прочие	0,8 ± 0,2	4,3 ± 1,0*	5,8 ± 1,2*
Число клеток с измененным числом хромосом	4,6 ± 0,7	14,3 ± 0,9*	17,1 ± 1,5*
гипоплоидных	4,2 ± 0,6	9,1 ± 1,0*	11,1 ± 1,1*
гиперплоидных	0,3 ± 0,2	1,4 ± 0,6**	3,0 ± 0,7*
полиплоидных	0,1 ± 0,08	3,4 ± 0,5**	3,0 ± 0,8*
Всего клеток с цитогенетическими нарушениями	6,6 ± 0,7	34,1 ± 2,8*	42,3 ± 1,9*

Примечание:

* – значения, достоверно отличающиеся от данных 1-й группы больных с $p < 0,01$;

** – значения, достоверно отличающиеся от данных 1-й группы больных с $p < 0,05$.

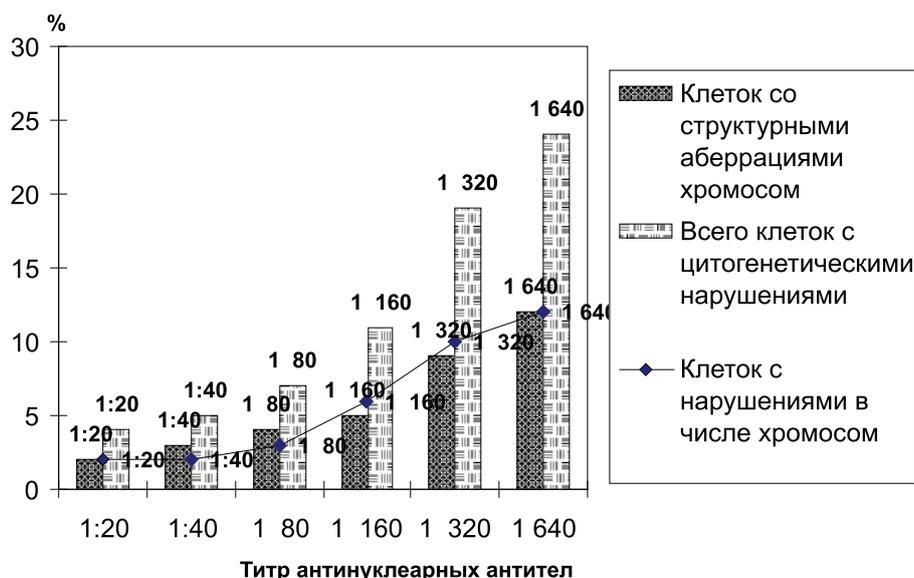
У больных 3-й группы отмечена наибольшая частота клеток с цитогенетическими нарушениями – 42,3 ± 1,9% (в контроле 6,6 ± 0,7%), при этом среди аномальных клеток наблюдались как с нарушениями в структуре хромосом (29,6 ± 1,5% при 3,5 ± 0,4% в контроле; $p < 0,01$), так и с нарушениями в числе хромосом (17,1 ± 1,5% при 4,6 ± 0,7% в контроле; $p < 0,01$). При этом у больных 2-й группы частота клеток с цитогенетическими нарушениями составляет соответственно 34,1 ± 0,8 и 14,3 ± 0,9%, что, однако, значительно превышает уровень, наблюдаемый в синовии у больных 1-й группы ($p < 0,01$). Корреляционный анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что у больных наблюдается достоверная ($p < 0,01$) прямо пропорциональная зависимость ($r = 0,82$) между частотой клеток с цитогенетическими нарушениями и уровнем показателей антинуCLEARных антител (рисунок).

Полученные данные свидетельствовали (табл. 2), что после лечения у больных 3-й группы происходит достоверное снижение основных показателей цитогенетиче-

ского анализа синовиоцитов, в то же время эти данные были существенно выше наблюдаемого уровня у больных с титром антинуCLEARных антител, равным меньше 1:80 (см. табл. 1). Кроме того, после курса лечения с использованием РТ в ЭД альфа-излучения 280 мкЗв у больных отмечено существенное снижение титра антинуCLEARных антител в синовии. Так, если до лечения титр у больного составлял 1:320 и выше, то после курса лечения титр снизился до величин 1:160 или 1:80 и ниже.

Анализ ассоциаций ядрышкообразующих хромосом показал, что у больных с титром антинуCLEARных антител 1:320 и выше по сравнению с 1-й группой больных (титр антинуCLEARных антител 1:80 и ниже) наблюдается повышенный уровень числа ассоциирующих хромосом в расчете на одну клетку, при этом увеличивается число клеток с ассоциациями 5 и 4-х хромосом (табл. 3).

Выполненный корреляционный анализ свидетельствовал, что имеется достоверная обратно пропорциональная связь между числом клеток с большим числом ассоци-



Прямо пропорциональная связь между уровнем антинуклеарных антител и частотой клеток с цитогенетическими нарушениями в синовии больных ПТОА КС

Таблица 2

Частота клеток с цитогенетическими нарушениями в культурах синовиоцитов у больных ПТОА КС и изменение титра антинуклеарных антител в синовии до и после РТ с ЭД альфа-излучения 280 мкЗв

Регистрируемый показатель	До РТ (титр ANA выше 1:320)	После РТ (титр ANA ниже 1:160)
Число клеток со структурными нарушениями хромосом	29,6 ± 1,5	15,8 ± 2,2*
Число хромосом с нарушениями	34,1 ± 2,2	17,2 ± 2,4*
хромосомные разрывы	3,9 ± 0,7	1,2 ± 0,3*+*
хроматидные разрывы	22,3 ± 1,7	12,7 ± 2,1*
обмены	2,4 ± 0,4	1,9 ± 0,5
прочие	5,6 ± 1,0	1,4 ± 0,5*
Число клеток с измененным числом хромосом	17,1 ± 1,5	5,8 ± 0,8*
гипоплоидных	11,1 ± 1,1	2,7 ± 0,5*
гиперплоидных	3,0 ± 0,7	1,4 ± 0,5
полиплоидных	3,0 ± 0,8	1,7 ± 0,2**
Всего клеток с цитогенетическими нарушениями	42,3 ± 1,9	21,6 ± 2,6*

Примечание: * – значения, достоверно отличающиеся от уровня наблюдаемого до лечения с $p < 0,01$; ** – значения, достоверно отличающиеся от уровня наблюдаемого до лечения с $p < 0,05$.

ирующихся акроцентрических хромосом и митотической активностью синовиоцитов ($r = -0,68$; $P < 0,01$). Кроме того, установлена зависимость между величиной ядрышка и числом хромосом, вступающих в ассоциации ($r = +0,72$; $P < 0,01$), а также митотической активностью культуры синовиоцитов ($r = +0,56$; $P < 0,01$).

Уровень цитогенетических aberrаций в клетках больных был определен также микроядерным тестом. Анализ проводили в блокированных цитохалазином В синовиоцитах. ДНК-репаративный синтез, индуцированный 4-нитрохиолин-1-оксидом

(4-НХО), определяли с помощью метода сцинтилляционной радиометрии по включению ^3H -тимидина в общую массу клеток при подавлении репликативного синтеза ДНК гидроксимочевинной (10 мкмоль/мл). Результаты микроядерного и ДНК-репаративного анализа свидетельствовали о том, что больные ПТОА КС 3-й группы независимо от его клинической формы представляют статистически однородную группу. Так, установлено, что у этих больных при поступлении и при выписке содержание синовиоцитов с микроядрами было достоверно выше, чем у больных 1-й группы (табл. 4).

Таблица 3

Число клеток с ассоциациями ядрышкообразующих хромосом в синовиоцитах больных ПТОА КС до и после РТ с ЭД альфа-излучения 280 мкЗв

Регистрируемый показатель		Число ассоциаций хромосом (в %)	
Число ядрышкообразующих хромосом, вступающих в ассоциации в расчете на 1 клетку		1,7 ± 0,3**	2,6 ± 0,4**
Без ассоциаций		8,0±1,1	5,3±0,7
2-х хромосом		30,1 ± 3,6	18,1 ± 3,8
3-х хромосом		31,0 ± 4,5	10,0 ± 4,6
4-х хромосом		15,4 ± 3,4	17,4 ± 3,6
5-ти хромосом		4,4 ± 1,1	15,0 ± 3,8
6-ти хромосом		4,3 ± 1,1	9,8 ± 1,2**
7-ми хромосом		3,2 ± 0,8	5,4 ± 0,9**
8-ми хромосом		2,2 ± 0,4	5,3 ± 0,6
9-ти хромосом		1,0 ± 0,3	2,1 ± 0,5
10-ти хромосом		0,4 ± 0,2	2,9 ± 0,4

Примечание: * – значения достоверно отличающиеся от уровня наблюдаемого до лечения с $p < 0,01$; ** – значения достоверно отличающиеся от уровня наблюдаемого до лечения с $p < 0,05$.

Таблица 4

Уровень синовиоцитов с микроядрами и ДНК-репаративная активность в клетках синовиоцитов у больных ПТОА КС до и после РТ в ЭД альфа-излучения 280 мкЗв

Показатель	До РТ в ЭД альфа-излучения 280 мкЗв	После РТ в ЭД альфа-излучения 280 мкЗв
Число синовиоцитов с микроядрами (в %)	3,0 ± 0,2*	1,1 ± 0,1*
Индекс стимуляции ДНК-репаративной активности (в усл. ед.)	1,2 ± 0,2*	2,5 ± 0,4*

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$ показателей 3-й группы от показателей 1-й группы.

Анализ состояния эксцизионной ДНК-репарации синовиоцитов показал, что после РТ с ЭД альфа-излучения 280 мкЗв у больных отмечается возрастание этого показателя до уровня, характерного для здоровых доноров, при этом в синовии наблюдается снижение числа клеток с микроядрами (см. табл. 4). Корреляционный анализ позволяет заключить о наличии обратно пропорциональной достоверной связи между анализируемыми значениями ДНК-репарации и числом клеток с микроядрами.

Выводы

1. В синовии больных с посттравматическим остеоартрозом возрастает – в зависимости от титра антинуклеарных антител – на 80,6–84,4% количество синовиоцитов с цитогенетическими нарушениями в виде различных хромосомных aberrаций с прямо пропорциональной связью между этими явлениями, что свидетельствует о непосредственном влиянии антинуклеарных антител на изменения в ядерном аппарате синовиоцитов.

2. Под влиянием радонотерапии в эквивалентной дозе альфа-излучения 280 мкЗв в синовии больных посттравматическим остеоартрозом происходят:

- снижение на 50–75% титра антинуклеарных антител к клеткам синовиоцитов;
- уменьшение на 48,9% количества хромосомных aberrаций синовиоцитов и числа аномалий в их ядерном аппарате;
- повышение митотической активности синовиоцитов;
- увеличение на 52% активности белкового синтеза в синовиоцитах;

- снижение на 63,4% числа клеток с микроядрами;
- усиление пролиферативных процессов в синовиальной среде пораженного сустава.

Список литературы

1. Захаров А.Ф., Бенюш В.А. Хромосомы человека: Атлас. – М.: Медицина, 1982. – 436 с.
2. Влияние лечения радоном на изменения морфологии синовиоцитов больных артритом / Н.Н. Ильинских, Е.Ю. Ударцев, Е.Н. Ильинских и др. // *Естествознание и гуманизм*. – 2007. – Т 4, № 4. – С. 38–39.
3. Влияние малых доз ионизирующего излучения на морфофункциональное состояние синовиоцитов у больных посттравматическим остеоартрозом / Е.Ю. Ударцев, Н.Н. Ильинских, Е.А. Распопова и др. // *Новые технологии восстановительной медицины и курортологии: XIV Российско-Португальский симпозиум (физиотерапия, реабилитация, спортивная медицина): Тезисы докладов*. – Португалия, 3-10 октября 2008. – С. 93–95.
4. Falkenbach A, Kovacs J, Franke A. et al. Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases-review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Rheumatol Int.* – 2005. – №25(3). – P. 205–210
5. Franke A, Reiner L, Resch KL. Long-term benefit of radon spa therapy in the rehabilitation of rheumatoid arthritis: a randomised, double-blinded trial // *Rheumatol Int.* – 2007. – №27(8). – P. 703-713.
6. Lee SH, Chang DK, Goel A. et al. Microsatellite instability and suppressed DNA repair enzyme expression in rheumatoid arthritis // *J Immunol.* – 2003. – №1;170(9). – P. 4869.
7. Knorr J., Sosnov E.R., Rivolta R.D. Induced of chromosomes aberrations in osteoarthritis and antinuclear antitels // *Rheumatol. Int.* . – 2001. – №21 (2). – P. 234–239.
8. Seardoni H., Muller M.J., Hsu E.T. Cellular lasing and aetiology of late somatic effects of ionizing radiation // *Bull.Nat. Inst. Anim. India.* – 2001. – Vol. 19. – P. 37–43.
9. Study on biologic effects of radon and thermal therapy on osteoarthritis / K. Yamaoka, F. Mitsunobu, K. Hanamoto et al. // *J Pain.* – 2004. – Vol. 5(1). – P. 20–25.
10. Yooh N., Unitar G.F., Rooh T. Detecting single antibody-forming cells // In: *Progress in immunology*. – New York, 2008. – Vol. 3. – P. 339–355.

Рецензенты:

Корниасова Е.В., д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава РФ», г. Барнаул;

Кулишова Т.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины ФПК и ППС ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Росздрава РФ», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 6181-078-033

**ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ УСЛОВИЙ НА ЦИРКУЛЯЦИЮ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
КИШЕЧНЫХ ПАЗИТОЗОВ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ****Халафли Х.Н.***Азербайджанский медицинский университет, Баку, e-mail: khalafli@mail.ru*

Представляло особый интерес изучение наличия риска для заражения населения кишечными паразитами в современных условиях г. Баку. Всего исследовано 386 проб почвы, яйца геогельминтов обнаружены в 130 пробах ($33,7 \pm 2,4\%$). Наиболее стойкими к факторам внешней среды являются яйца токсокар собак, поэтому среди них больше всего на инвазионной стадии – $34,7 \pm 2,9\%$. Затем следуют инвазионные яйца аскарид – $23,2 \pm 3,05\%$, яйца власоглавы – $15,0 \pm 2,5\%$ и менее всего инвазионных личинок трихостронгилид – $8,0 \pm 2,6\%$. Большая численность собак, в т.ч. безнадзорных, отсутствие специально выделенных мест для выгула собак, использование человеческих нечистот и необезвреженного навоза скота в качестве удобрения, несвоевременный сбор, вывоз и утилизация в неканализированных поселках нечистот и бытового мусора приводят к интенсивному обсеменению почвы яйцами и личинками геогельминтов, особенно в поселках сельского типа.

Ключевые слова: кишечные паразитарные заболевания, паразитозы человека, глистные инвазии**INFLUENCE OF AN ENVIRONMENT ON CIRCULATION OF ACTIVATORS
INTESTINAL PARAZITOSIS IN ENVIRONMENT****Khalafli K.N.***Azerbaijan Medical University, Baku, e-mail: khalafli@mail.ru*

Represented special interest to study presence of risk for population infection intestinal паразитами in modern conditions of of Baku. 386 tests of ground in total are investigated, the eggs geohelminthes are detected in 130 tests ($33,7 \pm 2,4\%$). Most proof to the factors of the external environment are the eggs токсокар of dogs, therefore among them most of all on invasiv of a stage - $34,7 \pm 2,9\%$. Then egg trichocephalus – $15,0 \pm 2,5\%$ and less all invasiv egg trichostrongilid – $8,0 \pm 2,6\%$ follow invasiv of an egg ascaris $23,2 \pm 3,05\%$. The big number of dogs, including neglected, absence of specially allocated places for выгула dogs, use of a human sewage and not neutralised manure of cattle as fertilizer, untimely gathering, export and recycling in tere is no water drain settlements of a sewage and household dust leads intensive dispersion soils eggs and larvae geohelminthes, especially in settlements of rural type.

Keywords: intestinal parasitic diseases, human intestinal parasitosis, helminthic infections

По данным Всемирной организации здравоохранения, из 50 млн человек, ежегодно умирающих в мире, более чем у 16 млн причиной смерти являются инфекционные и паразитарные заболевания [9]. В структуре инфекционных заболеваний кишечные гельминтозы находятся на третьем месте. Согласно оценке Всемирного банка, экономический ущерб от кишечных гельминтозов занимает четвертое место среди наносимого всеми болезнями и травмами. Учитывая важность борьбы с паразитарными болезнями для многих стран, 54-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2001 г. одобрила стратегию борьбы с геогельминтозами до 2010 г. [9]. На территории Азербайджана широко распространены около 30 видов, остальных обнаруживают в единичных случаях [4].

Мощным фактором распространения гельминтозов зачастую служит загрязнение окружающей среды яйцами гельминтов в результате сброса сточных вод и стоков животноводческих комплексов [1, 3, 8]. Яйцами гельминтов загрязнены почва, ягоды, овощи, выращиваемые на сельскохозяйственных полях орошения многих городов. В послед-

ние годы отмечается существенный рост среди населения геогельминтозов [6, 7].

Цель исследования – изучить в современных условиях наличие риска для заражения населения г. Баку кишечными паразитами.

Материалы и методы исследования

Исследование почвы проводилось в 5 условных участках г. Баку: центр города, периферия, пригороды городского типа, поселки сельского типа канализированные, поселки сельского типа неканализированные. Особый интерес представляло изучение состояния обсеменности почвы яйцами геогельминтов в основном с огородов, а в центре города с детских песочниц, на территории детских учреждений. Почву исследовали по методу Н.А. Романенко. [2] Отбор проб и их паразитологическое исследование проводили в соответствии с нормативно-методическими документами:

МУК 4.2.796 – 99 «Методы санитарно-паразитологических исследований»;

МУК 4.2.735–99 «Паразитологические методы лабораторной диагностики гельминтозов и протозозов»;

МУ 3.2.1756–03 «Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями».

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления современных эпидемиологических особенностей распространения кишечных паразитозов среди населения нами проведены санитарно-гельминто-

гические исследования почвы, паразитологические исследования воды из шахтных и трубчатых колодцев, колодцев-фильтров, родников и каптажей родников. Результаты исследований проб почвы в г.Баку приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования почвы на наличие яиц и личинок геогельминтозов

Участки города	Число исследованных проб	Число положительных проб		Число обнаруженных яиц и личинок в пересчете на 1 кг почвы			
		абс.	%	аскарид	власоглавы	трихостронгилиды	токсокар
Центр города	59	7	11,9±4,3	2,4	3,7	1,0	7,8
Перицентр	64	19	29,7 ± 5,8	9,1	10,3	3,4	11,3
Пригороды городского типа	87	29	33,3 ± 5,1	7,8	8,7	3,4	13,6
Поселки сельского типа канализованные	85	37	43,5 ± 5,4	13,6	14,6	6,6	17,4
Поселки сельского типа неканализованные	91	38	41,8 ± 5,2	14,5	15,2	6,8	18,7
Всего	386	130	33,7 ± 2,4	10,1	11,0	4,6	14,4

Всего исследовано 386 проб почвы, яйца геогельминтов обнаружены в 130 пробах (33,7 ± 2,4%). В общей сложности обнаружено 194 яйца аскарид, 213 яиц власоглавы, 88 яиц трихостронгилиды, 62 яйца тениид, 277 яиц токсокар, 29 яиц фасциол, а также многочисленные яйца и личинки паразитов животных и птиц.

Как принято при санитарно-гельминтологических исследованиях, количество обнаруженных яиц и личинок пересчитывалось на 1 кг исследованной почвы. Наименее загрязнены яйцами и личинками геогельминтов пробы почвы, взятые в центре города – 11,9 ± 4,3%, что связано с канализованностью и практически полным отсутствием во дворах открытых участков почвы. Яйца и личинки нами были обнаружены на детских песочницах дошкольных учреждений. При беседах с персоналом выяснилось, что собаки в детских дошкольных учреждениях отсутствуют, но отмечают, что бродячие животные нередко находятся на их территории из-за отсутствия огражде-

ния. Кроме того, наблюдения показали, что некоторые владельцы собак выгуливают их в вечерние и утренние часы на территории отдельных детских учреждений и близи их. Наиболее обсеменена яйцами токсокар почва на территории школ, которые не огорожены, и собаки и кошки беспрепятственно посещают их. Наиболее же загрязнены яйцами и личинками почвы в поселках сельского типа канализованных и неканализованных ($\chi^2 = 1,34-3,03$; $p > 0,5$) соответственно 43,5 ± 5,4 и 41,8 ± 5,2% ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,05$). Это, по-видимому, можно объяснить тем, что в каждом дворе содержат по несколько собак. Во всех дворах имеются приусадебные участки с большими территориями открытой почвы и огородами, которые систематически орошаются и удобряются. Выявленные различия полностью совпадают с количественными показателями обнаруженных яиц и личинок в пересчете на 1 кг исследованной почвы, при этом значительная их часть была жизнеспособной и даже инвазионной (табл. 2).

Таблица 2

Стадия эмбриогенеза обнаруженных в почве яиц и личинок геогельминтов

Стадии эмбриогенеза	Яйца и личинки геогельминтов							
	аскариды		власоглавы		трихостронгилиды		токсокары	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Деформированные	51	26,3 ± 3,2	70	32,9 ± 3,2	36	40,9 ± 5,3	50	18,1 ± 2,3
Неразвившиеся	29	14,9 ± 2,6	40	18,8 ± 2,7	10	11,4 ± 3,4	47	17,0 ± 2,3
На разных стадиях развития	69	35,6 ± 3,4	71	33,3 ± 3,2	35	39,8 ± 5,2	84	30,3 ± 2,8
Инвазионные	45	23,2 ± 3,0	32	15,0 ± 2,5	7	8,0 ± 2,6	96	34,7 ± 2,9
Всего	191	100,0	213	100,0	88	100,0	277	100,0

Наряду с сильной загрязненностью почвы яйцами и личинками геогельминтов, она представляет серьезную эпидемиологическую опасность, так как довольно многие из них находились на инвазионных стадиях, при этом в зависимости от биологических особенностей удельный вес инвазионных яиц и личинок разных видов был неодинаков. Наиболее стойкими к факторам внешней среды являются яйца токсокар собак, поэтому среди них больше всего на инвазионной стадии – $34,7 \pm 2,9\%$. Затем следуют инвазионные яйца аскарид – $23,2 \pm 3,05\%$ ($p > 0,01$), яйца власоглавов – $15,0 \pm 2,5\%$ ($p < 0,05$) и менее всего инвазионных ли-

чинок трихостронгилид – $8,0 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$). Однако в любом случае, полученные результаты свидетельствуют о высокой степени риска заражения населения геогельминтозами.

Следует отметить, что в пригородных поселках г. Баку для питьевых целей, наряду с водой колодцев, население широко использует и воду родников. В последние годы, в связи с неудовлетворительным качеством воды централизованного водоснабжения (по органолептическим свойствам), отмечается тенденция к повышению спроса на пользование родниковой водой горожанами (табл. 3).

Таблица 3

Обсемененность воды нецентрализованного водоснабжения яйцами гельминтов и цистами кишечных патогенных простейших

Сооружения нецентрализованного водоснабжения	Всего исследовано проб	Выявлено положительных проб воды		Обнаружено возбудителей кишечных паразитозов, в среднем, на пробу $M \pm m$
		Всего	$\% \pm m$	
Шахтные колодцы:	3324	492	$14,8 \pm 2,2$	$5,0 \pm 1,4$
индивидуальные	780	47	$6,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 1,9$
общественные	2328	429	$18,4 \pm 1,0$	$7,3 \pm 1,2$
недействующие	216	16	$7,4 \pm 0,56$	$3,5 \pm 0,6$
Колодцы-фильтры во время паводка:	96	23	$23,9 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,5$
заливаемые	36	13	$36,1 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,6$
незаливаемые	60	10	$16,7 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,4$
Трубчатые колодцы:	228	10	$4,4 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,2$
индивидуальные	72	4	$5,5 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$
общественные	156	6	$3,8 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$
Капгажи родников	72	6	$8,3 \pm 1,1$	$3,0 \pm 0,6$
Родники	192	25	$13,0 \pm 1,3$	$4,7 \pm 0,9$
Всего	3912	562	$14,4 \pm 1,1$	$4,0 \pm 0,7$

Установлено, что обсемененность воды шахтных колодцев в значительной степени зависит от санитарно-технического состояния водозаборных сооружений и мест их расположения. Соотношение количества проб, содержащих инвазионный материал, в благоустроенных и неблагоустроенных колодцах неодинаково. Так, в неблагоустроенных шахтных колодцах было выявлено $86,9 \pm 0,4\%$ положительных проб, что в 9 раз выше, чем в благоустроенных ($9,5 \pm 0,1\%$). В последних возбудители кишечных паразитозов отмечались в случае использования индивидуальных ведер, наличия связи с заброшенными и поглощающими колодцами. Количество положительных проб в неблагоустроенных колодцах увеличивалось после таяния снега и половодья в весенний период и сильных дождей в летний и осенний периоды.

Заключение

Как показали полученные результаты, широкое распространение геогельминтозов, в значительной мере обусловлено нерешенностью социальных задач профилактики этих заболеваний. Разработка мероприятий по профилактике и борьбе с геогельминтозами в связи с широким распространением и большой социальной значимостью считается одной из основных задач здравоохранения в области борьбы с гельминтозами, при этом главная роль отводится санитарно-гигиеническим мероприятиям. Важное значение в крайне низких темпах снижения заболеваемости этими гельминтозами имеют недостаточная эффективность и не всегда правильная ориентация профилактических мероприятий медицинского характера, передающаяся в настоящее время в критическом анализе с точки зрения влия-

ния их на различные звенья эпидемического процесса: источники инвазии, (факторы передачи), реципиент (здоровый человек). Эффективная работа по профилактике геогельминтозов невозможна без детального и достаточно полного изучения приводящих к развитию заболевания факторов передачи, которые составляют основу первичной профилактики. В связи с этим важное значение в предупреждении заражения геогельминтозами имеют своевременное выявление и устранение подобных факторов, а также разработка набора скрининговых прогностических таблиц для формирования групп риска среди здоровых лиц, нуждающихся в ежегодных профилактических осмотрах. Можно считать, что профилактика гельминтозов в настоящее время вышла за рамки чисто медицинских проблем и превратилась на современном этапе в социальную проблему.

Таким образом, большая численность собак, в т.ч. бродячих, отсутствие специально выделенных мест для выгула собак, использование человеческих нечистот и необезвреженного навоза скота в качестве удобрения, несвоевременный сбор, вывоз и утилизация в неканализованных поселках нечистот и бытового мусора приводят к интенсивному обсеменению почвы яйцами и личинками геогельминтов, особенно в поселках сельского типа. Это обуславливает высокий риск заражения людей (чаще детей) геогельминтозами. С целью предупреждения распространения геогельминтозов среди людей необходимо расширение санитарно-паразитологических исследований на объектах хозяйственно-бытовой деятельности человека, коррекция численности собак, ограждения территории детских учреждений для предотвращения доступа животных, организация сбора, вывоза

и утилизации нечистот и бытового мусора, употребление растительных продуктов после тщательной промывки, обязательность гигиенических процедур после контактов с почвой и повышение санитарной пропаганды среди населения по необходимости соблюдения правил личной гигиены.

Список литературы

1. Лучшев В.И., Лебедев В.И. Гельминтозы человека. – Краснодар: Советская Кубань, 2000. – 124 с.
2. Романенко Н.А. Санитарная гельминтология. – М., 1982. – 124 с.
3. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации; Санитарные правила и нормы. – М.: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1999. – 168 с.
4. Чобанов Р.Э., Агаев И.А., Халафли Х.Н. Саморегуляция эпидемического процесса при гельминтозах и влияние на нее интенсивных миграционных процессов // Химия, биология, медицина. – 2000. – №3. – С. 95–99.
5. Чернышенко А.И., Новосельцев Г.И., Гордеева Л.М. Универсальные методы паразитологической лабораторной диагностики кишечных гельминтозов и протозоозов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 10. – С. 20.
6. Anderson R.M., May R.M. Infectious Diseases of Humans. – Oxford: Oxford University Press, 2002. – 234 p.
7. Branca F., Burkholder T. Health and nutrition survey of internally displaced and resident population of Azerbaijan. Fourth regional congress of pediatric societies of Turkish speaking countries with international participation. – Baku, Azerbaijan, 1997. – P. 126–128.
8. Warren K.S. Helminthes infection. Disease control priorities in developing countries. – Oxford: University Press, 2003. – 120 p.
9. WHO. Global surveillance of emerging and reemerging diseases // Week, epidemiol. Rec. – 2001. – № 29. – P. 218–224

Рецензент –

Гасымов М.С., д.м.н., профессор, директор Республиканской противочумной станции им. С. Имамалиева, Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г. Баку.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.

УДК 616-057: 614

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КОМПЛЕКСНОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ РАБОЧИХ
ЭЛЕКТРОЛИЗА АЛЮМИНИЯ**

Хасанова Г.Н., Оранский И.Е., Лихачева Е.И., Рослая Н.А.

ФГУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики, охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, e-mail: xasgn2010@yandex.ru

Интегральное вредное воздействие факторов производства электролиза алюминия вызывает угнетение адаптивных возможностей у работающего персонала и снижение резервных возможностей сердечно-сосудистой системы. Совокупность изменений в системах жизнеобеспечения ухудшает качество жизни рабочих практически во всех его показателях. Технологии восстановительной медицины, включающие в себя физиобальнеотерапию, улучшают показатели качества жизни и стимулируют адаптогенез. Положительный эффект сохраняется до 8 месяцев.

Ключевые слова: качество жизни, адаптация, физиобальнеотерапия, электролиз алюминия

**REGENERATIVE MEDICINE IN COMPLEX REHABILITATION OF QUALITY
OF LIFE OF WORKERS ELECTROLYSIS OF ALUMINIUM**

Khasanova G.N., Oransky I.E., Lihacheva E.I., Roslay N.A.

Federal official body of a science «the Ekaterinburg medical centre of science of preventive maintenance and health protection of workers industrial plants» Rosпотребнадзорa, Ekaterinburg, e-mail: xasgn2010@yandex.ru

Integrated harmful influence of factors of manufacture electrolysis of aluminum cause oppression of adaptive possibilities in the working personnel and decrease in reserve possibilities of cardiovascular system. Set of changes in life-support systems worsens quality of life of workers practically in all its indicators. The technologies of regenerative medicine including the fiziobalneotherapiya, improve indicators of quality of life and stimulate the adaptogenesis. The positive effect remains till 8 months.

Keywords: quality of life, adaptation, fiziobalneotherapiya, electrolysis of aluminum

Алюминиевая промышленность России занимает доминирующее положение в производстве цветных металлов в стране и по выпуску металла находится на втором месте в мире [1]. Получение алюминия включает в себя производство глинозема из алюминиевых руд, производство фтористых солей, производство углеродистой анодной массы, обожженных угольных анодных и катодных блоков и других футеровочных материалов, а также собственно электролитическое производство алюминия (электролиз), которое является завершающим этапом современной металлургии алюминия [1, 9]. Электролиз алюминия сопряжен с воздействием на работающий персонал многих повреждающих факторов, из которых ведущее место отводится пыли сложного химического состава, неблагоприятному микроклимату, шуму, вибрации, электромагнитным полям, физическим перегрузкам и др. [5]. По совокупности всех неблагоприятных факторов производства условия труда рабочих основных профессий (электролизник и анодчик) оценивается как соответствующая классам 3.3 и 3.4. [6].

В процессе работы при длительном избыточном поступлении в организм человека фтора и его соединений развивается хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора (ХПИСФ) [3].

Наличие неблагоприятных воздействий дискоординирует регуляцию процессов жизнеобеспечения, ведет к дезорганизации функциональных систем, что, в конечном итоге, сказывается на здоровье и качестве жизни (КЖ) работающего человека, отражая его состояние в социуме [4].

Оценка КЖ как инструмент познания жизненных категорий человека важна для выбора тактики врача в поведении его с больным. Показатели КЖ информативны для выработки мер упреждающего и корригирующего плана с целью восстановления равновесия в психосоматической и социальной сфере индивида [4, 10]. Среди факторов подобного назначения приоритет должен принадлежать технологиям восстановительной медицины с ее богатым арсеналом природных и преформированных лечебных факторов, которые создают условия, приводящие гомеостаз в норму [7].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния технологий восстановительной медицины на основные показатели качества жизни рабочих основных профессий электролиза алюминия для последующего внедрения их в практику.

Под нашим наблюдением в стационаре Екатеринбургского медицинского научного

центра находились 105 рабочих основных профессий мужского пола электролизных цехов Уральского и Богословского алюминиевых заводов Свердловской области (возраст наблюдаемых варьировался от 28 до 57 лет, стаж работы – от 10 до 32 лет). Все рабочие по клинико-рентгеновской классификации ХПИСФ были отнесены к группе риска ввиду наличия только одного-двух специфических (костных) и неспецифических (синдром вегетативной дистонии, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия) признаков ХПИСФ [3].

Всем рабочим оценивалось качество жизни (КЖ) по опроснику SF-36 (русифицированная версия) путем анкетирования по восьми показателям: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), физическая боль (ФБ), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (Ж), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ). Определение КЖ проводилось до лечения и через неделю после окончания лечебных процедур для исключения непосредственной реакции от лечебных воздействий.

Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по показателям 6-минутной пробы, результатам ультразвукового исследования сердца.

Статистическая обработка результатов по изучаемым показателям проводилась с помощью прикладных пакетов статистических программ Statistica. Для характеристики фактического материала использованы средняя (M), средняя ошибка (m). Полученные данные представлены в виде $M \pm m$. Уровень значимости различий был принят равным $p < 0,05$.

В исходном состоянии средние величины анализируемых показателей КЖ исследуемых рабочих были статистически значимо ($p < 0,01-0,001$) снижены по сравнению со среднепопуляционными значениями показателей КЖ мужчин того же возраста, что свидетельствовало о существенном падении уровня физической активности, общего здоровья, жизненного тонуса и психического здоровья и, по-видимому, объяснялось влиянием неблагоприятных факторов производства [8].

Оценка КЖ работников необходима для определения приоритетов при разработке программ поддержания здорового образа жизни. Выбор лечебных факторов осуществлялся в соответствии с патогенезом ХПИСФ – наличием и выраженностью болевого синдрома опорно-двигательного аппа-

рата, наличием вегетососудистой дистонии или артериальной гипертензии. [3]. Эффективность лечения оценивалась по общепринятым в физиотерапии критериям [7].

Рабочие были разделены на три группы по виду лечебных воздействий. В каждой группе находилось по тридцать пять человек (группы по возрасту и стажу были сопоставимы между собой). Первый лечебный комплекс включал ДМВ-терапию, грязевые аппликации на суставы; второй – галоаэрозольную терапию и грязевые аппликации на суставы; третий – электросон и хлоридные йодобромные ванны. Все пациенты получали массаж. ДМВ-терапию назначали от аппарата «Волна-2М». Воздействие осуществляли цилиндрическими излучателями на пораженные группы суставов (от 1 до 3 групп за процедуру) с зазором 3–4 см. С 1-й по 4-ю процедуру использовалась мощность излучения до 20 Вт по 5 мин на поле; с 5 по 8 процедуру – 20–30 Вт по 10 минут на поле; с 8 по 10 процедуру – 30–40 Вт по 10–15 мин на поле. Курс лечения составлял 10 сеансов (до 12 часов). Грязелечение аппликационным способом проводили на пораженные группы суставов. Температура грязи – 38–40 °С, продолжительность воздействия составляла 15–20 мин, курс лечения – 8–10 процедур, отпускаемых через день. Массаж верхних и/или нижних конечностей проводили ежедневно, на курс лечения – 10 процедур.

Процедуры галоаэрозольной терапии проводились в специально оборудованном галокомплексе с введением в воздушную среду высокодисперсного аэрозоля хлорида натрия (концентрация NaCl – 3–5 мг/м³) с продолжительностью сеанса 45–60 мин ежедневно, на курс 10–12 процедур.

Грязелечение аппликационным способом проводили на пораженные группы суставов. Температура грязи – 38–40 °С, продолжительность воздействия составляла 15–20 мин, курс лечения – 8–10 процедур, отпускаемых через день. Массаж верхних и/или нижних конечностей проводился ежедневно, на курс лечения – 10 процедур

Электросон назначали от аппарата «Электросон-5» по глазнично-затылочной методике, с индивидуальным подбором частот (от 5 до 20 Гц) и постепенным увеличением времени процедуры (от 20 до 40 мин). Силу тока дозировали по ощущению большого до легкой безболезненной вибрации под электродами. Курс лечения состоял из 8–10 процедур, отпускаемых через день (до 12 часов).

Хлоридные йодобромные ванны (NaCl – 17,2 г/л, Br – 86,0 мг/л и I – 21,0 мг/л, тем-

пература 36–37°C) отпускали через день, продолжительностью 15 мин, 8–10 сеансов на курс лечения. Массаж шейно-воротниковой зоны проводили ежедневно, на курс лечения – 10 процедур.

По результатам исследований непосредственная терапевтическая эффективность перечисленных лечебных комплексов составила 78–82%, сопровождаемая исчезновением или уменьшением характерных для воздействия фтора болей в костях, суставах и позвоночнике, гипотензивным эффектом, улучшением сократительной функции миокарда и повышением толерантности к физической нагрузке.

После лечения первым комплексом при оценке показателей КЖ наблюдалось статистически значимое ($p < 0,01$) улучшение показателей физической активности и психического благополучия, снижение болевых ощущений, уменьшение роли физических и эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности.

При применении второго комплекса существенно улучшались показатели ФА, РФ, ФБ, ОЗ, ЖС и РЭ ($p < 0,05–0,01$), то есть в отличие от первой группы дополнительно значимо повысились показатели общего восприятия здоровья и жизненного тонуса. Исходно оценка пациентами социальной активности была низкой и не увеличилась после лечения. Показатель психического благополучия соответствовал среднепопуляционным значениям.

Реакция на третий лечебный комплекс была менее выражена. Статистически значимо ($p < 0,05$) улучшались только показатели объема субъективных болевых ощущений и общего психологического благополучия.

При сравнении клинико-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы после проведения трех лечебных комплексов не было выраженных положительных изменений. Однако наблюдался регресс интенсивности боли в области сердца, достоверно ($p < 0,05$) снизилось АД как систолическое, так и диастолическое, улучшилась биоэлектрическая активность миокарда, сократительная и диастолическая функции сердца.

Резюмируя, следует отметить, что все три комплекса вызвали значимое снижение объема болевых ощущений в костях и суставах, которые типичны для воздействия на человека соединений фтора. В то же время во всех трех группах обследованных не наблюдалось изменений сниженного в исходном состоянии показателя уровня социальной активности, что, по-видимому,

объясняется нахождением пациентов в стационаре и ограничением участия в общественной деятельности и контактах. Под влиянием первого комплекса у пролеченных рабочих существенно увеличивался показатель физической активности и уменьшалась в два раза роль физических проблем и в три раза эмоциональных проблем в ограничении жизнеспособности. При воздействии курса галотерапии и грязевых аппликаций, наряду с увеличением физической активности, снижением объема болевых ощущений, уменьшением роли физических и эмоциональных проблем в жизнедеятельности пациентов, повышался жизненный тонус и оценка общего состояния здоровья. Динамика показателей КЖ пациентов третьей группы была менее выражена. Примененный для лечения лиц третьей группы комплекс, включал методы общего воздействия на организм и являлся технологией выбора у лиц с выраженной вегетососудистой дистонией, артериальной гипертензией и при наличии противопоказаний для назначения грязелечения.

Проведенные исследования отчетливо выявили положительное влияние природных и преформированных лечебных факторов на показатели качества жизни рабочих электролиза алюминия. Лучшие результаты отмечены при назначении грязевых аппликаций на суставы, обладающих противовоспалительным, метаболическим, трофическим, дефиброзирующим и иммуномоделирующим эффектом, в сочетании с галотерапией, как фактора общего воздействия на организм, или ДМВ-терапии, усиливающей реализацию лечебного действия грязевых аппликаций. Положительный эффект после проведения указанных выше лечебных комплексов сохранялся на протяжении 6–8 месяцев.

Заключение

Неблагоприятная «экология» рабочей зоны электролизных цехов алюминиевых заводов оказывает существенное отрицательное влияние на качество жизни и функциональное состояние работающего персонала. При проявлениях хронической фтористой интоксикации положительное корректирующее действие оказывают технологии восстановительной медицины, включающие в себя природные лечебные и преформированные физические факторы.

Список литературы

1. Веткжов М.М., Цышлаков А.М., Школьников С.Н. Электрометаллургия алюминия и магния. – М.: Metallurgia, 1987. – 320 с.

2. Клинико-рентгенологическая диагностика и классификация профессионального флюороза / Е.П. Жовтяк, Т.К. Семеникова, А.Л. Ярина и др. // Медицина труда и пром. экологии. – 2000. – №3. – С. 13–17.
3. Жовтяк Е.П. Основные аспекты современной диагностики и клинической классификации профессионального флюороза / Е.П. Жовтяк, О.Ф. Рослый, Е.И. Лихачева // Профессия и здоровье: материалы III Всерос. конгр., Москва, 12–14 октября 2004 г. – М., 2004. – С. 215–216.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002.
5. Приоритетные факторы профессионального риска и состоянии здоровья рабочих уральских алюминиевых заводов [Текст] / Е.И. Лихачева, О.Ф. Рослый, Е.П. Жовтяк, О.П. Фотиева, А.А. Федорук, Т.В. Слышкина // Профессия и здоровье: материалы III Всерос. конгресса, Москва, 12–14 октября, 2004 г. – М., 2004. – С. 119–121.
6. Руководство Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом России 29.07.05).
7. Физיותרпия профессиональных заболеваний / под ред. И.Е. Оранского, С.Г. Домнина, П.И. Щеколдина. – Екатеринбург, 2001. – 264 с.
8. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Овчаренко С.И. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР-ХОБЛ) // Пульмонология. – 2006. – №5. – С. 19–27.
9. Янхо Э.А., Воробьев Д.Н. Производство анодной массы. – М.: Metallurgy, 1975. – 128 с.
10. The WHOQOL Group. What Quality of Life? World Health Forum. – 1996. – №17. – P. 354–356.

Рецензенты:

Гуляев В.Ю., д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, физиотерапии и ЛФК ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург;
Гоголева О.И., д.м.н., профессор кафедры гигиены и профессиональных болезней ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 20.06.2011.

УДК 616.71-007.234:612.15

КРОВООБРАЩЕНИЕ В КОНЕЧНОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОПОРОЗОМ

Хвостова С.А.

Курганский государственный университет, Курган, e-mail: official@kgsu.ru

Под наблюдением находились 68 больных остеопорозом в возрасте 65–75 лет. Лечение переломов у них проводили методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. На 1–2-е сутки после перелома кровообращение в месте перелома было ослаблено. На гамма-камере отмечалось время поступления меченого пирофосфата в поврежденную конечность. С 3-х суток после травмы кровообращение начинало ускоряться во всем поврежденном сегменте ($208 \pm 9,8\%$). Величина капиллярного кровотока в передней большеберцовой мышце возрастала до $10,6 \pm 0,85$ мл (в норме $5,3 \pm 0,42$ мл). Область ускоренной циркуляции была значительно большей, чем место перелома. На 6-й неделе начиналось уменьшение объема циркулирующей крови. Рентгенологически в зоне периостальных напластований в это время наблюдалось значительное уплотнение, и в большинстве случаев костная мозоль по плотности была равна окружающей ткани. Во всех случаях при этом отмечено утолщение кортикального слоя на 5–15 мм. Одновременно уменьшалась интенсивность обменных процессов, на что указывало существенное ослабление накопления меченого пирофосфата.

Ключевые слова: кровообращение, остеопения, остеопороз, переломы

BLOOD CIRCULATION IN LIMBS IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS AFTER FRACTURE

Chvostova S.A.

Kurgan State University, Kurgan, e-mail: official@kgsu.ru

Under the supervision of 68 patients with osteoporosis were 65–75 years. Treatment of fractures, they conducted čreskostnogo osteosynthesis for Ilizarov technique. 1-2nd day after breaking the circulation at the fracture has been weakened. Using a gamma camera indicated time the message arrived in the affected limb labelled pyrophosphate group. The results showed that 3 days after trauma was beginning to accelerate blood circulation around the damaged segment ($208 \pm 9.8\%$ capillary blood flow amount) in the anterior tibia muscle has increased to $10,6 \pm 0,85$ ml (norm $5,3 \pm 0,42$ ml) accelerated circulation area was significantly greater than a breakthrough. On the 6th week began reducing volume. Rentgenological in periostal lenses were at that time there was a significant seal, and in most cases, bone density was corn surrounding tissue. In all cases kortikal'nogo thickening the observed at layer 5–15 mm. At the same time decreasing the intensity of the exchange processes, thereby indicating a significant weakening of the pyrophosphate group labelled accumulation.

Keywords: blood circulation, osteopenia, osteoporosis, fractures

Несмотря на исключительную важность состояния сосудистого русла и микроциркуляции в репаративном костеобразовании, многие аспекты этой проблемы остаются малоизученными. В настоящее время достаточно хорошо установлено, что сохранение магистрального кровотока в передней большеберцовой артерии, а также внутрикостного кровотока (питательная артерия) обеспечивает кровоснабжение костной мозоли. При травмах происходит значительное повреждение костей и мягких тканей. Функция конечности в процессе лечения восстанавливается при условии улучшения микроциркуляции в области травмы.

Большинство исследований по этой проблеме посвящено оценке регионального и общего кровотока при лечении последствий травмы или при уравнивании длины конечности [5], а микроциркуляция изучена в меньшей мере.

Нами установлено, что у здорового человека через переднюю большеберцовую мышцу протекает $0,053 \pm 0,004$ мл крови на 1 г ткани в минуту. В то же время известно, что в кортикальном слое диафиза объем кровотока составлял $0,008 \pm 0,0006$ мл

на 1 г кости в минуту, в костном мозге – $0,030 \pm 0,002$ мл/мин [112].

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 68 больных в возрасте 65–75 лет. Лечение переломов у них проводили методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Изучение кровообращения осуществляли на гамма-камере. Регистрировали время перемещения в сосудистом русле меченого пирофосфата (^{99m}Tc -пирофосфат), который применялся для изучения костеобразования. Если изучения костеобразования не требовалось, то применяли ^{99m}Tc -альбумин человеческой сыворотки. Капиллярный кровоток определяли в передней большеберцовой мышце. С этой целью в переднюю большеберцовую мышцу вводили ^{133}Xe и регистрировали время его выведения из мышцы.

На УЗИ первый раз больных обследовали на 3–7-е сутки после травмы и операции наложения аппарата Илизарова. В данный период травматический шок, определяющий состояние сердечно-сосудистой системы, проходил. Второй раз наблюдения были сделаны между 20–30 сутками с момента операции. Именно в этот период изменения сердечно-сосудистой деятельности во многом обусловлены особенностями лечения по Илизарову, а не травмой.

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» возможностей Microsoft Excel. До-

стоверность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных диагностических методик и t-критерия Стьюдента.

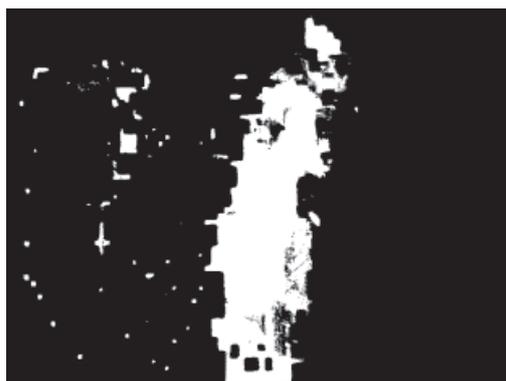
Результаты исследований и их обсуждение

На 1–2-е сутки после перелома кровообращение в месте травмы было ослаблено. При помощи гамма-камеры отмечалось время поступления меченого пирофосфата в поврежденную конечность (рис. 1–4).

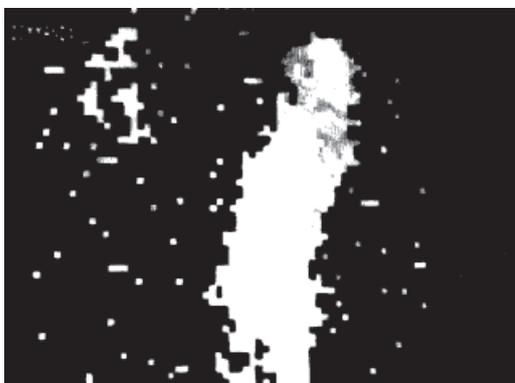
Результаты показали, что с 3-х суток после травмы, по данным с меченым соединением, кровообращение начинало ускоряться во всем поврежденном сегменте ($208 \pm 9,8\%$). Величина капиллярного кровотока в передней большеберцовой мышце возрастала до $10,6 \pm 0,85$ мл (в норме $5,3 \pm 0,42$ мл). Характер циркуляции крови представлен на рис. 4.1–4.4. Область ускоренной циркуляции была значительно большей, чем место перелома.



27 секунд после инъекции меченого пирофосфата (РФП). Уже заполнены сосуды здоровой конечности (справа). В конечности с переломом (слева) РФП отсутствует



30 секунд после введения РФП. Появление меченого пирофосфата (слева) в конечности с переломом



33 секунды после инъекции меченого пирофосфата. Дальнейшее заполнение сосудов конечности с переломом (слева)



36 секунд после инъекции меченого пирофосфата. В травмированной конечности (слева) его становится больше

Рис. 1. Разная скорость заполнения ^{99m}Tc -пирофосфатом сосудистого русла конечности с переломом (слева) на 2-е сутки и в здоровой конечности (справа)

В последующие дни (42–46) величина магистрального кровотока возрастала до $240 \pm 16,3\%$, а капиллярного кровотока – до $12,7 \pm 1,01$ мл.

Общая закономерность в изменении кровообращения в процессе лечения переломов представлена на рис. 5.

Ускорение кровообращения в это время приобретало локальный характер и все в большей мере соответствовало зоне перелома. На рентгенограммах линия перелома была нечеткой, а количество накапливающегося остеотропного препарата (пирофосфата) возрастало в 7 раз. По линии пе-

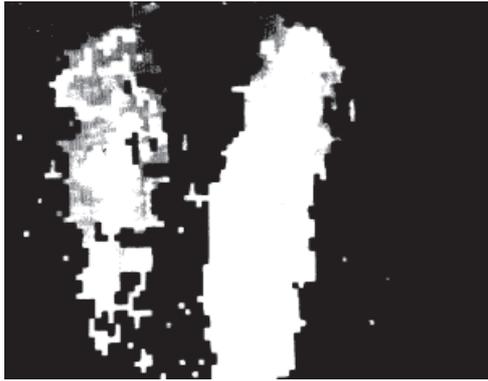


Рис. 2. Заполнение сосудов конечности с переломом (слева) и здоровой конечности (справа) меченым пирофосфатом на 54-е сут после инъекции

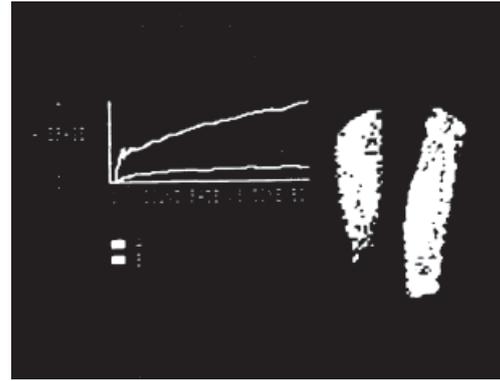
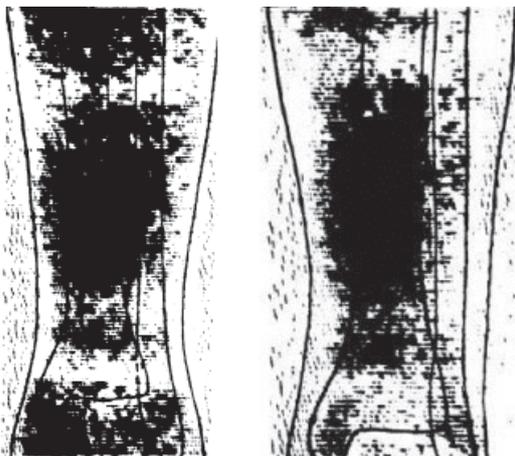


Рис. 3. Результаты компьютерной обработки данных о накоплении ^{99m}Tc -пирофосфата на 54-е сут после инъекции: верхняя кривая – данные в здоровой конечности (она справа), нижняя кривая – данные в травмированной конечности (слева)

релома отмечено небольшое увеличение периостальных напластований.



14-й день после перелома

35-й день после перелома

Рис. 4. Существенное увеличение кровенаполнения сосудистого русла (по данным с ^{99m}Tc -альбумином человеческой сыворотки) в области перелома на 14-35 дни

На 6-й неделе начиналось уменьшение объема циркулирующей крови. Величины, близкие к норме ($112 \pm 4,4\%$, что соответствует величине капиллярного кровотока $5,9 \pm 0,4$ мл), отмечены на 70-й день. Рентгенологически в зоне периостальных напластований в это время наблюдалось значительное уплотнение, и в большинстве случаев костная мозоль по плотности была равна окружающей ткани. Во всех случаях при этом отмечено утолщение кортикального слоя на 5–15 мм. Одновременно уменьшалась интенсивность обменных процессов, на что указывало существенное ослабление накопления меченого пирофосфата.

При обследовании на УЗИ в процессе расспроса на 3–7-е сутки больные указывали на слабость, сердцебиение, одышку, неопределенные ощущения в области сердца, плохой сон, быструю утомляемость (типичные кардиологические жалобы). В позднем послеоперационном периоде отмечалось улучшение самочувствия. В это время физические нагрузки были в большем объеме: больные активно ходили и занимались лечебной физической культурой. Но при ходьбе довольно часто отмечалось сердцебиение.

После выяснения ощущений и жалоб оценивали ЧСС и АД. В норме минутный объем сердца у здорового взрослого человека в среднем составляет 5,2 литра (по Фигу), сердечный индекс в условиях покоя – в среднем $3,75 \pm 0,11$ л/мин·м², а ударный индекс – $49,75 \pm 1,75$ мл/м². Сохранение их в пределах нормы обычно свидетельствует об удовлетворительной компенсации интегральной функции сердца. Выход этих показателей за пределы нормы чаще всего указывает на срыв механизмов компенсации. При травме в раннем послеоперационном периоде преобладал гипертензивный и гиперкинетический тип реакции: у соматически здоровых артериальное систолическое давление повышалось на 20–30 мм рт. ст., диастолическое – на 10–20 мм рт. ст. Типичными были величины 140/90 мм рт. ст., при рабочем давлении 120/80 мм рт. ст. Как правило, наблюдали тахикардию – 90–95 ударов в минуту. На 20–30-е сутки после операции АД и ЧСС приходили к норме (АД – 120/80 мм рт. ст., частота пульса – 68–76 ударов в минуту). Общепериферическое сосудистое сопротивление вначале также чаще было повышено на 10–15% ($N = 1800$ дин/сек/см) а затем нормализовалось.

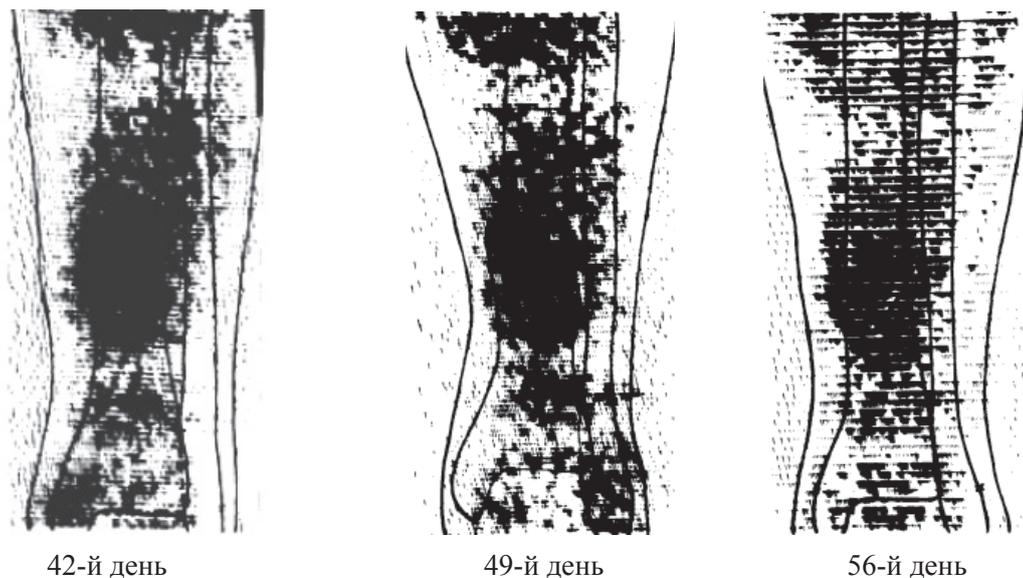


Рис. 5. Изменение интенсивности магистрального кровотока в месте перелома на 42-56 дни. Данные получены с ^{99m}Tc -альбумином человеческой сыворотки

Сократимость миокарда левого желудочка ни в первый, ни во второй раз достоверно не отличалась от нормы. Ударный индекс вначале был в пределах нормы, а затем несколько увеличился (в среднем на 5–7%). Аналогично изменялся и сердечный индекс. Минутный объем кровообращения в раннем послеоперационном периоде составлял 6,75–7,35 литра, затем снижался на 21–23%, но не доходил до среднефизиологической нормы.

Состояние вегетативного тонуса при переломах бедра и голени

Данные у людей при остеопорозе без переломов

Наши контрольные данные о состоянии вегетативных индексов получены у 100 людей аналогичного возраста в возрастной группе 65–75 лет.

Одной из основных приспособительных реакций в процессе старения является функциональная напряженность сердечно-сосудистой системы (ССС). Для оценки влияния вегетативной нервной системы использовали определение вегетативного индекса Кердо.

У женщин индекс Кердо был равен (–11) и с возрастом уменьшался (–9), у мужчин всех возрастных групп он составил –18. Индекс Аллговера у всех обследованных лиц снижен (–0,52) – прогностически неблагоприятное состояние систолического выброса. Коэффициент выносливости свидетельствовал об усилении функции ССС. Индекс Робинсона у пожилых женщин равен 115, у старых – 128, т.е. сердечная мышца несколько ослаблена. У всех мужчин он был

равен 118–120. Коэффициент эффективности кровообращения у пожилых женщин равен 3500, у старых – 5500. У всех мужчин его величина составила 5300–5500 – свидетельство того, что центральное кровообращение функционирует за счет повышенного расходования резервов организма. Систолический объем у пожилых женщин – 54,8 мл, у старых – 57,9 мл; у пожилых мужчин – 57 мл, у старых – 61,6 мл. Минутный объем у пожилых женщин – 4,2 л, у старых – 4,6 л. У всех мужчин – 4,4 л. Эти данные свидетельствуют об умеренных изменениях функций кровообращения у лиц старших возрастных периодов, страдающих остеопорозом.

Данные у людей при остеопорозе с переломами

В первые дни после переломов объем систолического выброса у обследованных был уменьшен, сердечная мышца, по данным показателя двойного произведения (ДП), работала с напряжением. При этом данные коэффициента выносливости (КВ) свидетельствовали об ослаблении функциональных возможностей ССС. В течение последующих дней первого месяца лечения сохранялось снижение функциональных резервов кровообращения: изменения показателей сердечной деятельности указывали на снижение объема систолического выброса и на функциональное напряжение сердца. Имелись также признаки напряжения центральных регуляторных систем (таблица).

На втором месяце лечения, судя по показателям ВИК, сохранялось преобладание активности симпатического отдела нерв-

ной системы. Отмечалось незначительное уменьшение систолического выброса, увеличение затрат на работу сердца, что связано с катаболическим вариантом метаболиз-

ма и снижением резервов кровообращения. Таким образом, в первые 1,5 месяца лечения имелись признаки напряжения регуляторных процессов сердца (см. таблицу).

Вегетативные индексы у пожилых и старых людей, больных остеопорозом и с переломами (M ± SD)

Вегетативные индексы	Показатели		
	при поступлении	через 1,5 месяца фиксации	через 1,5 месяца после лечения
Индекс Кердо	0,87 ± 0,06	-8,2 ± 0,70	1,4 ± 0,10
Коэффициент Хильденбранта	3,89 ± 0,40	3,99 ± 0,30	3,51 ± 0,25
Индекс Аллговера	0,67* ± 0,05	0,76 ± 0,6	0,78 ± 0,09
Индекс Робинсона (двойное произведение)	76,60* ± 5,36	117,1* ± 9,36	89,9 ± 7,19
Коэффициент выносливости	28,1* ± 1,97	19,37* ± 1,36	15,11 ± 1,21
Коэффициент экономичности кровообращения	2917 ± 233	2752 ± 192	2652 ± 185,6
Систолический объем кровообращения, мл	42,08 ± 2,95	40,91 ± 2,86	41,85 ± 3,35
Минутный объем кровообращения, мл	3240* ± 226	2988* ± 239	3448 ± 241
Пульсовое давление, мм рт.ст.	37,56* ± 2,84	39,89* ± 3,19	42,98 ± 3,44
Среднее давление, мм рт.ст.	89,57 ± 6,27	96,88 ± 6,78	103,49 ± 7,24

Примечание: знаком «*» обозначены величины, статистически достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от соответствующих значений у больных остеопорозом, но без переломов.

Через 2,5 месяца фиксации двойного перелома бедра индекс Кердо был равен (-8,2), что свидетельствовало о преобладании тонуса парасимпатического отдела ВНС (см. таблицу). После снятия аппарата парасимпатический тонус существенно снижился, через 1,5 года он был равен 1,4, что можно объяснить определенным нервно-психическим напряжением у больных, так как полное восстановление функции конечности еще не наступило.

На третьем месяце появлялись признаки относительной ваготонии. Нормализовался объем сердечного выброса. Это же относилось и к периоду после снятия аппарата.

Судя по нашим результатам при сочетанных переломах бедра и костей голени, отчетливо выражена ситуационная тревога за состояние конечности, что сочетается с усилением симпатического отдела ВНС и напряжением функций системы кровообращения.

«Анаболическая фаза» в процессе лечения переломов нижних конечностей была менее выражена и наступала позже в отличие от травмы верхних конечностей, что, по-нашему мнению, связано с известным ограничением двигательного режима при переломах нижних конечностей и ранней осевой нагрузкой на оперированную конечность, сопровождающуюся болевой афферентацией [4]. Наши данные позволяют

предположить, что в основе патогенеза ослабленного сращения переломов при развитии остеопороза определенную роль играет снижение функционального уровня системы кровообращения.

Для проверки этого положения и уточнения степени корреляции между вегетативными индексами и минеральной плотностью костей скелета сделаны наблюдения у больных остеопорозом и с переломами после обследования на костном денситометре. В 65–75 лет МПК в позвоночнике женщины была снижена на 25%, в 76–80 лет на 28%, в 85 лет – на 30%. В шейках бедренных костей соответственно 27; 28 и 32%. Эти величины указывают на наличие остеопороза.

Естественным состоянием для человека было волнение о состоянии сращения перелома и функции конечности. Через 1,5 месяца тонус симпатического отдела ВНС существенно понижался, а через 1,5 года констатировали тенденцию к увеличению парасимпатического тонуса, связанного с усилением анаболических процессов и с экономизацией функционирования, в частности, увеличением резервов сердечно-сосудистой системы.

Коэффициент Хильденбранта – показатель согласованности в деятельности висцеральных систем организма у испытуемых практически не изменялся. При переломах бедра и голени небольшое увеличение ко-

эфициента отмечено только перед снятием аппарата.

Индекс Аллгвера отражает состояние систолического выброса – главного прогностического показателя состояния кровообращения. Он оказался низким в процессе лечения как при переломах бедра, так и бедра и голени, что указывало на уменьшение систолического выброса. Значение индекса существенно увеличивалось и через 1,5 года приближалось к норме.

Индекс Робинсона (двойное произведение) – индекс работы сердца. Отражает уровень гемодинамической нагрузки на ССС и характеризует работу сердечной мышцы. Среднее значение индекса – 81–90, выше среднего 80–75, высокое – 74, низкое при 101 и выше. По нашим данным (см. таблицу), во время лечения индекс снижался в меньшей степени при переломах бедра в конце фиксации и в большей – при переломах бедра и голени – через 1,5 месяца после снятия аппарата.

Коэффициент выносливости характеризует функциональное состояние ССС и важен при расчете систолического объема кровообращения. В первые дни травмы и через 1,5 месяца фиксации коэффициент был равен 28,0 (в норме 16,0), – и лишь через 1,5 месяца после снятия аппарата коэффициент уменьшился (см. таблицу). Характерно, что при переломах бедра восстановления отмечено через 1,5 месяца после снятия аппарата, а при переломах бедра и голени – через 1,5 года после завершения лечения.

Коэффициент экономичности кровообращения. Нормальное значение 2600. Увеличение коэффициента указывало на перестройку центрального кровообращения, что связано с повышенным расходом резервов организма (см. таблицу). В процессе репарации мы наблюдали увеличение этого показателя. Восстановление этого показателя при переломах бедра происходило через 1,5 месяца после завершения лечения, а при переломах бедра и голени – через 1,5 года.

Минутный объем кровообращения (МОК) при поступлении в клинику был уменьшен на 10% ($p < 0,05$), через 1,5 месяца фиксации был меньше на 17% ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами без переломов. Перед снятием аппарата МОК был снижен на 12% ($p < 0,05$); через 1,5 месяца после завершения лечения – на 4% ($p > 0,05$), а через 1,5 года его значения были в пределах нормы.

Таким образом, после переломов наблюдалось снижение функционального состояния ССС, связанного с напряжением механизмов вегетативной регуляции. Эти

изменения могут быть связаны как с влиянием травм костного аппарата, так и с изменением образа жизни и вынужденной гиподинамией. Состояние системы кровообращения необходимо учитывать и корректировать для активизации репаративного процесса.

Пульсовое давление при поступлении в клинику было снижено на 13% ($p < 0,05$), на фиксации – на 7% ($p < 0,05$), через 1,5 месяца после снятия аппарата его величина находилась в пределах нормы (см. таблицу).

Среднее давление при поступлении в клинику было снижено на 13% ($p < 0,05$), на фиксации – на 6% ($p = 0,05$), через полтора месяца после снятия аппарата оно было в пределах нормы.

Таким образом, результаты исследования показали, что при переломах бедра для организации функционального состояния организма большое значение имеет характер тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Усиление тонуса симпатического отдела при переломах бедра и голени появлялось в напряжении работы отдельных систем организма. Как при травме бедра, так и бедра и голени на фиксации показатели работы сердца, в том числе систолический выброс, систолический объем кровообращения и минутный объем, свидетельствовали о той или иной степени снижения его сократительной функции. Восстановление функций сердца с большей скоростью происходило при переломах бедра и с меньшей – при переломах бедра и голени.

Опираясь на вышесказанное, можно заключить, что в регуляции МОК в позднем послеоперационном периоде у больных преобладает количественный тип приращения деятельности (МОК увеличивается за счет учащения сердечных сокращений и увеличения сердечного и ударного индексов). Такой вариант является энергетически наиболее выгодным [4].

Оценивая полученные данные, мы пришли к выводу о том, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у больных в условиях стабильного остеосинтеза носят приспособительный, адаптационный характер [3].

Для создания оптимальных условий функционирования сердечно-сосудистой системы после травм разрабатывали комплекс фармакологических и организационных мероприятий, а также методик лечебной физической культуры, направленных на нормализацию обнаруживаемых изменений. Такой комплекс позволял улучшить течение репаративного процесса, снизить риск развития осложнений, уменьшить про-

должительность лечения и время восстановления трудоспособности [1, 2].

Таким образом, в области перелома в процессе лечения наблюдалось непрерывное усиление кровообращения, достигавшее наибольших значений на 5-й неделе. Тенденция к ослаблению кровотока наблюдалась на 6-й неделе, что свидетельствует о недостаточной зрелости регенерата и прочности сращения.

Выводы

1. На 1–2-е сутки после перелома у больных остеопорозом кровообращение в месте перелома ослаблено.

2. При регистрации на гамма-камере с 3-х суток после травмы кровообращение начинало ускоряться всем поврежденном сегменте. Величина капиллярного кровотока в передней большеберцовой мышце возрастала до $10,6 \pm 0,85$ мл (в норме $5,3 \pm 0,42$ мл). Область ускоренной циркуляции была значительно большей, чем место перелома.

3. Сократимость миокарда левого желудочка достоверно не отличалась от нормы. Ударный индекс вначале был в пределах нормы, а затем несколько увеличился (в среднем на 5–7%). Аналогично изменялся и сердечный индекс. Минутный объем кровообращения в раннем послеоперационном периоде составлял 6,75–7,35 литра, затем снижался на 21–23%, но не доходил до среднефизиологической нормы.

4. На 6-й неделе объем циркулирующей крови близок к нормальным значениям.

Костная мозоль по минеральной плотности была равна костной ткани. Одновременно уменьшалась интенсивность обменных процессов.

Список литературы

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Свешников А.А., Швед С.И., Ральникова С.В. Изучение костеобразования и кровообращения радионуклидными методами при лечении переломов костей голени // Ортопед. травматол. – 1988. – №4. – С. 35–37.
3. Свешников А.А., Офицерова Н.В. Состояние кровообращения удлиняемой по Илизарову конечности при разных ритмах distraction // Гений ортопедии. – 1996. – № 2. – С. 97–103.
4. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы корректировки функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–52.
5. Свешников А.А., Смотров Л.А., Зырянов С.Я. Костеобразование и периферическое кровообращение при одновременной коррекции деформаций нижней конечности // Гений ортопедии. – 2001. – № 1. – С. 39–42.

Рецензенты:

Сабирьянов А.Р., д.м.н., зав. кафедрой ЛФК, врачебного контроля физиотерапии и реабилитации ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск;

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и гигиены человека, Курганский государственный университет Министерства образования и науки РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 15.06.2011.

УДК 616.61-002.151:612.123-398.145.3.001.891.53(045)

СОСТОЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЛИПИДОВ И ГЛИКОПРОТЕИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЛПС**Хлебожарова О.А., Кузнецов В.И., Еремин В.И., Гаврилова И.Б., Царева Т.Д.***ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

У 108 больных ГЛПС изучалось состояние структурных компонентов биомембран и гликопротеидов. Полученные результаты свидетельствуют о конформационных сдвигах структуры билипидного слоя мембран в острую фазу болезни, изменение концентрации гликопротеидов крови позволяет адекватно оценить развивающиеся в организме воспалительно-деструктивные и репаративные процессы, прогнозировать форму тяжести заболевания.

Ключевые слова: ГЛПС, интоксикационный синдром, гликопротеиды, фосфолипиды, биомембраны**CONDITION OF A STRUCTURAL LIPIDS AND GLYCOPROTEINS OF BLOOD OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME****Khlebozharova O.A., Kuznetsov V.I., Eremin V.I., Gavrilova I.B., Tsareva T.D.***Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru*

108 patients were screened the condition the structural components of biomembranes and blood glycoproteins. The results show conformational structure shifts of a bilipide layers of membranes in the acute phase of illness. The change in concentration of blood glycoproteins can adequately assess the developing organism in inflammatory and destructive and reparative processes, predict the shape of the severity of disease.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, intoxication syndrome, glycoproteins, phospholipids, biomembranes

При геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) механизм развития патологии связан с прямым цитопатогенным действием возбудителя и его токсинов, формированием синдрома интоксикации, поражением сосудов и нарушением микроциркуляции, возникновением опосредованных реакций, приводящих к серьёзным метаболическим нарушениям. На фоне прогрессирующего развития острой почечной патологии происходит усиление катаболических, анаболических и энергетических процессов, накопление токсических и ферментных факторов патогенности, что вызывает деструкцию клеток и, в первую очередь, биологических мембран. Отмечаются сдвиги в белковом, углеводном и липидном обменах. В связи с этим потенцируются процессы свободнорадикального окисления (СРО), деструктуризация клеток, происходит активация мезенхимальной ткани. Интенсификация СРО оказывает влияние на степень структурной перестройки в биомембранах [4, 5, 6]. В таких условиях неизбежна гибель клеток, которая происходит в виде апоптоза или некроза. Параллельно деструктивным клеточным процессам идут процессы регенерации, что способствует развитию соединительной ткани. Поэтому изучение состояния процессов СРО, фосфолипидного спектра биомембран и маркеров мезенхимальной ткани – гликопротеидов (ГП), позволит дополнить существующие представления о патогенезе болезни и сфор-

мулировать новые принципы патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 108 больных ГЛПС, из них с легкой формой – 24, среднетяжелой – 58, тяжелой – 26. Исследования проводили в доолигоурическом, олигоурическом и полиурическом периодах.

Основываясь на положении, что эритроцитарные мембраны косвенно отражают структурно-функциональные характеристики биомембранного пула организма, так как значительная часть структурных плазматических и внутренних мембран представлена фосфолипидами, определялись общие фосфолипиды (ОФЛ) и их фракции: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтанолламин (ФЭА), фосфатидную кислоту (ФК). Анализ активности свободно радикального окисления был произведен методом регистрации сверхслабого свечения в эритроцитарных мембранах на хемиллюминиметре ХЛМ 1 ц – 01 [6, 7].

Мезенхимальная активность оценивалась по уровню гликопротеидов крови, в частности, по их углеводным компонентам: гексозе, фукозе, сиаловой кислоте. Определялась концентрация общих и белковосвязанных гексоз по методу D. Händel и W. Kitlak [8, 10], общей и белковосвязанной фукозы по методу Z. Dishce и L. Shettles [8, 9], концентрация сиаловых кислот в крови – методом E. Hess [9].

В качестве контроля обследованы 25 здоровых лиц.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1, 2) у больных с легкой формой ГЛПС на всем протяжении острого периода не выявлено изменений в содержании ОФЛ и их фракций.

Таблица 1

Показатели липидов крови у больных ГЛПС в разгаре болезни

Показатели липидов	Группы обследованных $M \pm m$			
	контроль (n = 25)	легкая форма (n = 24)	среднетяжелая форма (n = 58)	тяжелая форма (n = 26)
ОЛ (г/л)	5,81 ± 0,31	5,81 ± 0,30 $p > 0,1$	7,47 ± 0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,98 ± 0,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
ОФЛ (моль/л)	2,55 ± 0,15	2,30 ± 0,11 $p > 0,1$	3,44 ± 0,20 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,84 ± 0,22 $p > 0,2$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$
ЛФХ (%)	3,99 ± 0,22	3,90 ± 0,20 $p > 0,5$	5,31 ± 0,24 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,64 ± 0,23 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,2$
ФХ (%)	26,56 ± 0,69	26,64 ± 0,55 $p > 0,5$	26,14 ± 0,38 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	21,11 ± 0,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СМ (%)	20,56 ± 0,52	20,29 ± 0,45 $p > 0,5$	18,45 ± 0,47 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	17,41 ± 0,42 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$
ФС (%)	13,86 ± 0,50	14,12 ± 0,54 $p > 0,5$	13,26 ± 0,42 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	15,63 ± 0,49 $p < 0,01$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$
ФЭА (%)	23,07 ± 0,87	24,35 ± 0,64 $p > 0,2$	26,43 ± 0,86 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	29,35 ± 0,49 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФК (%)	5,18 ± 0,66	4,97 ± 0,39 $p > 0,5$	5,11 ± 0,22 $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$	4,41 ± 0,15 $p > 0,2$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
ФИ (%)	6,18 ± 0,34	5,07 ± 0,28 $p < 0,001$	5,25 ± 0,22 $p < 0,02$ $p_1 > 0,5$	6,43 ± 0,88 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

Примечания :

p – показатель достоверности при сравнении с данными контроля;

p_1 – показатель достоверности при сравнении с результатами при легкой форме;

p_2 – показатель достоверности при сравнении с результатами при среднетяжелой форме.

Анализ состояния структурных липидов плазмы крови при среднетяжелой форме ГЛПС показал увеличение содержания ОЛ, ОФЛ, ЛФХ, ФЭА, структура липидов эритроцитарных мембран изменилась в результате повышения уровня ЛФХ, СМ, ФЭА, ФК. При тяжелой форме болезни сдвиги структурных компонентов мембран эритроцитов носили более выраженный характер по сравнению с легкой формой. Отмечалось увеличение содержания ЛФХ, СМ, ФК, ОФЛ с одновременным снижением содержания ФХ и ФС. Происходила конформационная перестройка фосфолипидного спектра со снижением процентного содержания легкоокисляемых фракций и увеличением содержания трудноокисляемых фракций в мембранах эритроцитов. Перестройка структурных липидов являлась результатом активации начальных этапов обмена

глицерофосфолипидов, в биомембранах накапливался реактогенный ЛФХ, активация фосфолипаз усиливала катаболизм глицерофосфолипидов. Конформационные сдвиги указывали на возможность развития апоптоза или некроза клеток.

В то же время в неспецифическом острофазовом ответе организма в условиях интоксикационного синдрома принимает участие большая группа гликопротеидов, содержащая в своей структуре углеводные компоненты (гексозу, фукозу, сиаловую кислоту), являющиеся маркерами гликопротеидного обмена [1, 2]. Приведенные результаты (табл. 3) наглядно демонстрируют увеличение концентрации в крови углеводных компонентов ГП прямо пропорционально тяжести инфекционного процесса.

Повышение уровня гексоз и фукоз в крови объясняется развитием в почках вос-

Таблица 2

Показатели липидов эритроцитарных мембран у больных ГЛПС в разгаре болезни

Показатели липидов	Группы обследованных $M \pm m$			
	контроль $n = 25$	легкая форма $n = 24$	среднетяжелая форма $n = 58$	тяжелая форма $n = 26$
ОФЛ (моль/л)	$3,40 \pm 0,14$	$3,44 \pm 0,11$ $p > 0,5$	$3,00 \pm 0,17$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,02$	$3,21 \pm 0,13$ $p > 0,2$ $p_1 > 0,02$ $p_2 > 0,2$
ЛФХ (%)	$0,61 \pm 0,06$	$0,58 \pm 0,03$ $p > 0,5$	$0,68 \pm 0,03$ $p > 0,2$ $p_1 < 0,01$	$0,95 \pm 0,05$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФХ (%)	$29,08 \pm 0,61$	$28,77 \pm 0,63$ $p > 0,5$	$27,71 \pm 0,33$ $p < 0,02$ $p_1 > 0,1$	$25,55 \pm 0,43$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СМ (%)	$25,56 \pm 0,62$	$24,94 \pm 0,45$ $p > 0,5$	$28,50 \pm 0,32$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$32,45 \pm 0,48$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФС (%)	$14,67 \pm 0,46$	$13,92 \pm 0,42$ $p > 0,2$	$14,43 \pm 0,31$ $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	$12,60 \pm 0,26$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФЭА (%)	$25,31 \pm 0,83$	$24,88 \pm 0,55$ $p > 0,5$	$25,74 \pm 0,31$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$	$25,20 \pm 0,19$ $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,5$
ФК (%)	$1,79 \pm 0,12$	$1,78 \pm 0,06$ $p > 0,5$	$2,73 \pm 0,15$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$3,10 \pm 0,19$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,1$

Примечания:

 p – показатель достоверности при сравнении с данными контроля; p_1 – показатель достоверности при сравнении с результатами при легкой форме; p_2 – показатель достоверности при сравнении с результатами при среднетяжелой форме.

Таблица 3

Динамика показателей уровня углеводных маркеров гликопротеидов в крови у больных ГЛПС

Показатели	Контроль ($M \pm m$) ($n = 25$)	Концентрация у больных ГЛПС		
		легкая форма ($n = 24$)	среднетяжелая форма ($n = 58$)	тяжелая форма ($n = 26$)
Гексозы, г/л	$1,213 \pm 0,022$ $p < 0,05$	$1,712 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$2,415 \pm 0,101$ $p < 0,001$	$2,81 \pm 0,11$ $p < 0,001$
Фукоза, г/л	$0,0763 \pm 0,0023$ $p < 0,05$	$0,0905 \pm 0,02$ $p < 0,001$	$0,115 \pm 0,018$ $p < 0,001$	$0,167 \pm 0,021$ $p < 0,001$
Сиаловые кислоты, ммоль/л	$0,84 \pm 0,01$ $p < 0,05$	$0,97 \pm 0,014$ $p < 0,05$	$1,099 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$1,36 \pm 0,022$ $p < 0,05$

Примечание. p – показатель достоверности по сравнению с данными контроля.

палительно-деструктивного процесса с одновременной клеточной пролиферацией, нарушением фильтрационной способности почек, активацией ПОЛ и структурных элементов соединительной ткани. Увеличение уровня сиаловых кислот в крови указывает на расщепление гликопротеидов в организме больных ГЛПС в результате инфекционных и некробиотических процессов, приводящих к нарушению тканевого метаболизма. Под воздействием патогенных

факторов, в том числе тканевых сиалидаз и разрушающихся клеток, сиаловые кислоты легко отщепляются от гликопротеидов и в результате появляются в сыворотке крови в большом количестве, что подтверждает наличие очага воспаления. Поскольку гликопротеиды продуцируются клетками мезенхимы, образуют структурные элементы соединительной ткани и определяют устойчивость соединительно-тканых структур к протеолитическим ферментам, то увеличе-

ние уровня фукоз, гексоз и сialовых кислот свидетельствует о нарушении целостности клеточных структур, повышении биохимической активности мезенхимальной ткани органа-мишени и активации структур соединительной ткани. Происходящие процессы способствуют образованию фиброзных изменений в местах локализации участков некроза, что подтверждается патоморфологическими исследованиями.

Выводы

1. В остром периоде ГЛПС выявлены сдвиги структурных фосфолипидов и повышение уровня углеводных компонентов ГП, зависящих от формы тяжести заболевания.
2. Изменение концентрации в крови фосфолипидов и ГП связано с активацией интоксикационного синдрома и воспалительно-деструктивных процессов.
3. Наличие структурно-функциональных сдвигов и увеличение уровня углеводных компонентов ГП имеет прогностическое значение в определении формы тяжести заболевания.

Список литературы

1. Анасашвили А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. – М.: Медицина, 1968. – 228 с.
2. Бабаев Т.А., Виха Г.В., Алимбабаева Н.Т. Химическая природа биологического действия гликопротеинов. – Ташкент, 1988. – 140 с.
3. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды эритроцитарных мембран у боль-

ных ГЛПС // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 1. – С. 30–33.

4. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Свободнорадикальное окисление эритроцитарных мембран у реконвалесцентов ГЛПС // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. – № 1. – С. 55–58.

5. Кузнецов В.И. Фосфолипиды и их спектр в плазме крови больных ГЛПС // Бактериально-вирусные инфекции: Сборник научных статей. – Саратов, 1993. – Ч. 2. – С. 58–63.

6. Петровский В.И., Рергерант Т.И., Лизенко Т.И. Экстракция, разделение и количественное определение липидных фракций сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1986. – № 6. – С. 339–341.

7. Федотов Э.А., Рубин В.И. Липидный состав, транспортные аденозинтрифосфатазы мембран эритроцитов и методы их исследования в клинике: методические рекомендации. – Саратов, 1986. – 19 с.

8. Федянин Ю.П. Гликопротеиды при заболеваниях гепатобилиарной системы / под ред. В.И. Рубина. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1994. – 132 с.

9. Dische Z., Shettles L. B. // J. Biol. Chem. – 1948. – Vol. 175, № 2. – P. 595–603.

10. Händel D., Kitlak W. // Med. Labortechn. – 1963. – Bd. 4, № 4. – P. 163–169.

Рецензенты:

Ляпина Е.П., д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Моррисон В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.06.2011.

УДК:611(316+846.4):591.431.6:599:323.4

НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ СЛЮННЫХ И СЛЁЗНЫХ ЖЕЛЕЗ БЕЛОЙ КРЫСЫ

Цыбулькин А.Г., Горская Т.В., Аллямова Л.М., Невский С.М., Макеева Е.А.

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет», Москва,

e-mail: msmsu@msmsu.ru

На 174 эмбрионах белой крысы линии Вистар комплексом гистологических методов изучено соотношения стадий пренатального онтогенеза паренхимы, нервов, кровеносных сосудов и соединительно-тканного остова железистых органов головы в течение 13–16 дней внутриутробного развития. Уточнены сроки появления и морфология зачатков слюнных и слёзных желез, а также тройничного, ушного, крылонёбного, поднижнечелюстного узлов и краниального шейного узла симпатического ствола. Констатируется неодинаковая реакция мезенхимы на первичные признаки появления слёзной, гардеровой и слюнных желез, а также формирование глиальных волокнистых путей, предшествующих появлению зачатков нервных узлов и прорастианию нервных волокон.

Ключевые слова: слюнные железы, слёзные железы, тройничный узел, крылонёбный узел, ушной узел, поднижнечелюстной узел, симпатический ствол

INITIAL STAGES OF THE DEVELOPMENT SALIVARY AND LACHRYMAL GLANDS OF THE WHITE RAT

Tsybulikin A.G., Gorskaya T.V., Allyamova N.M., Nevsky M.S., Makeeva E.A.

Moscow state Physician-stomatological university, Moscow, e-mail: msmsu@msmsu.ru

On 174 embryos of the white rat to lines Vistar by complex histological methods were studied correlations of the stages of prenatal ontogenesis of parenchyma, nerves, blood vessels and connective tissue framework of the glandular organs of the head during 13 – 16 days antenatal developments. The periods of the appearance of the anlagen of the salivary and lachrymal glands, trigeminal, otic, pterygopalatine, submandibular ganglions and cranial ganglion of the sympathetic trunk as well as their morphology were elaborated. It is established various reaction of mesenchyma on primary signs of the appearance lachrymal, Garder's and salivary glands, as well as the appearance of the glial fibrous ways, preceding anagales nervous nodes and germination of the nervous filaments.

Keywords: salivary glands, lachrymal glands, trigeminal ganglion, pterygopalatine ganglion, otic ganglion, submandibular ganglion, sympathetic trunk

Настоящее исследование предпринято с целью уточнения соотношения стадий пренатального онтогенеза паренхимы, нервов, кровеносных сосудов и соединительно-тканного остова железистых органов головы белой крысы – одного из наиболее часто используемых в медико-биологических экспериментах животного. В ряде публикаций, посвященных развитию слюнных и слёзной желез белой крысы [1, 2, 3, 4], вопросу соотношения стадий созревания их компонентов не уделяется должного внимания, констатируется лишь то, что они развиваются «параллельно».

Материалом исследования явились 13–16-дневные эмбрионы белой крысы линии Вистар в количестве 174. Выполненные в трёх взаимно перпендикулярных плоскостях серии гистологических срезов были окрашены гематоксилин-эозином, по Маллори, фосфовольфрамовым гематоксилином, кризил-виолетом по Фоксу, мукцикармином, альциановым синим, а также импрегнированы нитратом серебра по Бильшовскому. Из части серий изготовлены трёхмерные реконструкции по модифицированному методу Strasser (1857).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что к 14-му дню эмбриональ-

ного развития на голове зародыша видны глазное яблоко, слуховой пузырёк и первая жаберная дуга, состоящая из верхне- и нижнечелюстного отростков. Веки представлены слабо выраженными валиками, между отростками жаберной дуги имеется сквозная щель, а дно первичной ротовой бухты образует тонкая пластинка эктодермы, каудально достигающая заднего язычного бугорка.

На сериях срезов к этому времени определяется зачаток глазного яблока в виде хрусталика, глазного бокала и глазного стебелька – полый трубки, соединяющей глазной бокал с воронкообразным выпячиванием промежуточного мозгового пузыря. Мезенхима, залегающая в области глазницы, скоплениями клеток обозначает границы последней и содержит большое количество тонкостенных сосудов, заполненных незрелыми клетками крови. На месте будущего дна глазницы отмечается зачаточный подглазничный нерв такого же волокнистого строения, как и корешковые нити черепных и спинномозговых нервов: все они имеют характер глиальной структуры. Признаки наличия зачатков слюнных, слёзной и гардеровой желез, тройничного и парасимпатических узлов головы, а также

краниального шейного узла симпатического ствола не обнаруживаются.

Следующий, 15-й день знаменуется появлением первых признаков зачатка железы Гардера в виде уплотнения эктодермы у медиального угла глаза. Мезенхима, прилежащая к нему со стороны глазницы, представлена эллипсоидным концентратом клеток, отличающихся от окружающих элементов округлой формой и крупным ядром. Одновременно у латерального угла глаза эктодермальные клетки группируются и слегка вдаются в мезенхимную закладку латеральной стенки глазницы, составляя зачаток орбитальной слезной железы.

Щель между отростками верхнечелюстной жаберной дуги на большом протяжении остается открытой, но на ее каудальном конце увеличивается число слоев эпителиальных клеток: отростки жаберной дуги начинают срастаться и шов между ними обозначается узкой цепочкой эпителиальных клеток, пролегающих в тканях формирующейся щеки до зачатка внутреннего уха. В ростральном конце этой наиболее ранней закладки околоушной железы сразу же появляется просвет, связанный с полостью рта, а вокруг него констатируется уплотнение мезенхимы.

Эктодерма дна первичной ротовой бухты со стороны зачатка языка утолщается, число клеточных слоев увеличивается до трех, и формируются парные продольные борозды, представляющие собой первичную закладку поднижнечелюстных, подъязычных и язычных слюнных желез.

Ранние признаки появления зачатков гардеровой, слезной и слюнных желез совпадают во времени с образованием зачатков основных источников иннервации органов головы — тройничного узла и краниального шейного узла симпатического ствола, состоящих из не имеющих выраженных границ скоплений нейробластов. При этом структуры, которые по их внешнему виду и расположению воспринимаются как корешок тройничного узла и его ветви, как симпатический ствол и ветви его краниального шейного узла, построены из глиальных клеток без участия коллагеновых волокон.

Рассматриваемый период эмбрионального развития желез головы крысы отличается интенсивным появлением и беспорядочным расположением кровеносных сосудов вокруг зачатков глаза и нервных узлов. Тонкостенные сосуды, имеющие диаметр, сопоставимый с размерами зачатка тройничного узла, почти окружают последний, а капилляры, залегающие между его клетками, занимают не менее половины его

профиля. Конгломерат заполненных клетками крови сосудов, стенки которых состоят из одного слоя плоских клеток, заполняет обширное пространство между глазным бокалом и окружающим его уплотнением мезенхимы.

Зачатки ушного, поднижнечелюстного и крылонёбного узлов на 15-е сутки отсутствуют.

16-й день эмбриогенеза белой крысы характеризуется началом оссификации закладок верхней и нижней челюстей и появлением в них зачатков зубов, а также формированием хрящевой носовой капсулы.

В этот день происходит увеличение высоты складок век, углубляются своды конъюнктивного мешка, и в области медиального угла глаза почка гардеровой железы преобразуется в короткий проток, конец которого раздваивается. В развивающихся веках отмечается наличие слезных протоков, а вблизи хрящевой носовой капсулы — носослезного протока. Закладка орбитальной слезной железы не выходит из стадии незначительного уплотнения эпителиальных клеток, а вековая часть слезной железы отсутствует.

Заметное событие происходит в развитии околоушной слюнной железы: начинает формироваться околоушный сосочек и у каудального конца зачаточного околоушного протока появляется секреторная часть железы в виде небольших первых ацинусов шаровидной или овальной формы. Вокруг этих ацинусов и каудального конца протока происходит концентрация клеток мезенхимы и наблюдается упорядоченное их расположение.

Обнаруженные в предыдущий день борозды дна полости рта замыкаются в трубки, делящиеся (каждая) на два протока на уровне заднего бугорка зачатка языка. На уровне модели подъязычной кости уже определяется секреторная часть поднижнечелюстной слюнной железы в виде 3–4 долек, каждая из которых состоит из 4–5 ацинусов с едва различимым протоком в центре. Немного кпереди от нее располагается зачаток подъязычной железы аналогичного строения. В обоих случаях ацинусы окружены одним слоем плотно прилежащих к ним веретенообразных клеток, а между дольками желез уже обнаруживаются отдельные коллагеновые волокна.

В скоплении мезенхимных клеток вокруг зачатка околоушной железы наблюдаются многочисленные кровеносные капилляры в виде очень длинных и узких петель, причем лишь немногие из них на большем или меньшем протяжении приближаются к структурам железы. Сосуды, залегающие

вблизи зачатка глаза и зачатков поднижнечелюстной и подъязычной желез, заметных изменений не претерпели. На данном этапе, следовательно, между зачатками желез и кровеносными капиллярами нет ни функциональной, ни даже топографической связи.

Зачатки тройничного и переднего шейного узла симпатического ствола, так же как их связи, увеличиваются в размерах, но остаются на прежней стадии развития, т.е. узлы состоят из слабо дифференцированных клеток, а связи узлов характеризуются исключительно глиальным строением, без участия коллагеновых волокон и без какой либо реакции со стороны окружающей мезенхимы.

То же самое можно сказать и о появляющихся на 16-й день ушном, поднижнечелюстном и крылонёбном узлах. Ушной узел через овальное отверстие соединен с тройничным узлом, так что оба узла представляют собой единую массу клеток, но в дорсальный полюс ушного узла проникает зачаточный малый каменистый нерв, имеющий такое же строение, как корешок и ветви тройничного узла. Поднижнечелюстной узел, уже в этот день посылающий ветвь к поднижнечелюстной железе, на серии срезов выглядит непосредственным продолжением узла коленца и в то же время тесно контактирует с передненижним краем ушного узла.

Зачаток крылонёбного узла определяется в глазнице, в непосредственной близости от хрящевой носовой капсулы, по ходу подглазничного зачаточного нерва в виде не имеющего границ скопления слабо дифференцированных клеток, группы которых протягиваются вдоль ветвей к слизистой оболочке нёба и полости носа.

Констатируется, следовательно, неодинаковая реакция мезенхимы на первичные признаки формирования слёзной, гардеровой и слюнных желёз и нервных узлов. При этом в одних случаях можно предполагать,

что преобразования мезенхимы в виде изменения формы клеток и способа их размещения предшествуют появлению наиболее ранних железистых почек, в других – наоборот, они скорее являются следствием. Эмбриогенез у крысы протекает столь стремительно, что нет возможности уточнить этот существенный для его понимания вопрос.

Отмеченное выше формирование глиальных волокнистых путей, предшествующих появлению зачатков нервных узлов и прорастанию нервных волокон, имеет, на наш взгляд, объяснение в том, что созревание нейронов и появление у них отростков происходит значительно позже, чем мезенхима преобразуется в волокнистую соединительную ткань, через которую нервные волокна не смогут достичь своей ткани-мишени.

Список литературы

1. Кричевская И.Е. Развитие больших слюнных желез белой крысы в эмбриональном периоде: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Л., 1969.
2. Степанова И.П. Развитие и строение глазного яблока в норме и эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 1989. – 16 с.
3. Толпарев Б.А. К развитию слезной железы и ее иннервации // Некоторые аспекты изучения периферической нервной системы: материалы 3-й науч. конф. морфологов Казахстана. – Алма-Ата, 1973. – С. 140–141.
4. Шубникова Е.А., Чунаева М.З. Гистохимические исследования околоушных желез крыс в процессе их развития // Архив анат. – 1966. – Т. 51, №7. – С. 18–23.
5. Strasser, 1857 – цитировано по Н.Г. Туркевичу (1967). Туркевич Н.Г. Реконструкция микроскопических объектов по гистологическим срезам. – М.: Медицина, 1967. – 174 с.

Рецензенты:

Ерофеева Л.М., д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии МГМСУ, г. Москва;

Этинген Л.Е., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ГОУ ВПО Первого МГМУ им. Сеченова Минздравсоцразвития России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 05.06.2011.

УДК 611-018:616.61-006

**ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ
БИОСИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ
В ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЕ РАКА ПОЧКИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ПЛОИДНОСТИ ОПУХОЛИ**

**Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф.,
Авдалян А.М., Гервальд В.Я., Долгатов А.Ю.**

*ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»,
Барнаул, e-mail: drakon@agmu.ru*

Изучены особенности гистологического строения перитуморозной зоны (ПЗ), а также биосинтетических и пролиферативных процессов, происходящих в сосудах и системе эпителий-соединительная ткань в тканях, прилежащих к раку почки. Показаны отличия в строении ПЗ в зависимости от ploidy уровня опухоли. В ПЗ полиплоидных опухолей усиливались фибропластические, склеротические и пролиферативные процессы. В зонах выраженного склероза в ПЗ отмечены очаги выраженной дисплазии тубулярного эпителия, которые при микроспектрофотометрии ДНК были неотличимы от рака. Также в ПЗ полиплоидных опухолей обнаружена редукция преобладающих сосудов и возникновение патологического неоангиогенеза. Высокая плотность сосудов микроциркуляции соотносилась с высоким темпом пролиферации эндотелия (по данным серебрения ядрышковых организаторов) и коррелировала с наличием регионарных и отдаленных метастазов ($r = 0,72$).

Ключевые слова: рак почки, перитуморозная зона, ploidy уровень, ангиогенез

**THE HISTOLOGICAL STRUCTURE AND SEVERAL PECULIARITIES
OF THE BIOSYNTHETIC AND PROLIFERATIVE PROCESSES
IN THE PERITUMOROUS ZONE OF THE KIDNEY'S CANCER DEPENDING
ON THE TUMOUR'S PLOIDY LEVEL**

**Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V., Brjuhanov V.M., Lazarev A.F.,
Avdaljan A.M., Gervald V.J., Dolgatov A.J.**

*The Altay state of medical university, Barnaul;
The Altay branch GU «The Russian oncological centre of N.N. Blohina of the Russian Academy of
Medical Science, Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru*

The peculiarities of the histological structure of the peritumorous zone (PZ) and also the biosynthetic and proliferative processes, taking place in vessels and the epithelium-connective tissue system in tissues adjoining to a kidney's cancer, have been studied. The distinctions in the structure of the PZ depending on the tumour's ploidy level are shown here. Fibroplastic, sclerotic and proliferative processes intensified in the PZ of polyploidy tumours. The focuses of the manifest dysplasia of the tubular epithelium were noticed, which were not distinguished from the cancer by the DNA's microspectrophotometry. Also the reduction of preexisting vessels and the appearance of the pathological neoangiogenesis was found. The high density of microcirculatory vessels related to the high speed of the endothelium's proliferation (according to silvering nucleolus organizer regions) and correlated with the presence of regional and distant metastasises ($r = 0,72$).

Keywords: kidney's cancer, peritumorous zone, ploidy level, angiogenesis

В последние годы выявлен целый ряд изменений, происходящих вблизи опухоли при раке различных локализаций [1, 3, 4, 6, 7]. Показано, что перитуморозная зона (ПЗ) при многих злокачественных новообразованиях имеет важное биологическое значение. Изучение изменений тканей, граничащих с опухолью, важно для выявления фоновых процессов, способствующих развитию опухоли. Именно к этой зоне относится понятие «опухольное поле» и в ней начинается рост опухоли, но также ПЗ во многом способствует прогрессии уже возникшей опухоли. Для оценки морфофункциональных изменений, происходящих в ПЗ, наиболее информативным является изучение системы эпителий-соединительная ткань.

Ангиогенез имеет важное значение для роста и распространения рака почки [8, 9]. Однако при сложившемся мнении о неблагоприятном значении активного опухолевого ангиогенеза влияние развития микроциркуляторного русла в ПЗ на прогрессию рака почки изучено недостаточно.

Есть основания полагать, что биологическое и клиническое поведение опухоли в значительной степени зависит от интенсивности пролиферации и генетических нарушений, отражением которых может служить несбалансированность содержания ядерной ДНК (полиплоидия и анеуплоидия) опухолевых клеток. Наиболее прогностически неблагоприятными формами анеуплоидии являются многоклоновые опухоли.

Исследований, посвященных изучению биосинтетических и пролиферативных процессов в системе эпителий-соединительная ткань в тканях, прилежащих к раку почки, и влиянию на эти процессы ploидности опухоли, в доступной литературе, нами не обнаружено.

Цель исследования: изучить особенности гистологического строения перитуморозной зоны, а также биосинтетических и пролиферативных процессов, происходящих в сосудах и системе эпителий-соединительная ткань в тканях, прилежащих к раку почки, в зависимости от ploидности опухоли.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал 32 больных раком почки. Средний возраст больных составил $53,4 \pm 1,2$ года. Мужчин было 18 (56,2%), женщин 14 (43,8%). По гистологическому строению опухоли были представлены светлоклеточным раком. При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 14 (43,8%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) 1 (3,1%) наблюдение; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 7 (21,9%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 10 (31,2%).

Материал для исследования забирали из центра опухоли, перитуморозной зоны и неизменной ткани почки, из максимально отдаленных от опухоли участков. За ПЗ принимали непосредственно прилежащую к псевдокапсуле ткань опухоли, псевдокапсулу и ткань, расположенную за псевдокапсулой до неизменной ткани почки.

Степень злокачественности клеток опухоли оценивали по Fuhrman S.A. et al., (1982) [5]. В изученном материале было 12 (37,5%) опухолей степени анаплазии G1, 11 (34,4%) опухолей степени анаплазии G2 и 9 (28,1%) степени G3.

При анализе биосинтетических и пролиферативных процессов элементов перитуморозной зоны использовался комплексный подход с применением различных методов окраски: гистологических – окраска гематоксилином и эозином; гистохимических – окраска на коллаген по ван Гизон; на эластические волокна – резорцин – фуксином по Вейгерту; серебрение аргирофильных волокон по Гомори; на нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ) ШИК – реакция по Мак–Манусу; на кислые ГАГ – окраска альциановым синим по Стивдену и коллоидным железом по Хейлу; на ДНК по Фельгену; на общие нуклеиновые кислоты по Эйнарсону и на активность аргирофильных белков, ассоциированных с областью ядрышковых организаторов (AgNOR) по Howel W.M., Black D.A. [10], в нашей модификации [2]. В каждом случае на масляной иммерсии при увеличении $\times 1000$ рассчитывали плотность микроциркуляторного русла (ПМЦР) в 20 произвольно выбранных полях зрения.

Морфометрические и микроспектрофотометрические исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 («Leica Microsystems AG», Германия), персонального компьютера Pentium 4 и программного обеспечения ВидеоТест – Морфология 5,2. Плои-

дометрию ДНК проводили на гистологических срезах, окрашенных по Фельгену. Среднее содержание ДНК в ядрах малых лимфоцитов принимали за диплоидное (2c) и использовали в качестве стандарта. Для получения стандарта в каждом срезе оценивали 25–30 лимфоцитов. Затем в исследуемых эпителиальных клетках высчитывали индекс накопления ДНК (ИНДНК) в единицах ploидности (c) и строили гистограммы клонального распределения клеток, по количеству генетического материала выраженного в процентах. Выделяли две группы опухолей:

- 1) диплоидные ($< 4c$);
- 2) полиплоидные, анеуплоидные ($> 4c$).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0. Рассчитывали среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего значения (m), достоверность различия средних, которую рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, данные считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционные взаимосвязи определяли путем расчета коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе исследования материал был нами распределен на 2 группы: диплоидные и полиплоидные опухоли. Диплоидных опухолей оказалось 12 (37,5%), полиплоидных – 20 (62,5%). ИНДНК клеток опухолей имел сильную положительную взаимосвязь со степенью анаплазии опухоли (G) ($r = 0,82$).

Для изучения процентного содержания клонов клеток для каждой группы были построены гистограммы клонального распределения по количеству генетического материала.

Гистограмма распределения ядер по количеству ДНК в группе диплоидных опухолей (группа I) имела унимодальный характер с пиком в области 2–3 c. (рис. 1).

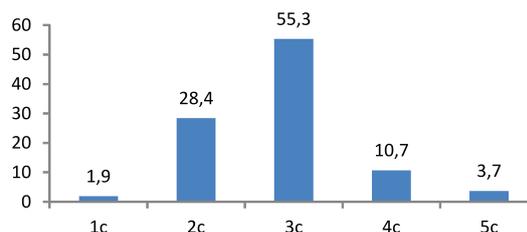


Рис. 1. Гистограмма распределения ядер по содержанию ДНК в диплоидных опухолях. По оси абсцисс – количество ДНК (в единицах ploидности); по оси ординат – количество клеток (в процентах)

Гистограмма распределения ядер по количеству ДНК в группе полиплоидных опухолей (группа II) имела вид широкого плато, со сдвигом вправо и разбросом значений от 2 до 13 c, что отражало значительную многоклоновость, поли- и анеуплоидию (рис. 2).

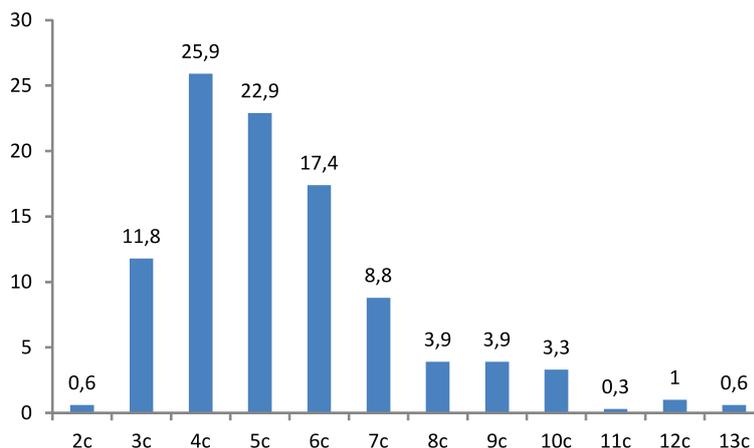


Рис. 2. Гистограмма распределения ядер по содержанию ДНК в полиплоидных опухолях. По оси абсцисс – количество ДНК (в единицах плоидности); по оси ординат – количество клеток (в процентах)

ПЗ рака почки имела различное гистологическое строение. Ширина ее колебалась от 152,5 до 2399,1 мкм и в среднем составила – $879,2 \pm 92,8$. Размеры и гистологическое строение ПЗ опухолей зависели, прежде всего, от плоидности опухоли (табл. 1).

Так, у полиплоидных новообразований (группа II) ширина ПЗ в среднем составила $1053,6 \pm 119,4$ мкм. При окраске по ван Гизону в таких ПЗ отмечалась выраженная фуксинофилия коллагеновых волокон, волокна давали интенсивную ШИК-реакцию при окраске по Мак–Манусу на нейтральные ГАГ. При окраске на эластические волокна резорцином фуксином по Вейгерту отмечено большое число тонких извитых волокон интенсивной сиреневой окраски, также отмечались толстые эластические мембраны на границе между опухолевой тканью и ПЗ. Аргирофильные волокна были утолщены, на границе ПЗ с опухолью они образовывали сплетения и мембраны. Кислые ГАГ отмечали в значительном количестве в зонах обнаружения эластических волокон. Плотность лимфо-плазмочитарной инфильтрации в ПЗ была умеренной или высокой, часто были видны фолликулоподобные структуры.

У диплоидных опухолей (группа I) ширина ПЗ в среднем составила $580,5 \pm 71,4$ мкм. Коллагеновые волокна при окраске по ван Гизону в таких ПЗ окрашивались в розоватый цвет с участками желтого, в то же время волокна коллагена были ШИК-позитивны при реакции по Мак–Манусу на нейтральные ГАГ. Кислые ГАГ в соединительной ткани не обнаруживались, но определялись в стенках сосудов. При окраске на эластические волокна резорцином – фуксином по Вейгерту отмечено высокое содержание тонких извитых волокон, тонкие эластические мембраны на

границе с опухолью обнаруживались лишь на некоторых участках. В пучках коллагеновых волокон определялись истонченные «штопорообразные» аргирофильные волокна. Плотность лимфо-плазмочитарной инфильтрации была слабой или умеренной.

Таблица 1

Морфометрические параметры элементов ПЗ в зависимости от плоидности опухоли

Параметры ПЗ	Плоидность опухолей	
	диплоидные	полиплоидные
Ширина перитуморозной зоны, мкм	$580,6 \pm 71,4^*$	$1053,6 \pm 119,4^*$
Площадь ядер эпителия канальцев, мкм ²	$38,9 \pm 2,1^*$	$56,2 \pm 5,5^*$
Площадь ядер миофибробластов, мкм ²	$32,4 \pm 2,2^*$	$64,7 \pm 4,2^*$
Плотность сосудов микроциркуляции	$5,8 \pm 0,6^*$	$8,6 \pm 0,8^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

В ПЗ, в большем или меньшем количестве, нами отмечались элементы канальцевого аппарата почки. В ПЗ полиплоидных опухолей канальцев было значительно больше, они выглядели замурованными в плотной соединительной ткани и содержали небольшое число клеточных элементов. Такие канальцы были окружены резко ШИК-положительной базальной мембраной. При окраске нитратом серебра по Гомори базальная мембрана выглядела утолщенной. Клетки канальцевого эпителия имели признаки атипизма: полиморфизм и

гиперхромия ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, большое количество общих НК. Площадь клеточного ядра в среднем составила $56,2 \pm 5,5$ мкм². Число AgNORs в ядрах клеток достигало $5,2 \pm 0,3$ на 1 ядро. В ядрах канальцевого эпителия ПЗ диплоидных опухолей число AgNORs составило в среднем $2,2 \pm 0,2$ на 1 ядро (табл. 2). Ядра клеток были округлой формы, небольшого размера, гиперхромность отсутствовала. Площадь клеточного ядра составила $38,9 \pm 2,2$ мкм². Клетки располагались на тонкой ШИК-положительной базальной мембране.

Таблица 2

Параметры ядрышкового аппарата клеток ПЗ в зависимости от пloidности опухоли

Параметры ядрышкового аппарата клеток ПЗ	Пloidность опухолей	
	диплоидные	полипloidные
число ядрышек, на ядро:		
в ядрах эпителия канальцев	$1,3 \pm 0,2^*$	$1,6 \pm 0,1^*$
в ядрах миофибробластов	$1,2 \pm 0,1^*$	$1,5 \pm 0,1^*$
в ядрах эндотелия	$1,3 \pm 0,08^*$	$1,5 \pm 0,1^*$
Число AgNORs, на ядро:		
в ядрах эпителия канальцев	$2,2 \pm 0,2^*$	$5,2 \pm 0,3^*$
в ядрах миофибробластов	$1,5 \pm 0,2^*$	$2,8 \pm 0,4^*$
в ядрах эндотелия	$1,7 \pm 0,1^*$	$3,5 \pm 0,4^*$

Примечание: * – $p < 0,05$.

При микроспектрофотометрическом исследовании ДНК клеток эпителия канальцев в ПЗ обнаружено увеличение среднего содержания ДНК в полипloidных опухолях (рис. 3).

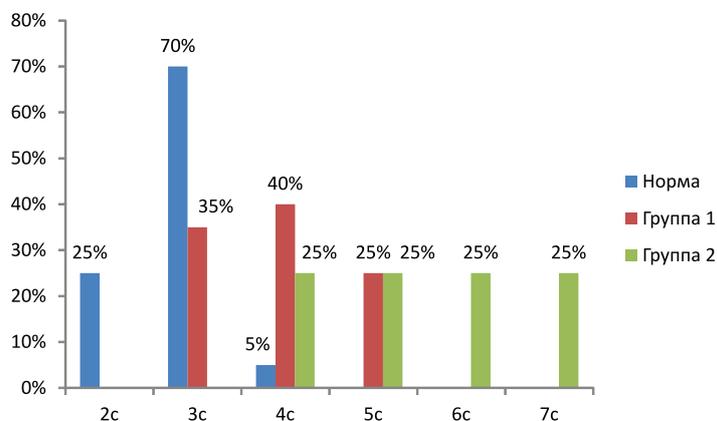


Рис. 3. Гистограмма распределения ДНК в ядрах эпителия канальцев в норме и перитуморозной зоне диплоидных и полипloidных опухолей. По оси абсцисс – количество ДНК (в единицах пloidности); по оси ординат – количество клеток (в процентах)

Увеличение ИНДНК сопровождалось нарастанием гетерогенности клеток нефротелия по содержанию ДНК и появлением поли- и анеупloidии. Также была отмечена тенденция к уменьшению коэффициента эллиптичности – от 0,75 при диплоидных опухолях до 0,69 при полипloidных опухолях.

Клетки миофибробластического ряда ПЗ полипloidных опухолей имели увеличенные ядра. Площадь ядра в среднем составила $64,7 \pm 4,2$ мкм². Они содержали 1–2 ядрышка, в среднем $1,5 \pm 0,1$ на 1 ядро, при этом отмечалось многообразие морфофункциональных типов ядрышек. Отмечали ядрышки кольцевидного, нуклеолонемного типов и переходные между ними формы. Число AgNORs в таких клетках составило $2,8 \pm 0,4$ на 1 ядро. Данные клетки можно отнести к активно синтезирующим юным миофибробластам. В ПЗ диплоидных опухолей ядра клеток миофибробластического ряда имели удлиненную волнообразную форму. Площадь ядра в среднем составила – $32,4 \pm 2,2$ мкм². Ядра содержали преимущественно одно кольцевидное ядрышко, среднее число ядрышек на 1 ядро составило $1,2 \pm 0,1$ на 1 ядро. Число AgNORs составило $1,5 \pm 0,2$ на 1 ядро. Такие клетки нами были отнесены к зрелым малоактивным миофибробластам.

При исследовании ПМЦР в ПЗ установлено вовлечение сосудов в патологический неoангиогенез. В большинстве случаев сосуды расположенные рядом с опухолью, не имели мышечной оболочки. Встречались структуры, имеющие трубчатое строение и образованные одним слоем эндотелиоподобных клеток. В ПЗ полипloidных опухолей ПМЦР составила – $8,64 \pm 0,8$, а в диплоидных опухолей – $5,8 \pm 0,6$. Также отмечали возрастание числа AgNORs до $3,5 \pm 0,4$ в эндотелии новообразованных сосудов ПЗ

полиплоидных опухолей, по сравнению с диплоидными опухолями ($1,7 \pm 0,1$). ПМЦР в ПЗ коррелировала с наличием региональных и отдаленных метастазов ($r = 0,72$). Соединительная ткань вокруг новообразованных сосудов была представлена пучками рыхлых тонких бледно окрашенных волокон. В соединительной ткани, окружающей сосуды, определялось значительное количество тучных клеток, причем в ПЗ полиплоидных и анеуплоидных опухолей преобладали дегранулированные формы тучных клеток. В предсуществующих сосудах ПЗ опухолей обеих степеней пloidности отмечали явления выраженного эластофиброза, с сужением просвета и гиперплазией эластических мембран.

Таким образом, ПЗ рака почки не является статически замершей, неактивной системой или «капсулой» опухоли в привычном понимании, а является той «ареной», на которой происходят значимые динамические преобразования биосинтетических и пролиферативных процессов в клеточных и волокнистых элементах соединительной ткани, которые, в частности, во многом зависят от пloidометрических характеристик опухоли.

Выводы

1. Обнаружена взаимосвязь между показателем ИНДНК и степенью злокачественности опухолевых клеток по Фурману ($r = 0,82$).

2. Биосинтетические, пролиферативные процессы в клеточных элементах и активность неоангиогенеза в ПЗ взаимосвязаны с пloidностью опухоли.

3. В ПЗ поли- и анеуплоидных опухолей обнаружены выраженные явления склероза и эластоза, что имеет защитный, адаптивный характер, но в то же время ведет к развитию гипоксии и диспластическим изменениям регенерирующего эпителия канальцев.

4. В ПЗ поли- и анеуплоидных опухолях по сравнению с диплоидными отмечена более высокая ПМЦР и число AgNORs в эндотелии, указывающее на увеличение потенциальной скорости роста сосудов, что способствует инвазии опухолевых клеток и метастазированию.

Список литературы

1. Прогностическое значение исследования плотности сосудов микроциркуляторного русла в опухоли и перитуморозной зоне по данным выявления белка CD31 и количества аргирофильных белков области ядрышкового организатора (AgNOR) в эндотелии при лейомиосаркоме тела матки / А.М. Авдалян, И.П. Бобров, В.В. Климачев, Н.М. Круглова, А.Ф. Лазарев // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – №5. – С. 12–20.
2. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистологических срезах / И.П. Бобров, А.М. Авдалян, В.В. Климачев, А.Ф. Лазарев, В.Я. Гервадьд, А.Ю. Долгатов, О.В. Самуйленкова, М.В. Ковригин, Д.С. Кобяков // *Архив патологии*. – 2010. – Т. 72, №3. – С. 35–37.
3. Федосенко К.Ф. Некоторые особенности биосинтетических и пролиферативных процессов в эпителии и строме предстательной железы при nodозной гиперплазии, раке и в перитуморозной зоне // *Вопросы онкологии*. – 2002. – Т. 48, №1. – С. 47–50.
4. Федосенко К.В., Ковальский Г.Б. Пролиферация и апоптоз эпителия при раке предстательной железы, в перитуморозной зоне и при доброкачественной гиперплазии // *Архив патологии*. – 2003. – №3. – С. 18–20.
5. Fuhrman S.A., Lasky L.C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1982. – Vol.6. – P. 655–663.
6. Mairinger T., Mikuz G., Gschwendter A. Nuclear chromatin texture analysis of nonmalignant tissues can detect adjacent prostatic adenocarcinoma // *Prostate*. – 1999 – Vol. 41. – P. 12–19.
7. Montironi R., Hamilton P.W., Scarpelli M. Subtle morphological changes in normal – looking epithelium in prostates with prostatic intraepithelial neoplasia of cancer // *Europ. Urol.* – 1999. – Vol. 35, № 5–6. – P. 468–473.
8. Nativ O., Sabo E., Reiss A., Wald M., Madjar S., Moskovitz B. Clinical significance of tumor angiogenesis in patients with localized renal cell carcinoma // *Urology*. – 1998. – Vol. 51. – P. 693–696.
9. Kirkali Z., Yorukoglu K., Ozkara E., Kazimoglu H., Mungan U. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal cell carcinoma // *Int J Urol.* – 2001 – Vol 8. – P. 697–703.
10. Howell W.M., Black D.A. Controlled silver staining of molecular organizer regions with protective colloidal development – a 1 step method // *Experimentia*. – 1980. – Vol. 36. – P. 1014–1015.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А., д.м.н., зав. кафедрой нормальной анатомии человека ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул;

Калачев Г.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и валеологии ГОУ ВПО «Алтайская государственная педагогическая академия», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 616.12 14.01.05

РИСК ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**Чухнин Е.В., Амиров Н.Б., Морозова Н.И.***ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, e-mail: evgal@bk.ru*

Целью работы являлось определение показателей, наиболее полно коррелирующих с SDNN для прогнозирования внезапной сердечной смерти в условиях отсутствия возможностей провести анализ параметров ВСП. Для этого нами было обследовано 262 человека на аппарате суточного мониторирования ЭКГ «ДНК» с программой вариабельности ритма сердца. Выявлено, что показатель «минимальная суточная ЧСС», измеренная во время ночного сна, коррелирует с изменением суточного SDNN ($r = -0,74$), то есть, повышение минимальной ЧСС более $64 \pm 9,2$ в минуту соответствует снижению SDNN (60 – 100), являющегося, по литературным данным, прогностически неблагоприятным фактором внезапной смерти.

Ключевые слова: SDNN, минимальная ЧСС**THE RISK OF SUDDEN DEATH AND HEART RATES FREQUENCY****Chukhnin E.V., Amirov N.B., Morozova N.I.***The Kazan state medicine universit., Kazan, e-mail: evgal@bk.ru*

The purpose. To define the indicators most full correlating with SDNN for forecasting of sudden warm death in the conditions of absence of possibilities to carry out the analysis of parametres HRV, for example, absence of the program for estimation HRV. We had been surveyed 262 persons on the device of daily monitoring of an electrocardiogram «DNK» with the program of variability of a rhythm of heart. We are revealed, that the indicator «minimum daily HR», measured during a night dream, authentically correlates with change of daily allowance SDNN ($r = -0,74$). That is, increase minimum HR more than $64 \pm 9,2$ in a minute, corresponds to decrease SDNN (60 – 100), being, on literary data, the adverse factor of sudden death.

Keywords: SDNN, minimum HR

С развитием электрокардиографического анализа сердечной деятельности и ритма в последнее время все более пристальное внимание уделяется вариабельности сердечного ритма (ВСП) [2, 3, 7]. В результате исследований было установлено, что снижение ВСП, в частности временных показателей, таких как SDNN (стандартное отклонение) и других, отражает повышение симпатического тонуса и достоверное повышение риска внезапной сердечной смерти [7].

Так, отмечено, что уровень SDNN менее 70 мс коррелирует при недостаточности кровообращения с высоким риском смерти в ближайшие 6 месяцев с чувствительностью 100% и специфичностью 87% [1].

Была установлена отрицательная корреляция между уровнем норадреналина и параметрами временного анализа при принятии вертикального положения тела при помощи поворотного стола (SDNN, $r = -0,70$, $p = 0,025$) [8].

При обследовании пациентов с ХСН установлено, что годовая выживаемость больных при SDNN менее 100 мс была ниже в сравнении с теми, у кого SDNN больше 100 мс (78 и 95% соответственно $p = 0,008$). Был сделан вывод, что снижение ВСП является независимым прогностическим фактором смертности и осложнений у больных с ХСН [6].

По некоторым данным, анализ ВСП по прогностической значимости превосходит удлинение интервала QT ($p = 0,017$) [5].

Рядом авторов, при изучении кардиоторакального отношения, конечно-диастолического размера левого желудочка, желудочковой аритмии выявлена достоверная связь этих показателей с внезапной смертью, а снижение SDNN – со смертностью от прогрессирования ХСН. По их мнению, достоверно более точным предиктором внезапной смерти является снижение SDNN [4].

Подобные выводы были сделаны и в других исследованиях, так, авторы считают, что показатели временного анализа ВСП являются независимыми прогностическими факторами общей смертности при ХСН, а спектрального – внезапной смерти [2].

По данным многомерного анализа, показатель SDNN обладал большей прогностической ценностью, чем фракция выброса левого желудочка и максимальное потребление кислорода. Авторы считают, что измерение ВСП улучшает стратификацию риска у больных с ХСН [3].

Учитывая, что далеко не в каждом лечебном учреждении есть возможность провести анализ ВСП для стратификации факторов риска, мы предложили другие, легко определяемые показатели, альтернативные SDNN.

Цель. Определить показатели, наиболее полно коррелирующие с SDNN, для прогнозирования внезапной сердечной смерти при отсутствии возможности провести анализ параметров ВСП, например, отсутствие программы для оценки ВСП.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 262 человека на аппарате суточного мониторирования ЭКГ «ДНК» (г. Тверь) с программой variability ритма сердца. Оценивались такие параметры, как максимальная ЧСС (при физических нагрузках), минимальная ЧСС (во время ночного сна) и SDNN (стандартное отклонение смежных RR).

Затем в зависимости от результатов SDNN были выделены три группы. Первая группа – 44 человека с SDNN 60–100 мс, по литературным данным соответствующая высокому риску внезапной смерти. Вторая группа – 120 человек, с SDNN 100–160 мс, по литературным данным соответствующая норме. Третья группа – 98 человек, с SDNN более 160 мс (в нашем случае – от 160 до 292), соответствующая высокой variability ритма и превышающая средние нормальные показатели. Таким образом, критерий разделения на группы опирался на литературные данные о риске внезапной сердечной смерти.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты отражены в табл. 1, 2 и на диаграмме (рисунок).

Таблица 1
SDNN и ЧСС

SDNN	Менее 100 (n = 44)	100 – 160 (n = 120)	Более 160 (n = 98)
Минимальная суточная ЧСС	64 ± 9,2	55,3 ± 7,9 <i>p</i> < 0,001	46,7 ± 7,3 <i>p</i> < 0,001
Максимальная суточная ЧСС	137,8 ± 21,6	138 ± 16,5 <i>p</i> > 0,05	134,5 ± 17,9 <i>p</i> > 0,05

Из приведенной табл. 1 следует, что в группе лиц с SDNN менее 100 мс минимальная ЧСС, измеренная во время ночного сна, соответствует 64 ± 9,2 в минуту, что достоверно выше этого показателя в двух других группах с более высоким SDNN (*p* < 0,001). Причем, чем выше SDNN, тем ниже минимальная ночная ЧСС.

Что касается максимальной ЧСС на пике физической нагрузки, то достоверной разницы между всеми тремя группами не отмечено (*p* > 0,05).

Был проведен анализ коэффициента корреляции всех исследуемых, по показателям – минимальная ЧСС, максимальная ЧСС и SDNN, результаты которого представлены в табл. 2.

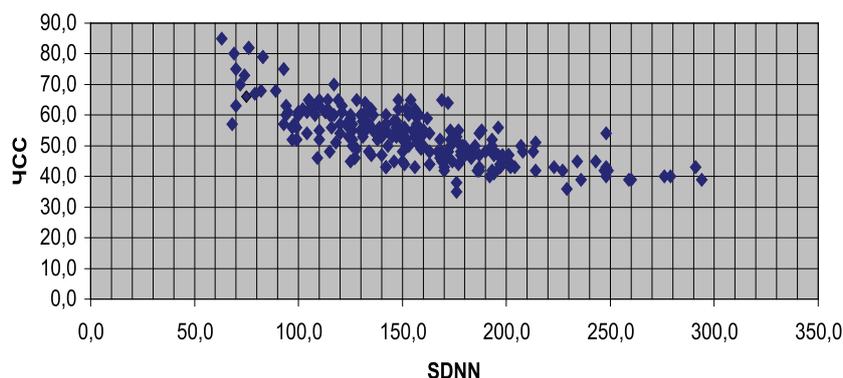
Таблица 2
Корреляция ЧСС и SDNN

Параметр	ЧСС (n = 262)	Коэффициент корреляции (r)
Минимальная суточная ЧСС и SDNN	53,5 ± 8,6	-0,74
Максимальная суточная ЧСС и SDNN	136,6 ± 17,9	-0,09

Как видно из приведенной табл. 2, имеется отрицательная корреляция между минимальной ночной ЧСС и SDNN, равная -0,74, что графически представлено в диаграмме.

Корреляции между максимальной суточной ЧСС и SDNN не прослеживается.

Зависимость минимальной ЧСС и SDNN



Корреляция минимальной суточной ЧСС и SDNN

Нами установлено, что показатель «минимальная суточная ЧСС», измеренный во время ночного сна, коррелирует с суточным SDNN (*r* = -0,74), то есть, повышение минимальной ЧСС более 64 ± 9,2 в минуту, со-

ответствует снижению SDNN (60–100 мс), являющегося, по литературным данным, прогностически неблагоприятным фактором внезапной смерти [2, 3, 4]. Полученные нами результаты в целом соответствуют ли-

тературным данным, что повышение ЧСС соответствует увеличению риска внезапной смерти [7], однако, в найденных нами источниках мы не нашли ссылок на минимальную ночную ЧСС – анализировалась лишь ЧСС в покое, в состоянии бодрствования.

Выводы

Повышение ЧСС во время ночного сна более 64 в минуту соответствует снижению SDNN менее 100 мс ($r = -0,74$), что по литературным данным является риском внезапной смерти.

Показатель «минимальная ЧСС во время ночного сна» может быть использован наряду с SDNN как маркер внезапной сердечной смерти.

Список литературы

1. Fei L. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure / L. Fei, P.J. Keeling, G.S. Gill // Br. Heart J. – 1994. – №71. – P. 322–328.
2. Galmier M. Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure / M. Galmier, J. Fourcade, Ch. Androdias // Eur Heart J. – 1999. – 20(Suppl.). – P. 117.
3. Kruger, C. Heart rate variability enhances the prognostic value of established parameters in patients with chronic heart failure / C. Kruger, T. Lahm, C. Zugek // Eur. Heart. J. – 1999. – 20(Suppl.). – P. 90.

4. Nolan, J. Relationship between heart rate variability and mode of death in chronic heart failure: results of the UK-HEART study / J. Nolan, R. Andrews, P. Brooksby // Eur. Heart J. – 1997. – 18(Suppl.). – P. 577.

5. Pathak, A. Approach of the autonomic nervous system in chronic heart failure: is QT dynamicity better than heart rate variability? / A. Pathak, J. Fourecade, A. Castel // Eur. Heart J. – 2000. – 21 (Suppl.). – P. 331.

6. Ponikovski, P. Depressed heart rate variability is an independent predictor of death in patients with chronic heart failure / P. Ponikovski, S.D. Anker, T.P. Chua // Eur. Heart J. – 1997. – 18(Suppl.). – P. 577.

7. Reunanen A., Karjalainen J., Ristola P. et al. Heart rate and mortality // Eur Heart J. – 1997. – 18(Suppl.). – P. 595.

8. Tygesen, H. Heart rate variability measurements correlates with sympathetic nerve activity in congestive heart failure / H. Tygesen, G. Eisenhofer, M. Elam // Eur. Heart J. – 1997. – 18(Suppl.). – P. 592.

Рецензенты:

Ослопов В.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Казань;

Маянская С.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой ангиологии и кардиологии ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань.

Работа поступила в редакцию 08.06.2011.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.13-018.74-002-022.61.7-07

РОЛЬ ИНФЕКЦИОННЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ИЗМЕНЕНИИ ТОЛЩИНЫ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Шаврин А.П., Ховаева Я.Б.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера»,
Пермь, e-mail: ashavrin1@mail.ru

Проведено исследование латентных внутриклеточных инфекций, сосудистого микровоспаления и толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии у лиц с артериальной гипертензией. С использованием многомерных методов статистического анализа выявлена тесная взаимосвязь толщины КИМ с уровнем систолического и диастолического артериального давления. Установлено, что патологическое утолщение КИМ при артериальной гипертензии связано не только с повышением кровяного давления в сосуде, но и с персистенцией хронических внутриклеточных инфекций (CMV и *C.pneumoniae*) тропных к эндотелию сосудов, а также с выраженностью внутрисосудистого микровоспаления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, толщина комплекса интима-медиа, внутриклеточные инфекции, воспаление

THE ROLE OF INFECTIOUS AND INFLAMMATORY FACTORS IN CHANGING OF INTIMA-MEDIA COMPLEX THICKNESS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Shavrin A.P., Khovaeva Y.B.

State Academy of Medicine n. a. Acad. E.A. Wagner, Perm, e-mail:ashavrin1@mail.ru

Investigation of latent intracellular infections, vascular micro inflammation and intima-media complex (IMC) thickness of carotid artery was fulfilled in persons with arterial hypertension. Close connection between IMC thickness and the level of systolic and diastolic arterial pressure was revealed with the use of multivariate methods of statistic analysis. It was established that pathological IMC thickness in arterial hypertension is connected not only with the increase of vascular blood pressure but with persistence of chronic intracellular infections (CMV and *C. pneumoniae*) of vessels located preferably in vascular endothelium and expressed intravascular micro inflammation.

Keywords: arterial hypertension, intima-media complex thickness, intracellular infections, inflammation

Артериальная гипертензия является одной из самых актуальных медицинских и социальных проблем, определяющих структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В связи с чем не ослабевает интерес к изучению основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии этой патологии. В последние годы внимание исследователей привлекает нарушение функции сосудистой стенки и в частности состояние комплекса интима-медиа (КИМ). Выявлено, что толщина КИМ увеличивается под влиянием различных факторов – возраста [7], курения сигарет [9], нарушения липидного обмена [5] и др. Изменения толщины КИМ могут быть обусловлены воздействием на сосудистую стенку пульсаций кровяного давления [10, 8] и указывается на роль сосудистого воспаления [6]. Однако до настоящего времени условия процесса утолщения КИМ изучены недостаточно. Не установлена роль хронических латентных инфекций, тропных к эндотелию сосудов в инициации сосудистого воспаления и процессе утолщения КИМ при артериальной гипертензии.

Целью работы являлось изучение инфицированности латентными внутриклеточными инфекциями, выраженности сосудистого микровоспаления и состояния

комплекса интима-медиа сонных артерий у лиц с артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

Обследовано 184 человека, из них 83 мужчины и 101 женщина, средний возраст $42,9 \pm 0,5$ лет. Это были практически здоровые лица в возрасте от 18 до 60 лет, у которых отсутствовали какие-либо острые и хронические заболевания органов и систем, а также лица с впервые выявленной не леченной артериальной гипертензией. Из исследования исключались лица с наличием, по данным клинического обследования, поражения органов мишеней и ассоциированных клинических состояний, наличием в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда, сердечной недостаточностью любого функционального класса, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, ожирения, острых и обострения хронических заболеваний органов и систем, беременность.

Исследование включало в себя клиническое обследование с определением антропометрических параметров и уровня АД методом Короткова согласно рекомендациям ВНОК [2], лабораторные исследования – общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина, мочевой кислоты, липидного спектра. Общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли энзиматическим методом на автоанализаторе «Техникон». ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП рассчитывали по формулам [3]. Наличие и выраженность воспаления оценивали по количеству С-реактивного белка

(CRP) и цитокинов: – фактор некроза опухолей альфа (TNF α), интерферон гамма (INF γ), интерлейкинов (IL) 1, 4, 8. CRP определяли иммуноферментным методом (ИФМ) тест-системами SeroELISA «Diagnostic Systems Laboratories» (США). Цитокины – ИФМ с помощью отечественных тест-систем ООО «Цитокин» (СПб).

ИФМ реактивами SeroELISA выявляли инфицированность вирусом простого герпеса 1 типа (HSV-1), цитомегаловирусом (CMV), хламидиями пневмонии (*C.pneumoniae*). Для выявления антител к хеликобактеру пилори (Hр) и бета-гемолитическому стрептококку группы А (стрептококк- β) использовали тест-системы фирмы «Вектор» (Россия). В каждой группе определяли процент инфицированных лиц и высчитывали индекс инфекционной нагрузки (ИИН) – сумма инфицированных лиц исследуемыми инфекциями, отнесенная к 100%.

Ультразвуковое сканирование брахецефальных сосудов проводилось на аппарате Aloka 5000 для визуализации атеросклеротических бляшек и определения толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета «Статистика» версия 6.2, с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m) и определением достоверности различий (p). Результаты исследова-

ния были подвергнуты математической обработке с использованием кластерного и регрессионного анализа [1]. Массив данных был стандартизирован согласно рекомендациям разработчиков программы Statistica-6.2. Процесс кластеризации проводился с использованием метода К-средних и метода одиночной связи, определяющего первичный кластер, к которому в дальнейшем последовательно присоединяется наиболее близкий показатель по принципу «ближайшего соседа». Критерием объединения является величина евклидова расстояния (d). Также проведен множественный регрессионный анализ, являющийся инструментом исследования влияния независимых переменных на зависимую переменную, и использован метод описания зависимостей в трехмерной геометрической модели.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку в литературе имеются указания на взаимосвязь толщины КИМ с уровнем АД [10], нами были использованы возможности кластерного анализа. В процессе кластеризации с использованием метода К-средних по показателю толщины КИМ программа Statistica-6.2 разделила объекты наблюдения на 2 кластера (группы) (рис. 1).

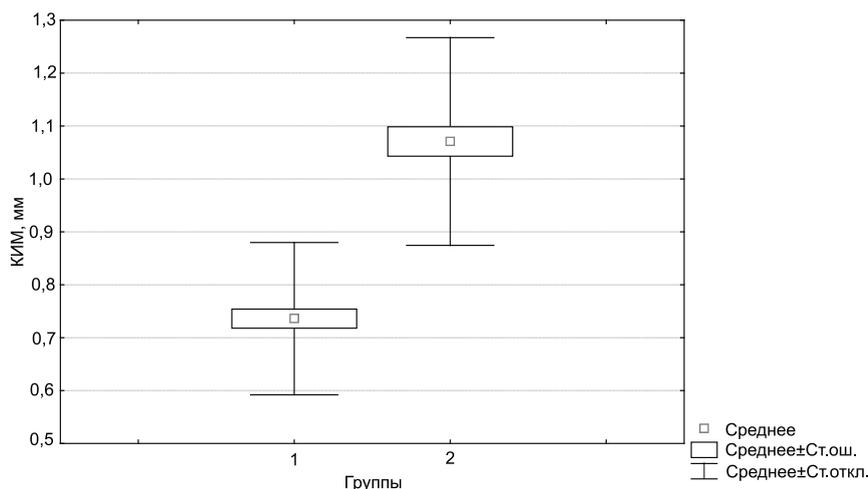


Рис. 1. Показатели толщины КИМ в группах, сформированных в процессе кластеризации обследуемых

Половозрастной состав лиц в этих группах был одинаков. Первую группу образовали 106 человек, из них 45 мужчин и 48 женщин, средний возраст $42,1 \pm 0,8$ года. Вторую группу составили 78 человек (43 мужчины, 35 женщин), средний возраст $43,5 \pm 0,9$ года ($p = 0,32$).

При анализе лиц, вошедших в кластеры, выяснилось, что первую группу составили пациенты с уровнем систолического артериального давления (САД) от 105 до 168 мм рт. ст., и диастолического артериального давления (ДАД) от 60 до 102 мм рт. ст. Средний уровень

САД в группе был $144,2 \pm 3,9$ мм рт. ст., ДАД $82,8 \pm 2,5$ мм рт. ст. Вторую группу образовали лица с уровнем САД от 126 до 170 мм рт. ст. и ДАД от 80 до 115 мм рт. ст., средний уровень САД был $152,4 \pm 4,1$ мм рт. ст. ($p = 0,01$), ДАД $96,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p = 0,001$).

Показатель толщины КИМ в первой группе в среднем составил $0,73 \pm 0,02$ мм, во второй – $1,08 \pm 0,03$ мм ($p = 0,0001$). Отмечались различия и по пульсовому индексу (PI), который указывает на жесткость артерий, величина PI во второй группе была больше, чем в первой, и составила

1,96 ± 0,12 усл. ед., против 1,72 ± 0,1 усл. ед. в первом ($p = 0,03$). Диаметр ОСА во второй группе достигал 7,8 ± 0,4 мм, в то время как в первой группе он составил в среднем 6,4 ± 0,2 мм ($p = 0,01$).

Корреляционный анализ между САД и толщиной КИМ в первой группе выявил

прямую взаимосвязь на уровне $r = 0,72$ ($p < 0,05$), во второй – $r = 0,83$ ($p < 0,05$). В первой группе эти корреляционные взаимоотношения отмечаются во всём диапазоне наблюдаемых величин САД (рис. 2).

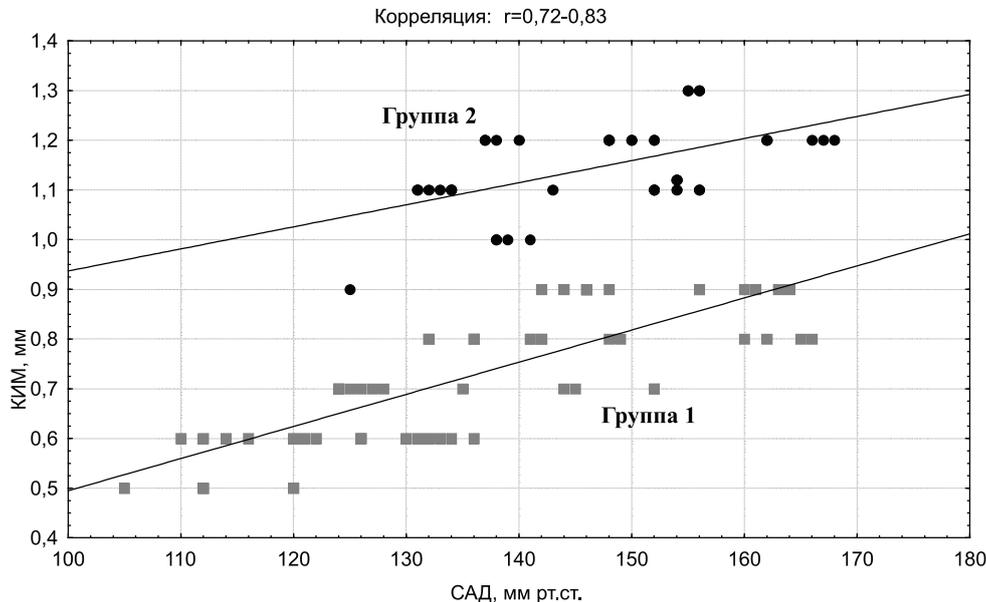


Рис. 2. Регрессионный анализ зависимости двух переменных (КИМ и САД) в первом (нижняя линия тренда и объекты наблюдения, помеченные кубиками) и втором кластере (верхняя линия тренда и объекты наблюдения, помеченными кружками)

Во второй группе корреляционные связи захватывали показатели САД, начиная с величин 130 мм рт. ст., то есть сюда вошли лица с высоким нормальным АД и лица с АГ. Такие же закономерности взаимосвязи наблюдаются между толщиной КИМ и ДАД. В первой группе корреляции составили: $r = 0,70$ ($p < 0,05$), во второй группе корреляции составили: $r = 0,73$ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что во второй группе инфекционная нагрузка была в два раза выше, чем в первой (таблица). Увеличение показателя ИИН происходит за счет увеличения числа инфицированных *S.pneumoniae*, процент инфицированности составил 50% во второй группе и 17% в первой ($p = 0,03$), увеличения инфицированности *H.pylori* до 86%, против 36% ($p = 0,02$), но без повышения титра антител классов IgG, титр которых составил 49,1 ± 8,5 и 41,8 ± 10,5 усл.ед. соответственно ($p = 0,81$), и повышения количества антител JgG к CMV до 149,1 ± 18,5 UE/мл во второй группе, по сравнению с первой – 40,8 ± 10,1 UE/мл ($p = 0,01$).

На ряду с этим, у лиц второй группы более выражен воспалительный процесс, оце-

ниваемый по количеству растворимых факторов сосудистого микровоспаления – CRP, IL-1, IL-8, TNFα (табл. 1). Корреляционный анализ также выявил, только у лиц второй группы, взаимосвязь между толщиной КИМ и маркерами сосудистого воспаления – CRP ($r = 0,45$, $p < 0,05$), IL-8 ($r = 0,63$, $p < 0,05$) и TNFα ($r = 0,66$, $p < 0,05$).

Поскольку, по данным литературы, нарушение липидного обмена часто сочетается с утолщением КИМ при атеросклерозе [9, 10] и с артериальной гипертензией [4], нами были проанализированы показатели липидного спектра в исследуемых группах. Выяснилось, что между первой и второй группами нет достоверных различий по уровню атерогенных фракций липидов, хотя надо отметить, что имелась тенденция к их увеличению во второй группе. Уровню ОХС в первой группе составил 5,1 ± 0,4 ммоль/л, во второй 5,8 ± 0,3 ммоль/л ($p = 0,41$), ХС-ЛПНП – 2,5 ± 0,4 и 3,1 ± 0,3 ммоль/л соответственно ($p = 0,11$), ТГ – 1,7 ± 0,1 и 1,5 ± 0,3 ммоль/л соответственно ($p = 0,19$). Но уровень ХС-ЛПВП в первой группе был достоверно выше, чем во второй (1,7 ± 0,1 и 1,3 ± 0,1 ммоль/л соответственно, $p = 0,03$). При этом только у лиц первой группы

имелась отрицательная корреляционная связь между КИМ и ХС-ЛПВП ($r = -0,40$, $p = 0,03$), во второй группе этой взаимосвязи не было.

Некоторые особенности взаимоотношения изучаемых показателей с толщиной КИМ во второй группе раскрывает кластерный анализ, выполненный методом одиночной связи, определяющим первичный кластер, к которому последовательно присоединяется наиболее близкий показатель (рис. 3). На рисунке видно, что КИМ образует кластер с показателем, отражающим величину инфекционной нагрузки на организм – ИИН. Этот кластер образуется на расстоянии $d = 8,9$ усл.ед. и находится

в тесной линейной связи с первичным кластером, объединяющим САД и ДАД ($d = 6,4$ усл. ед.). Таким образом, эти данные подчеркивают, что именно инфекционная нагрузка на организм в сочетании с уровнем артериального давления (САД и ДАД) являются наиболее значимыми факторами изменения толщины КИМ. Если рассматривать увеличение толщины КИМ как результат внутрисосудистого воспаления, который более выражен во второй группе, то понятно, почему эти линейные взаимоотношения завершает показатель воспаления – CRP, который формирует с этими показателями конгломерат всего на уровне $d = 11,5$ усл. ед.

Показатели инфицированности, воспалительного процесса и липидного обмена в двух кластерах ($M \pm m$)

Показатель	Кластер 1	Кластер 2	$p =$
ИИН усл.ед.	$2,0 \pm 0,1$	$3,5 \pm 0,2$	0,0002
CRP, мкг/мл	$0,85 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,8$	0,001
IL-1, pg/мл	$2,7 \pm 0,3$	$18,2 \pm 0,4$	0,005
IL-8, pg/мл	$11,1 \pm 1,7$	$40,4 \pm 2,3$	0,01
TNF α , pg/мл	$5,8 \pm 1,3$	$39,1 \pm 5,1$	0,02
ОХС	$5,1 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,3$	0,41
ХС-ЛПВП	$1,7 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,03
ХС-ЛПНП	$2,5 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3$	0,11
ТГ	$1,7 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	0,19

Обозначения: ИИН – индекс инфекционной нагрузки, CRP – С-реактивный белок, IL – интерлейкины 1,8, TNF α – фактор некроза опухоли альфа, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды.

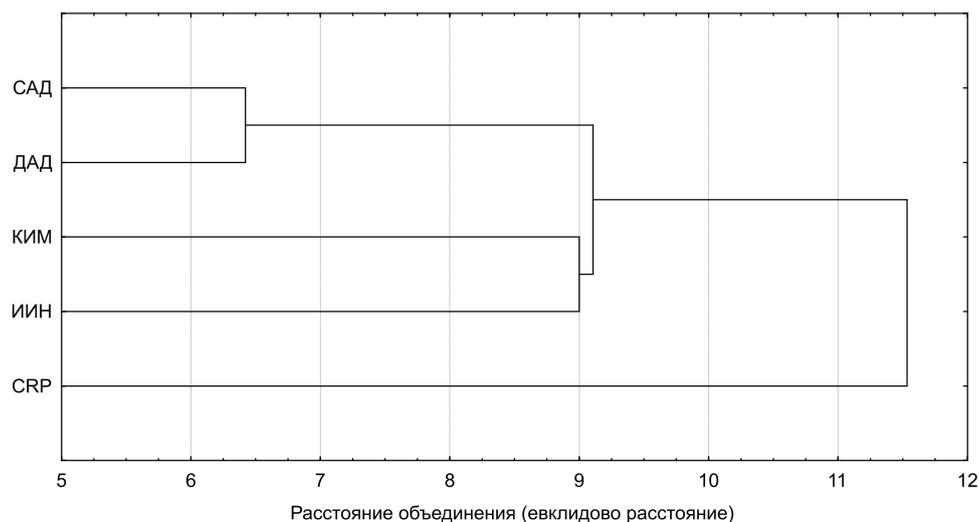


Рис. 3. Дендрограмма кластеров исследуемых показателей (метод одиночной связи).
Обозначения: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КИМ – толщина комплекса интима-мадиа, ИИН – индекс инфекционной нагрузки, CRP – С-реактивный белок

Вышесказанное подтверждается и другой математической моделью (рис. 4). Так, при построении логистической модели зависимости трех показателей (толщина КИМ, уровень АД и величина ИИН) в пространстве куба выявляется, что наибольшие величины КИМ регистрируются при наличии в организме трёх и более латентных внутриклеточных инфекций и при повышении САД более 130 мм рт. ст. и ДАД более 85 мм рт. ст. Следует отметить, что таких взаимоотношений между этими тремя показателями у лиц первой группы выявлено не было.

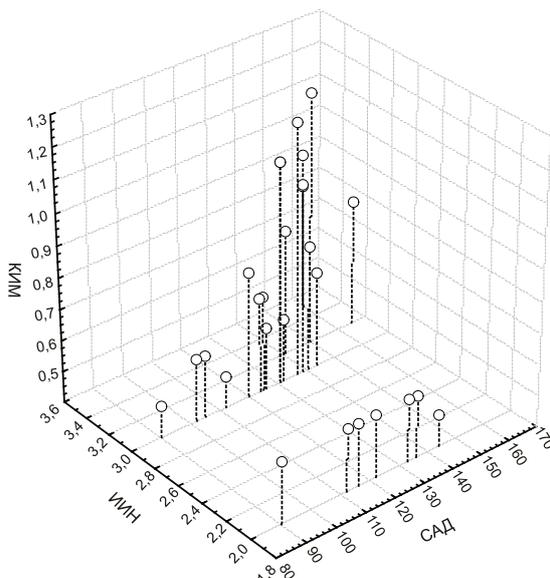


Рис. 4. Трёхмерный график зависимости между толщиной КИМ, индексом инфекционной нагрузки и уровнем САД у лиц второй группы. Обозначения: КИМ – толщина комплекса интима-медиа, ИИН – индекс инфекционной нагрузки, САД – систолическое артериальное давление

Заключение

Проведенное исследование показало, что толщина КИМ стенки сосуда связана с уровнем как систолического, так и диастолического АД. Однако в условиях отсутствия признаков выраженного сосудистого воспаления и слабой инфицированности организма (ИИН менее 3,0) толщина КИМ увеличивается от 0,5 до 0,9 мм только пропорционально уровню САД и ДАД. Увеличение толщины КИМ более 0,9 мм отмечается при уровне САД более 130 мм рт. ст., и ДАД более 85 мм рт. ст. и в условиях высокой инфекционной нагрузки и выраженного внутрисосудистого воспаления. Зависимость этих трех показателей друг от друга в логистической модели в пространстве куба, указывает на их очень тесные взаимосвязи, и свидетельствует о важной роли хрониче-

ских латентных инфекций и развития сосудистого микровоспаления в процессе утолщения толщины КИМ и повышении уровня артериального давления.

Таким образом, патологическое утолщение КИМ при артериальной гипертензии связано не только с повышением кровяного давления в сосуде, но и с персистенцией хронических внутриклеточных инфекций (CMV и *S.pneumoniae*), тропных к эндотелию сосудов, а также с выраженностью внутрисосудистого микровоспаления.

Список литературы

1. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL. – М.: Форум, 2004. – 464 с.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7, №6. – Приложение 2.
3. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов / В.В. Долгов, В.Н. Титов, М.Г. Творогова и др. – Тверь: Губернская медицина, 1999. – 54 с.
4. Артериальная гипертензия и метаболический синдром X / М.В. Мельник, Т.Е. Рыбкина, М.В. Чубаров, и др. // РМЖ. – 2003. – Т.11, №21. – С. 1145–1149.
5. Amarenco P., Labreuche J., Touboul P.J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 489–496.
6. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction / J.P. Halcox, W.H. Shenke, G. Zalos et. al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 6. – P. 653–658.
7. Homma S., Hirose N., Ishida H. et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 4. – P. 830–835.
8. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Ann Med*. – 1991. – Vol. 23, № 1. – P. 23–27.
9. Salonen R., Salonen J.T. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study // *Atherosclerosis*. – 1990. – Vol. 81, № 1. – P. 33–40.
10. Sever P.S., Dahluf B., Poulter N.R. et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9364. – P. 1149–1158.

Рецензенты:

Аминова А.И., д.м.н., зав. клиникой ФГУН «Федеральный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Владимирский Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и традиционных методов лечения ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 08.06.2011.

УДК 616.33–005.1:537.311.6]–07:001.891.7(045)

ИМПЕДАНСОМЕТРИЯ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ СРЕДЫ ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Потахин С.Н., Капралов С.В., Зевякина В.А.,
Лаврененко А.В., Митчинов А.Е.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Росздрава», Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru

В клинике общей хирургии Саратовского ГМУ благодаря унификации тактики, использованию зонда-детектора рецидива кровотечения, динамической эндоскопии, доплеровской лазерной флуометрии и освоению методик эндоскопического гемостаза удалось снизить послеоперационную летальность с 7,4 до 1,6%, а общую летальность с 3,5 до 1,5%. К сожалению, предложенные устройства могут использоваться только по отдельности и не дают возможность параллельно оценивать pH желудочного сока, микроциркуляцию в стенке желудка и распознавать повторную геморрагию. В экспериментах «in vitro» и «in vivo» было доказано изменение электропроводности внутрижелудочной среды при подавлении секреции желудка и появлении крови в его просвете. Полученные результаты позволяют рассматривать импедансометрию как метод мониторинга внутрижелудочной среды при гастродуоденальных кровотечениях.

Ключевые слова: импедансометрия, гастродуоденальные кровотечения

IMPEDANCE AS A METHOD OF MONITORING ENVIRONMENTAL INTRAGASTRIC OF GASTRODUODENAL BLEEDING

Shapkin Y.G., Chalyk Y.V., Potahin S.N., Kapralov S.V., Zevyakina V.A.,
Lavrenenko A.V., Mitchinov A.E.

Saratov State Medical University by V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru

The Clinic of General Surgery, Saratov SMU, thanks to unification tactics, the use of probe-detector rebleeding dynamic endoscopy, laser doppler flowmetry and mastering techniques of endoscopic hemostasis failed to reduce postoperative mortality from 7,4 to 1,6%, and overall mortality rate from 3,5 to 1,5%. Unfortunately, the proposed device can only be used separately, and do not allow parallel to evaluate the pH of gastric juice, the microcirculation in the wall of the stomach and to recognize the re-hemorrhage. In experiments «in vitro» and «in vivo» proved the change in electric intragastric environment in the suppression of gastric secretion and blood in its lumen. The results obtained allow to consider the impedance as a method of monitoring the intragastric environment in gastroduodenal hemorrhage.

Keywords: impedance, gastroduodenal bleeding

Язвенные гастродуоденальные кровотечения – актуальная причина госпитализации больных в хирургический стационар. Летальность при этом осложнении остается на уровне 8–10%. Основной причиной неблагоприятных исходов остается продолжающаяся и рецидивная геморрагия. В клинике общей хирургии СГМУ благодаря унификации тактики, использованию зонда-детектора рецидива кровотечения, динамической эндоскопии, доплеровской лазерной флуометрии и освоению методик эндогемостаза удалось снизить послеоперационную летальность с 7,4 до 1,6%, а общую летальность с 3,5 до 1,5% [1, 4]. Предложенные устройства могут использоваться только по отдельности, что не позволяет параллельно оценивать pH желудочного сока, микроциркуляцию в стенке желудка и распознавать повторную геморрагию. С этим связано наше решение о создании одного многофункционального устройства, позволяющего контролировать внутрижелудочную среду.

Цель исследования – разработка универсального метода контроля динамики

внутрижелудочной среды, позволяющего своевременно диагностировать рецидив кровотечения и отслеживать эффективность подавления желудочной секреции.

В качестве такого метода использована импедансометрия. Для исследования кислотности желудочного сока принцип импедансометрии использован в приборе Реогастрограф РГГ9-01, разработанном в Санкт-Петербурге в ОАО «Завод «Радио-прибор» [2]. Исследование проводится in vivo с помощью многоэлектродного желудочного зонда. Недостатками прибора являются ограничение исследовательских возможностей и большой диаметр зонда.

Материалы и методы исследования

В нашей работе использован Реогастрограф РГГ9-01 и аппаратно-программный комплекс (АПК), разработанный совместно с саратовскими предприятиями ООО «Медэлектроника» и ООО «Телемак», при поддержке Фонда содействия развитию малого бизнеса в научно-технической сфере (патент № 55598 и № 58927 от 17.05.2006 г.). Прибор выполнен в виде нескольких модулей и сочетает в себе возможности импедансометра, реографа и электростимулятора.

Для мониторинга внутрижелудочной среды использован режим импедансометрии.

Разработанный АПК может работать как со стандартным зондом, диаметром 7 мм, так и с зондом, диаметром 4,7 мм, имеющим 11 электродов из нержавеющей стали. Форма электродов и их расположение идентичны у обоих зондов. Новый зонд изготовлен из современных материалов на основе стандартного дуоденального зонда. Кроме того, были изготовлены двухэлектродные зонды для исследований *in vitro*, позволяющие одновременно проводить измерения сопротивления растворов и биологических жидкостей в 5 флаконах или пробирках.

Исследовались кровь, эритроцитная масса (Ег масса), свежемороженая плазма (СЗП) и плазмозамещающие растворы (ПЗР) (хлорид натрия 0,9%, хлосоль, дисоль, трисоль, бикарбонат натрия). Измерение электропроводности плазмы и растворов проводилось как по отдельности (15 образцов), так и при добавлении к ним разного количества крови или Ег-массы. Исследования *in vivo* проводились на добровольцах с соблюдением всех этических норм и после подписания ими протокола информированного согласия.

В эксперименте участвовали 15 мужчин в возрасте 20–25 лет, проходящих медицинское обследование, патология желудочно-кишечного тракта у которых была исключена. Испытуемых обследовали натощак с помощью зонда диаметром 4,7 мм с капилляром для заведения аутокрови.

Кровь в количестве 40 мл брали в ходе эксперимента из кубитальной вены. Измерение сопротивления внутрижелудочной среды проводили до и после заведения крови. Затем измерение повторяли через 1,5–2 часа после внутривенного введения 20 мг кватмела, т.о., моделировалась ситуация рецидива кровотечения у больных с блокированной и сохраненной желудочной секрецией.

Результаты исследования и их обсуждение

Измерения проводились на частотах 10 и 200 кГц зондирующего тока. Использование двух частот объясняется особенностями прохождения электрического тока через биологическую ткань. Ток низкой частоты распространяется преимущественно по межклеточным пространствам, а при внутрижелудочной импедансометрии только через содержимое желудка. На частотах более 100 кГц емкостная составляющая общего сопротивления тканей уменьшается, и ток распространяется через клеточные мембраны. В результате по частотной дисперсии сопротивления можно судить о соотношении вне- и внутриклеточной жидкости в тканях, а в желудке – о свойствах слизистой оболочки. При возобновлении кровотечения появление клеток крови в содержимом желудка должно изменить степень частотной дисперсии сопротивления, что можно использовать в качестве диагностического критерия рецидива геморрагии. О выраженности частотной дисперсии можно судить по коэффициенту поляризации (K_p) –

отношению сопротивления при высокой частоте зондирующего тока к значению сопротивления при низкой частоте тока [3]. В растворах и биологических жидкостях, не содержащих клетки, K_p приближается к 1 (табл. 1).

Таблица 1

Импеданс и коэффициент поляризации биологических жидкостей, Ом (исследование на двух частотах зондирующего тока)

Исследуемая биологическая жидкость	Импеданс, Ом		K_p
	10 кГц	200 кГц	
СЗП, 150 мл	34,77	34,02	0,98
Кровь, 50 мл	75,3	71,44	0,95
Эритроцитарная масса, 150 мл	360,7	265,3	0,74

В крови K_p уменьшается до 0,95, а при увеличении концентрации клеток – Ег-масса – снижается до 0,74.

Такое значение K_p может быть характерно для кровяного сгустка, формирующегося вокруг зонда при кровотечении. В табл. 1 указан объем жидкости, в котором измерялось сопротивление, поскольку этот показатель и расстояние до стенок флакона определяют значение сопротивления. При использовании флаконов емкостью 200 мл сопротивление оставалось неизменным на протяжении исследования при количестве жидкости более 50 мл и расположении электродов по центру сосуда.

Наличие емкостных свойств токопроводящей среды можно обнаружить, регистрируя сдвиг фаз между током и напряжением, что в самом простом варианте характеризуется появлением фигуры Лиссажу на экране осциллографа.

В серии опытов с ПЗР, кровью и Ег-массой мы обнаружили существенное изменение фигуры Лиссажу при формировании сгустка. В неизменной крови сдвиг фаз оказался минимальным и при данной схеме регистрации не представилось возможным обнаружить его изменения при добавлении крови к ПЗР. Следует отметить, что сдвиг фаз регистрировался в Ег-массе и при контакте электродов зонда с тканями. При добавлении крови к плазмозамещающим растворам сопротивление увеличивается, поскольку сопротивление крови больше сопротивления любого из растворов (табл. 2).

Увеличение сопротивления достоверно во всех растворах ($p < 0,05$), а вот K_p достоверно уменьшался только в растворе хлорида натрия с ацидин-пепсином и в растворе бикарбоната натрия. Вероятнее всего соотношение путей распространения

тока (вне клеток или через клетки) при изменении частоты было более значимо при нейтрализации буферными системами крови H^+ -ионов и OH^- -групп, обуславливающих высокую электропроводность указанных

растворов. В остальных растворах, несмотря на возрастание общего сопротивления, такой концентрации клеточных элементов было недостаточно, чтобы изменить путь распространения зондирующего тока.

Таблица 2

Изменение импеданса плазмозамещающих растворов при добавлении крови, Ом
(исследование на двух частотах зондирующего тока)

Исследуемый раствор	Импеданс на двух частотах тока при добавлении крови, Ом							
	без крови		4 мл крови		7 мл крови		10 мл крови	
	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц
Хлорид натрия 0,9% – 100 мл и ацидин-пепсин	17,2	16,2	18,5	17,2	20,0	18,9	21,7	20,5
Хлосоль, 100 мл	29,5	28,9	30,3	29,4	31,0	30,1	31,5	30,6
Дисоль, 100 мл	32,7	31,8	33,4	32,4	34,0	33,1	34,2	33,3
Трисоль, 100 мл	27,6	26,9	28,5	27,6	28,7	27,9	29,8	28,9
Бикарбонат натрия, 100 мл	11,5	10,9	11,8	11,3	12,0	11,6	12,5	12,1

Исследования *in vivo* подтвердили возможность регистрации с помощью импедансометрии динамики показателей кислотности желудочного сока при использовании препаратов, подавляющих желудочную секрецию, а также изменения электропроводности внутрижелудочной среды при появлении в ней крови.

Зонд во всех случаях заводили в желудок таким образом, что зоны с 1 по 8 располагались в желудке, а зона 9 – в пищеводе. По распределению значений импеданса во всех зонах можно контролировать правильность положения зонда. Наименьшие значения импеданса характерны для тела желудка (зоны 3–6). Хорошая электропроводность здесь обусловлена высокой концентрацией H^+ -ионов. Другие ионы (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- и т.д.) вносят гораздо меньший вклад в электропроводность желудочного сока. Однако достоверно судить о значении pH можно только в диапазоне 0,9–2,2 [2]. Для зонда диаметром 4,7 мм это соответствует диапазону от 10 до 100 Ом на частоте зондирующего тока 10 кГц. Максимальное значение сопротивления характерно для электродов, размещенных в пищеводе, что обусловлено отсутствием в этой области H^+ -ионов, а также минимальным объемом жидкости вообще. Плотное примыкание электродов к стенке пищевода в этом случае обуславливает и низкий по сравнению с телом желудка коэффициент поляризации. Влияние объема содержимого в межэлектродном пространстве на импеданс позволяет отслеживать перистальтику желудка и пищевода. Для исключения влияния перистальтики на показатели импеданса при исследовании кислотности данные регистрируются в течение 1 минуты, а затем усредняются

(по 30 измерений в каждой зоне поочередно на частотах 10 и 200 кГц).

Средние значения высокочастотного и низкочастотного импеданса для всех исследуемых зон представлены в табл. 3.

Эти данные свидетельствуют, что появление крови в желудке достоверно повышает сопротивление в теле желудка на обеих частотах зондирующего тока при сохраненной желудочной секреции ($p < 0,05$). Достоверно увеличивается внутрижелудочный импеданс и через 1,5–2 часа после введения кватерла. Достоверными являются изменения импеданса и при введении крови на фоне блокированной желудочной секреции ($p < 0,05$). Это отмечено во всех 15 наблюдениях. Однако чем существенней блокирована секреция желудка, тем в большей степени изменение импеданса свидетельствует об изменении объема желудочного содержимого. С определенного значения при добавлении крови сопротивление начинает не возрастать, а снижаться. Поэтому по данным, представленным в табл. 3, не вполне корректно сравнивать значения импеданса до и после появления крови по среднему значению для всех опытов.

Если значение низкочастотного импеданса изначально оказывалось ниже 80–105 Ом (для каждой зоны свой предел) то, как при блокировании секреции желудка, так и при появлении в нем крови, этот показатель возрастал. При превышении этого предела значение импеданса с появлением крови в желудке снижалось, что свидетельствовало об увеличении объема в нем содержимого. Параллельно происходили изменения значений высокочастотного импеданса, но уже со своими пределами. Для Кп такой закономерности выявлено не было.

Таблица 3

Изменение внутрижелудочного импеданса при добавлении крови, Ом
(исследование на двух частотах зондирующего тока)

Зона желудка	Внутрижелудочный импеданс на двух частотах тока, Ом							
	исходный уровень		при появлении крови в желудке		на фоне введения кваматела		кровь в желудке на фоне кваматела	
	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц	10 кГц	200 кГц
Зона 1	66,33	57,40	65,65	59,86	130,80*	107,50*	143,41	126,54
Зона 2	52,18	46,64*	67,55	61,82*	95,45*	78,75*	98,15	85,48
Зона 3	52,08*	47,49*	70,42*	64,70*	88,91*	72,11*	95,97	80,00
Зона 4	55,17*	50,86*	73,92*	67,63*	87,25*	70,25*	97,10	78,85
Зона 5	62,63	55,83	81,84	72,93	95,21*	74,32*	97,79	78,97
Зона 6	69,07	59,47	90,81	76,33	104,71*	78,69*	102,65	79,20
Зона 7	82,09	68,99	104,84	76,14	118,81	82,22	117,95	82,69
Зона 8	99,86	79,65	120,07	76,73	138,61	86,06	143,61	85,36
Зона 9	238,35	111,94	238,98	112,06	269,75	120,14	230,02	101,86

Примечание: * – отличия между группами достоверны.

Чтобы уменьшить случайный разброс значений импеданса по отдельным зонам и исключить влияние перистальтики и смещений зонда, можно использовать суммарный внутрижелудочный импеданс для зон 1–6. Этот показатель характеризует изменение объема содержимого желудка, что важно при возобновлении кровотока. Однако специфичность его еще предстоит выяснить дальнейшими исследованиями.

Заключение

Таким образом, импедансометрия может использоваться в качестве контроля динамики внутрижелудочной среды у больных с кровотечениями. По изменению значений внутрижелудочного импеданса можно достаточно надежно судить о концентрации водородных ионов в реальном времени и появлении крови в содержимом желудка. Повышения специфичности результатов можно достичь, принимая в расчет изменение объема содержимого желудка и регистрируя сдвиг фаз при формировании сгустка крови вокруг электродов зонда.

Список литературы

1. Новые экспериментально-клинические подходы к эндохирургическому лечению кровоточащей гастродуоденальной язвы / С.В. Капралов, Ю.Г. Шапкин, С.Н. Потахин, А.Н. Башкатов // Современные проблемы науки и образования. – 2007. – №4. – С. 18–22.
2. Рябчук Ф.Н. Импедансометрия в детской гастроэнтерологии // Ф.Н. Рябчук, Н.В. Гончар, В.А. Александрова: методические рекомендации. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2002. – 50 с.
3. Торнуев Ю.В. Электрический импеданс биологических тканей / Ю.В. Торнуев, Р.Г. Хачатрян, А.П. Хачатрян. – М.: Изд-во ВЗПИ, 1990. – 155 с.
4. Шапкин Ю.Г. Опыт применения лазерного скальпеля в хирургии желудка / Ю.Г. Шапкин, С.В. Капралов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2005. – №1(7). – С. 138–144.

Рецензенты:

Ивачёва А.С., д.м.н., зав. кафедрой хирургии и эндоскопии ГОУ ДПО ПИУВ Росздрава, г. Пенза;

Толстокоров А.С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии и онкологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.05.2011.

УДК 618.16 – 0022 – 07 – 085. 281. 8 – 085.862]: [616 – 052:612.013 – 0214] (045)

ПАРАМЕТРЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ВУЛЬВЫ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Шарапова Л.Е., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Филлипов А.Г.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: sharapovale@mail.ru

Проведено проспективное рандомизированное исследование у 60 пациенток с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы (ХДЗВ). Изучены клиническая эффективность циклоферона в комплексной терапии больных ХДЗВ и его влияние на динамику показателей качества жизни, параметров психофункционального статуса.

Ключевые слова: хронические дистрофические заболевания вульвы, качество жизни, циклоферон, терапия

LIFE QUALITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC DEGENERATIVE DISEASE OF THE VULVA, THE IMPROVEMENT OF TREATMENT

Sharapova L.E., Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Filippov A.G.

State Educational Institution of Higher Professional Education, Saratov State Medical University named
after V.I. Razumovsky of Russian Health Service, Saratov, e-mail: sharapovale@mail.ru

The prospective randomized research was held in 60 patients with chronic dystrophic diseases of vulva. Clinical efficiency of cycloferon in complex treatment of patients with chronic dystrophic diseases of vulva, influence of cycloferon on dynamics of life quality and parameters of psychological and functional state were studied.

Keywords: Chronic dystrophic diseases of vulva, Cycloferon, Treatment, Life quality

В последние годы отмечается стойкая тенденция роста случаев воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий [2]. Особой проблемой остаются хронические дистрофические заболевания вульвы (ХДЗВ) – склеротический лишай (СЛ) и плоскоклеточная гиперплазия (ПГ), которые согласно современным представлениям отнесены к доброкачественным заболеваниям [3]. В практической деятельности клиницисты до настоящего времени используют термины крауроз и лейкоплакия вульвы. Признан многофакторный характер происхождения СЛ и ПГ вульвы и ассоциация их с хроническим воспалением женской половой сферы [9].

Главная проблема ХДЗВ – рецидивирующее течение, что является свидетельством нерешенности вопросов терапии и актуальности поиска путей ее совершенствования [2]. В настоящее время показана решающая роль иммунной системы в патогенезе развития хронических воспалительных заболеваний урогенитального тракта [8,9]. Перспективным в последние годы при разнонаправленных изменениях иммунитета считаются иммуномодуляторы (особенно обладающие противовоспалительным эффектом), к которым относится циклоферон [7].

Интегральным показателем, отражающим оценку человеком степени своего благополучия, способность индивида к функционированию в обществе – его трудовую и общественную деятельность, личную жизнь, яркость мироощущения, способ-

ность и возможность самореализации, является качество жизни (КЖ), которое абстрактно суммирует весь комплекс физических и интеллектуальных характеристик пациента [5, 6]. Вместе с тем, качество жизни конкретного индивида зависит от его способности выполнять основные физиологические функции, в том числе сексуальные, от наличия у него болевой симптоматики, а также, что наиболее важно, от субъективного ощущения благополучия или нездоровья. В современных условиях неотъемлемой составляющей клинической оценки любого метода лечения становится определение качества жизни пациента.

Цель настоящей работы – оценка клинической эффективности циклоферона в комплексной терапии больных ХДЗВ, в том числе его влияние на динамику показателей КЖ, параметров психофункционального статуса.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели проведено обследование 60 пациенток с ХДЗВ с помощью психофункциональных и традиционных клинико-лабораторных методов. В исследование включались больные ХДЗВ в возрасте от 45 до 65 лет, подписавшие протокол информированного согласия о целях и характере исследования, не имеющие противопоказаний для применения иммуностимулирующей терапии. Необходимыми условиями были отсутствие приема лекарственных препаратов, витаминов и биологически активных добавок, способных повлиять на изучаемые показатели, в течение последних 6 месяцев.

Критериями исключения из исследования являлись: тяжелая соматическая патология, выявленные

неопластические процессы вульвы, обострение хронических заболеваний, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Клинико-лабораторное обследование пациентов, включающее гормональное, вирусологическое, микробиологическое, гемостазиологическое, патоморфологическое, ультразвуковое и доплерометрическое проводилось на базе женской консультации МУЗ поликлиники №19, МУЗ КГБ №8 в период с 2007 по 2011 год.

Комплекс лечебных мероприятий у больных ХДЗВ был традиционным, направленным на ликвидацию воспалительных изменений, улучшение трофики тканей, снятие психоэмоционального напряжения и чувства зуда. Методом случайной выборки все пациенты были разделены на две группы (по 30 человек в каждой). В 1-й группе больным дополнительно в комплекс лечебных мероприятий был включен курс циклоферона (10 внутримышечных инъекций по схеме: в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 и 23 сутки от начала лечения). 2-я группа женщин получала только базисную терапию. Группу сравнения составили 30 женщин, сопоставимых по возрасту, социальному статусу, экстрагенитальной патологии.

После рандомизации существенных различий по полу, возрасту, основным клинико-лабораторным показателям между двумя группами не было.

При изучении психоэмоциональной сферы, показателей КЖ больных в динамике (при поступлении и на 30–31 день лечения) использовались: опросник КЖ по методике SF-36 (Version 2 of the SF-36 Health Survey); методика оперативной оценки самочувствия, активности и настроения («САН» В.А. Доскин); тест Ч. Спилбергера – Л. Ханина для определения уровня тревожности; «Шкалы астенизации» для оценки выраженности астенического синдрома (адаптирована И. Чертовой). Для выявления депрессивных расстройств у пациентов с ХДЗВ применяли опросник Center of Epidemiological Studies-Depression scale» CES-D, адаптированный для использования в России [1]. Степень выраженности симптомов депрессии оценивалась в баллах: до 19 баллов – отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии; более 19 баллов – легкая степень депрессии; более 26 баллов – выраженная степень депрессии (клинически выраженная депрессия).

Статистическая обработка материала. Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. При соответствии данных нормальному распределению применяли Т-критерий Стьюдента–Фишера, с помощью которого анализировали значимость различий групп по среднему значению показателя. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05. Средние выборочные значения представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка средней.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациенток, включенных в исследование на основании анализа жалоб, анамнеза, клинико-лабораторного исследования, диагностирован склеротический лишай в сочетании с лейкоплакией вульвы.

Ведущими симптомами заболевания были зуд и жжение в аногенитальной области, более выраженные после мочеиспускания (96,6%); сухость (90%); стойкие тазовые боли, локализующиеся в пояснично-крестцовой области и иррадиирующие во внутреннюю поверхность бедра (30%); диспареуния (46,6%). При пальпации стенок малого таза в области проекции п. Pudendus (86,6%) отмечалась резкая болезненность, более выраженная справа.

При визуальном осмотре отмечалась атрофичность области клитора, больших и малых половых губ, белесоватость и отечность поражённых участков, многочисленные расчёсы и ссадины, сухость тканей вульвы. Для крауроза в тканях вульвы были характерны преимущественное поражение ее внутренних отделов, симметричность (бабочкообразные половые губы), а также выраженная сопутствующая возрастная атрофия внутренних половых органов. При этом большие половые губы были плоские, мало выступали, а малые половые губы и клитор значительно уменьшены. Вульварное кольцо резко сужено и практически нерастяжимо. При сочетании с лейкоплакией (плоскоклеточной гиперплазией) на слизистой оболочке преддверия влагалища визуализировался участок белой кожи или утолщенной бляшки.

С целью изучения особенностей поражения слизистой вульвы проводилось расширенное вульвоскопическое исследование с применением пробы с 3%-м раствором уксусной кислоты и пробы Шиллера. Вульвоскопическая картина была характерной: белесоватость и атрофия малых половых губ, клитора, отечность подслизистых и подкожных тканей, трещины, кровоподтёки, следы от многочисленных расчесов.

Диагноз у всех больных верифицирован на основании данных морфологического исследования биоптата вульвы в измененных тканях.

При оценке результатов лечения больных ХДЗВ, прежде всего, учитывали динамику клинических симптомов заболевания. Установлено, что у больных 1-й группы на фоне комплексной терапии с включением иммуномодулятора циклоферона клинические проявления ХДЗВ в виде зуда и жжения в аногенитальной области, сухости, тазовых болей, а также диспареунии и расстройств мочеиспускания редуцировались динамичнее, чем во 2-й группе (табл. 1).

Большое значение имеет оценка большими результатов проводимой терапии. Так, через месяц от начала лечения в 1-й группе улучшение отмечено пациентами в 30% случаев, значительное улучшение – в 70%,

в то время как во 2-й группе соответственно в 60 и 30%, а 6,7% случаев во 2-й группе больные указали об отсутствии положительной динамики.

При оценке психофункционального статуса у больных ХДЗВ выявлены значительные изменения: типичной для большинства была устойчивая склонность воспринимать большую круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги, беспокойством, нервозностью. Большая часть обследованных женщин указывали на потерю интереса к жизни и рабо-

те, депрессию, участвовавшие конфликты в семье, связанные с диспареунией.

Анализируя результаты тестирования по методике «САН», было выявлено достоверное снижение показателей по всем категориям («самочувствие» – $2,4 \pm 0,1$ балла, «активность» – $3,1 \pm 0,1$ балла, «настроение» – $2,8 \pm 0,1$ балла), что свидетельствует о снижении подвижности, скорости и темпа протекающих функций, утомлении и падении работоспособности, изменении эмоционального состояния (табл. 2).

Таблица 1

Частота встречаемости (%) клинических симптомов ХДЗВ на 30-31 день от начала терапии в зависимости от метода лечения ($M \pm m$)

Симптомы	До лечения $n = 60$	1-я группа (традиционные методы в сочетании с циклофероном, $n = 30$)	2-я группа (традиционные методы, $n = 30$)
Зуд вульвы	$98 \pm 0,2^*$	$35 \pm ,78^{**}$	$70 \pm 3,5$
Жжение в аногенитальной области	$92 \pm 0,9^*$	$40 \pm 3,9^{**}$	$75 \pm 1,8$
Мучительные боли в области вульвы, связанные с мочеиспусканием	$91 \pm 0,8^*$	$34 \pm 3,49^{**}$	$60 \pm 2,3$
диспареуния	$34 \pm 8,5^*$	$55 \pm 3,5^{**}$	$37 \pm 3,2$
Сухость вульвы и влагалища	$86 \pm 7,2^*$	$62 \pm 4,2^{**}$	$78 \pm 1,9$
Расстройства мочеиспускания	$62 \pm 6,1^*$	$45 \pm 4,3^{**}$	$56 \pm 4,2$
Боли в области малого таза	$33 \pm 4,2^*$	$15 \pm 9,5^{**}$	$28 \pm 5,8$

Примечания:

* – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между пациентами до лечения и женщинами 1-й и 2-й групп.

** – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении результатов между 1-й и 2-й группами.

Таблица 2

Показатели психофункциональной сферы (баллы) у больных ХДЗВ в зависимости от метода терапии ($M \pm m$)

Рассматриваемые параметры		До лечения	1-я группа (циклоферон $n = 30$)	2-я группа (традиционные методы, $n = 30$)
Опросник САН	Самочувствие	$2,4 \pm 0,1^*$	$3,4 \pm 0,08^{**}$	$3,1 \pm 0,03$
	Активность	$3,1 \pm 0,1^*$	$4,4 \pm 0,6^{**}$	$2,8 \pm 0,2$
	Настроение	$2,8 \pm 0,1^*$	$4,6 \pm 0,1^{**}$	$3,2 \pm 0,6$
Уровень депрессии («Шкала депрессии»)		$16,20 \pm 1,2^*$	$12,1 \pm 0,5^{**}$	$10,1 \pm 0,5$
Уровень тревожности тест Спилберга Ханина	Реактивная	$57,5 \pm 0,2^*$	$46,3 \pm 0,2^{**}$	$50,3 \pm 0,2$
	Личностная	$56,1 \pm 0,4^*$	$42,3 \pm 0,2^{**}$	$48,3 \pm 0,4$
Уровень астении («Шкала астенизации»)		$32 \pm 0,8^*$	$76,4 \pm 1,6^{**}$	$46,4 \pm 1,2^*$

Примечания:

* – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между пациентами до лечения и женщинами 1-й и 2-й групп.

** – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении между 1-й и 2-й группами.

В результате проведенного исследования с использованием (CES-D) выявлены депрессивные расстройства, соответствующие показателям оценочной шкалы депрес-

сии от 19 до 28 баллов, средний балл которых по шкале CES-D был равен $21,20 \pm 1,20$ и соответствовал легкой степени депрессии у половины (50%) больных. У остальных

пациенток, не имеющих симптомов депрессии, средний балл по шкале CES-D не превышал 19 и составил $8,41 \pm 3,87$. Результаты CES-D явились основанием для психиатрического консультирования 2 больных ХДЗВ, имеющих высокий уровень депрессии.

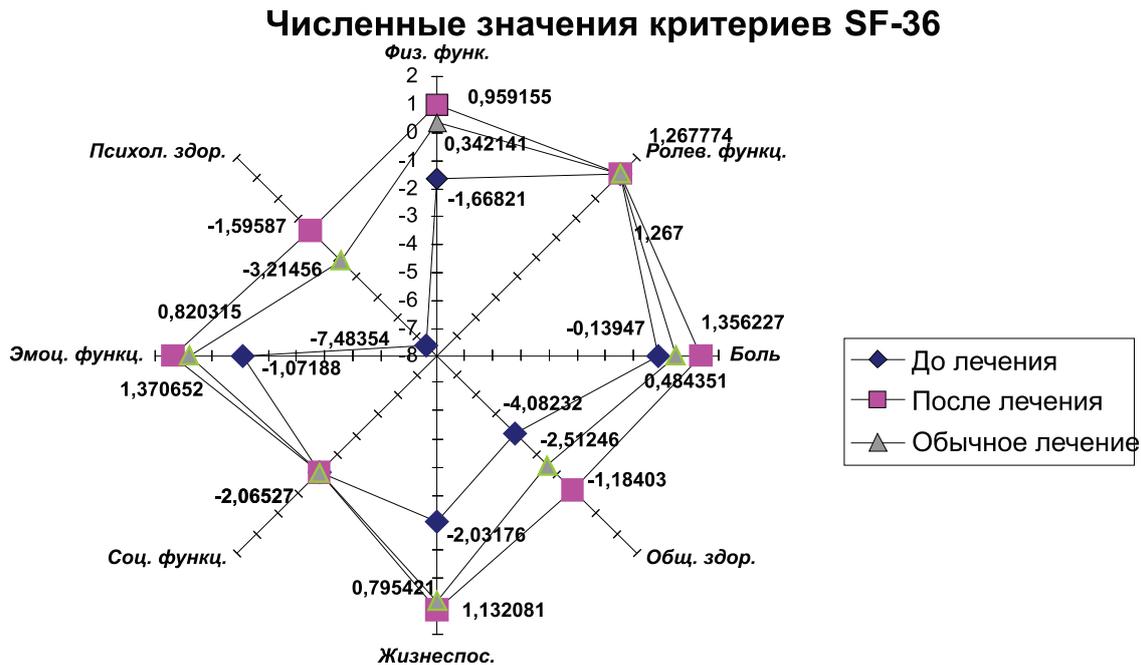
Уровень реактивной тревожности у 45 больных (75%) в среднем составил 57,5 баллов (высокая реактивная тревожность), уровень личностной тревожности у 51 пациентки (85%) был 56,1 балл (высокая личностная тревожность). При оценке астении выявлена высокая степень выраженности астенического синдрома в 65% случаев, умеренная степень выраженности – в 35%.

Таким образом, важнейшими проблемами пациенток с ХДЗВ явились беспокойство по поводу прогноза заболевания, неуверенность в благоприятном исходе, канцерофобия и собственные ощущения: постоянное чувство жжения, дискомфорта, зуда в области вульвы, тазовые боли и т.д. При этом значительное ухудшение качества жизни отмечалось у женщин с более длительным анамнезом заболевания. Подобная

зависимость выявлена и при других гинекологических заболеваниях [1,4].

Основными факторами, ухудшающими психологическую сферу КЖ, являлись показатели шкал «эмоциональное функционирование» и «социальное функционирование», низкие значения по которым выявлены в 80 и 62,5% случаев соответственно.

Сравнительная оценка показателей качества жизни больных ХДЗВ, проведенная в динамике через 30 дней, проиллюстрирована на диаграмме. Численные значения были получены путем суммации произведений Z-критерия SF-36 и весовых коэффициентов для получения общей балльной характеристики SF-36. Суммировались значения, характеризующие соответственно каждый из 8 компонентов опросника SF-36 для психического и физического здоровья, в результате получили общее значение каждого компонента и соответственно его изменение. Полученные данные можно рассматривать как абсолютную числовую характеристику каждого из 8 компонентов SF-36 без разделения на психическое и физическое здоровье.



Результаты тестирования обследованных женщин с ХДЗВ на основе опросника «Качество жизни» до и после лечения

Настоящие данные получены в результате сложения произведений «Z-критерий * весовой показатель» из формул для расчета физического и психического компонентов здоровья и умножения получившихся результатов на 10, что отображает абсолютные численные характеристики каждого из параметров SF-36 без перевода в баллы.

Повышение КЖ после базисной патогенетической терапии отмечено по шкалам физического функционирования (PF), ролевых ограничений вследствие физических проблем (RP), восприятия общего состояния здоровья, энергичности/жизнеспособности (VT), социального функционирования (SF), ролевых ограничений вследствие

эмоциональных проблем (RE), психического здоровья (MH). Однако, в 1-й группе, где лечение было дополнено циклофероном, положительная динамика была более выраженной, а показатели качества жизни пациенток с ХДЗВ достоверно отличались от группы больных, получавших традиционную терапию. Необходимо подчеркнуть, что восстановление параметров КЖ и психофункциональных показателей у больных 1-й группы четко коррелировало с клиническим улучшением.

Также было установлено, что у пациентов 1-й группы показатели «САН» были значительно выше, чем у больных 2-й группы. При оценке параметров, отражающих показатели психофункционального статуса, отмечено снижение уровня тревожности, депрессии, астенического синдрома на фоне проводимой терапии в обеих обследуемых группах, однако у пациентов 1-й группы (циклоферон) динамика изучаемых параметров была более благоприятной.

Выводы

1. Формирование патологического процесса при ХДЗВ характеризуется значительным снижением качества жизни больных и дисбалансом психофункциональных показателей с ухудшением физического, психологического здоровья, социального функционирования.

2. Параметры качества жизни и психофункциональные показатели могут быть использованы для объективной оценки клинической эффективности циклоферона при лечении ХДЗВ на фоне базисной терапии.

3. Включение в комплексное лечение больных ХДЗВ циклоферона позволяет су-

щественно ускорить наступление ремиссии, что сопровождается повышением качества жизни больных и улучшением психофункционального состояния.

Список литературы

1. Андрищенко А.В., Дробижев М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – №5. – С. 11–18.
2. Байрамова Г.Р., Костава М.Н. Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита // Гинекология. – 2011. – Т.13, №1. – С. 4–7.
3. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища: пер. с англ. – М.: Изд-во Бином, 2009. – С. 320–354.
4. Летяева О.И. Факторы местного иммунитета репродуктивной системы у женщин с хламидийной инфекцией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 5. – С. 65–69.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб.: Изд. дом «Нева», 2002. – 320 с.
6. Орлов В.Ф., Гиляровский С.В. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине. – М.: Медицина, 1992. – 64 с.
7. Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона в комплексном лечении хронического бруцеллеза / А.А. Шульдяков, О.Н. Молоткина, Е.П. Ляпина и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2006. – № 2. – С. 30–32.
8. Marini A, Blecken S, Ruzicka T, Hengge UR. New aspects of pathogenesis and treatment Lichen sclerosus. Hautarzt. – 2005. – Vol. 56, № 6. – P. 550–555.
9. Paolo Carli, Francesca Mannone, Angelina de Magnis et al. Pathogenesis of lichen sclerosus: an update // J. of Gynecologic Oncologic. – 2005. – № 10. – P. 173–178.

Рецензент –

Мильцын А.С., д.м.н., доцент, зам. главного врача МУЗ «ГКБ №8», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 06.06.2011.

УДК 616.37-002

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ ПРИ ВКЛИНЕННОМ КОНКРЕМЕНТЕ БОЛЬШОГО СОСОЧКА ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Ярош А.Л., Солошенко А.В., Карпачев А.А., Сергеев О.С., Белоусов В.А., Зорбасов М.А., Герасименко Д.В.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

Проанализированы результаты диагностики и лечения 102 больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Предложена вероятностная модель прогнозирования развития острого панкреатита у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки на основе параметров ферментного спектра крови и желчи. Чувствительность модели составила 94,9%, специфичность – 91,7%, достоверность положительных результатов – 97,4%, достоверность отрицательных результатов – 84,6%. В целом же построенная нами модель позволила правильно предсказать наличие и отсутствие панкреатита у 96 из 102 больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, при этом общая точность прогноза составила 94,1%. Основными прогностическими факторами развития острого панкреатита при вклиненном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки являются липаза крови, α -амилаза желчи и липаза желчи.

Ключевые слова: острый панкреатит, холедохолитиаз, большой дуоденальный сосочек

ACUTE PANCREATITIS AT IMPACTED AMPULLARY STONES

Yarosh A.L., Soloshenko A.V., Karpachev A.A., Sergeev O.S., Belousov V.A., Zorbassov M.A., Gerasimenko D.V.

Belgorod State University, Belgorod, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

Results of diagnostics and treatment of 102 patients with impacted ampullary stones are analysed. The logistical model of forecasting of a acute pancreatitis is presented at impacted ampullary stones on the basis of parameters of a fermental spectrum of blood and bile. Sensitivity of model has made 94,9%, specificity – 91,7%, positive predictive value – 97,4%, negative predictive value – 84,6%. As a whole the model constructed by us has allowed to predict correctly presence and absence of a pancreatitis at 96 of 102 patients with impacted ampullary stones, thus the general accuracy of the forecast has made 94,1%. The basic prognostic factors of development of a acute pancreatitis is presented at impacted ampullary stones are a blood lipase, α -amylase bile and a bile lipase.

Keywords: acute biliary pancreatitis, choledocholithiasis, papilla Vateri

Проблема лабораторной диагностики острого панкреатита далека от разрешения. Особенно это касается острого панкреатита, возникающего при ущемленном (вклиненном) конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки [1, 3, 4]. Учитывая многообразие факторов, предрасполагающих к нарушению пассажа панкреатического, предугадать развитие панкреатита на основе традиционно используемых методов лабораторной и инструментальной диагностики, весьма затруднительно [3, 5]. И мы, зачастую, сталкиваемся с ситуацией, когда наличие длительной ампулярной обструкции, сопровождающейся желтухой, не приводит к развитию острого панкреатита, тогда как «транзиторное» прохождение микролитов через большой дуоденальный сосочек, может инициировать развитие фатального панкреонекроза [2, 7, 8, 9]. В доступной литературе мы практически не встретили убедительных данных, касающихся частоты, характера и прогноза развития острого панкреатита у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки. В связи с этим целью работы явился поиск новых прогностических факторов и диагностиче-

ских маркеров развития острого билиарного панкреатита при данной патологии.

Материал и методы исследования

В исследуемую группу вошли 102 пациента с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, находившихся на стационарном лечении в Белгородской областной клинической больнице Святого Иоасафа (главный врач – Заслуженный врач РФ, профессор В.Ф. Куликовский).

Мужчин было 26 (25,5%), женщин – 76 (74,5%). Преобладали лица пожилого и старческого возраста, т.е. 60–74 и 75–89 лет соответственно, которые в сумме составили 73,5% от числа всех заболевших (75 пациентов). Средний срок от начала заболевания составил $2,65 \pm 0,36$ суток. Болевой синдром был отмечен во всех наблюдениях ($n = 102$). Повышение температуры тела выявлено у 15 больных ($37,5 \pm 0,32$ °C), желтушность кожных покровов – у 83 больных (81,4%). Анализ основных биохимических показателей в крови и протоковой желчи представлен в табл. 1.

При ультрасонографии билиарная гипертензия диагностирована у 90 больных (88,2%). Изменения поджелудочной железы, характерные для острого панкреатита обнаружены нами у 60 больных (58,8%), из них гипертензия главного панкреатического протока выявлена у 51,7%. Результаты клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований на момент госпитализации позволили верифицировать острый панкреатит у 60 больных (58,8%),

у 42 больных (41,2%) явлений острого панкреатита отмечено не было.

Таблица 1

Основные биохимические показатели крови и желчи у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки

Показатель, ед. изм.	Кровь	Желчь
Общий белок, г/л	71,2 ± 1,3	0,9 ± 0,55
α-амилаза, ед/л	738,9 ± 207,2	647,3 ± 136,5
Липаза, ед/л	255,3 ± 96,2	1172,9 ± 204,2
Общий билирубин, мкмоль/л	135,8 ± 20,1	188 ± 32,8
Прямой билирубин, мкмоль/л	77 ± 10,9	112,1 ± 22,1
АСТ, ед/л	238 ± 75,1	59,2 ± 13,2
АЛТ, ед/л	294,7 ± 41,3	9,5 ± 3,6
Щелочная фосфатаза, ед/л	407,7 ± 61,8	97,4 ± 19,9
Мочевина, ммоль/л	8,5 ± 1,3	2,04 ± 0,4
Креатинин, мкмоль/л	112,4 ± 12,2	19,4 ± 1,9

Всем больным в экстренном порядке была выполнена эндоскопическая папиллотомия. При этой манипуляции осуществляли забор протоковой желчи с последующим определением в ней основных биохимических параметров. С целью профилактики заброса содержимого двенадцатиперстной кишки и панкреатического сока в общий желчный проток при процедуре аспирации желчи использовали разработанный нами «Назобилиарный катетер-дренаж» (патент РФ на полезную модель № 84711).

На фоне консервативной терапии положительная динамика наблюдалась у 38 больных (37,25%). Это характеризовалось купированием болевого синдрома и клинико-лабораторных признаков холестаза и острого панкреатита. Отрицательная динамика отмечена у 64 больных (62,75%). У 46 больных (45,1%) отмечено дальнейшее усугубление клинико-лабораторной и инструментальной симптоматики острого панкреатита. При этом из 42 больных, не имевших на момент поступления в клинику признаков поражения поджелудочной железы, в 18 случаях (17,6%) в течение первых трех суток развился острый панкреатит. У 24 больных (23,52%) сформировались различного размера очаги некроза паренхимы поджелудочной

железы. В 33 случаях (32,35%) выявлены острые скопления жидкости в сальниковой сумке и парапанкреатической клетчатке. Развитие ферментативного перитонита наблюдалось у 8 пациентов (7,84%). У 4-х пациентов к 20–23 суткам послеоперационного периода развились гнойно-септические осложнения в виде формирования обширных забрюшинных флегмон. Умерли двое больных, при этом общая летальность составила 1,96%.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (государственный контракт № 16.740.11.0430).

Результаты исследования и их обсуждение

При остром панкреатите активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая, в первую очередь, местное действие и только потом, проникая в забрюшинное пространство, брюшную полость, печень, кровоток, оказывают действие на системном уровне [2, 8]. Эту особенность традиционно и используют в диагностике данной патологии, проводя определение в плазме крови активности ферментов поджелудочной железы: амилазы, липазы, трипсина, эластазы и др. Наиболее распространенным является определение альфа-амилазы и липазы в крови. Максимальный уровень амилазы характерен для первых суток заболевания, активность липазы при этом сохраняется более длительное время [1, 2]. Аналогичные закономерности выявлены нами и при исследовании ферментного спектра протоковой желчи больных с острым панкреатитом, вызванным ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки.

Все вышесказанное и предопределило выбор указанных панкреатических ферментов в качестве признаков (независимых факторов) для включения в математическую модель прогнозирования острого панкреатита (табл. 2).

Таблица 2

Признаки, введенные в логистическую регрессионную модель прогноза острого билиарного панкреатита, и их основные параметры

Признак	Коэффициент модели b	Стандартная ошибка	t-критерий	Уровень значимости, p
α-амилаза крови	0,009	0,007	1,280	0,213
Липаза крови	0,005	0,003	1,839	0,068
α-амилаза желчи	0,003	0,003	1,038	0,309
Липаза желчи	0,001	0,001	1,149	0,262
Константа b ₀	-5,064	2,586	-1,958	0,062

Значения параметров, указанные в таблице, свидетельствуют о том, что все выделенные нами факторы оказывают положительное влияние на вероятность

развития панкреатита. Однако влияние выбранных признаков на конечный результат является статистически незначимым ($p > 0,05$).

Таким образом, полученная математическая модель прогноза острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте

те большого сосочка двенадцатиперстной кишки на основе ферментного спектра крови и желчи имеет следующий вид:

$$\text{ОБП} = \frac{\exp(-5,064 + 0,009x_1 + 0,005x_2 + 0,003x_3 + 0,001x_4)}{(1 + \exp(-5,064 + 0,009x_1 + 0,005x_2 + 0,003x_3 + 0,001x_4))}$$

где ОБП – вероятность развития острого билиарного панкреатита (панкреатит ожидается при значении $> 0,5$; отсутствие панкреатита ожидается при значении $\leq 0,5$); x_1 – значение α -амилазы в крови; x_2 – значение липазы в крови; x_3 – значение α -амилазы в желчи; x_4 – значение липазы в желчи.

Для оценки качества построенной модели и определения ее информативности (точности прогноза) мы рассчитали вероятность развития острого панкреатита, после чего сравнили полученные результаты с реальными данными в каждом конкретном случае (табл. 3).

Таблица 3

Сводная характеристика результатов апробации логистической регрессионной модели прогноза острого панкреатита

Наблюдаемый результат	Предсказанный результат		Всего больных
	Отсутствие панкреатита	Наличие панкреатита	
Отсутствие панкреатита	22	2	24
Наличие панкреатита	4	74	78
Итого	26	76	102

Из табл. 3 видно, что в группе больных с острым панкреатитом, предложенная модель позволила правильно предсказать его развитие у 74 из 78 пациентов, а в группе

больных с отсутствием острого панкреатита совпадение прогнозируемых и наблюдаемых результатов отмечено в 22 из 24 случаев. Чувствительность метода составила 94,9%, специфичность – 91,7%, достоверность положительных результатов – 97,4%, достоверность отрицательных результатов – 84,6%. В целом же построенная нами модель позволила правильно предсказать наличие и отсутствие панкреатита у 96 из 102 больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки, при этом общая точность прогноза составила 94,1%.

Низкая статистическая значимость параметров предложенной прогностической модели может быть обусловлена избыточным числом факторов (α -амилаза крови, липаза крови, α -амилаза желчи, липаза желчи). Для устранения этой проблемы мы оценили степень влияния каждого изучаемого признака на развитие острого панкреатита (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что все выделенные нами признаки оказывают положительное влияние на вероятность развития панкреатита, при этом статистически незначимыми являются лишь параметры α -амилазы в крови ($p > 0,05$). Данное обстоятельство позволило нам выделить три основных прогностических теста развития острого билиарного панкреатита у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки: параметры липазы крови, α -амилазы желчи и липазы желчи.

Таблица 4

Сводная характеристика параметров моделей, отражающих степень изолированного влияния признаков на развитие острого панкреатита

Признак	Коэффициент модели b	Стандартная ошибка	t-критерий	Уровень значимости, p
α -амилаза крови, b_0	0,006	0,005	1,074	0,293
	-2,940	1,283	-2,292	0,030
Липаза крови, b_0	0,006	0,002	2,791	0,009
	-2,186	0,951	-2,298	0,030
α -амилаза желчи, b_0	0,004	0,002	2,1	0,039
	-0,729	0,597	-1,220	0,233
Липаза желчи, b_0	0,002	0,001	2,056	0,045
	-0,685	0,633	-0,082	0,289

Выводы

В настоящее время бесспорным является тот факт, что процесс развития острого билиарного панкреатита при ущемленном конкременте большого сосочка двенадцатиперстной кишки является как ясным и понятным, с одной стороны, так и достаточно скоротечным и непредсказуемым с другой. Это обстоятельство в основном и определяет выбор лечебной тактики и прогноз в каждом конкретном случае.

Нами получена математическая модель, позволяющая прогнозировать развитие острого билиарного панкреатита у больных с ущемленным конкрементом большого сосочка двенадцатиперстной кишки на основе параметров ферментного спектра крови и желчи. При этом установлено, что предсказательная сила модели достоверно возрастает при изолированной оценке влияния факторов липазы крови, α -амилазы желчи и липазы желчи.

Список литературы

1. Крылов Н.П. Билиарный панкреатит // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 2. – С. 5–12.
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 258 с.
3. Особенности диагностики и лечения при ущемленных камнях большого сосочка двенадцатиперстной кишки / А.М. Хаджибаев, Ф.Б. Алиджанов, Н.У. Арипова и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 83–86.
4. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита / С.Г. Шаповальянц, А.Г. Мыльников, С.Ю. Орлов и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 29–33.
5. Surgical management of acute pancreatitis in Italy: lessons from a prospective multicentre study / P. De Rai, A. Zerbi, L. Castoldi et al. // HPB (Oxford). – 2010. – Nov; 12(9). – P. 597–604.
6. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers // Kluwer Academic Publishers. – 2004.
7. Acute biliary pancreatitis related with pregnancy: a 5-year single center experience / A.N. Turhan, M. Gönenç, S. Kapan et al. // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2010. – Mar; 16(2). – P. 160–4.
8. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis / E.J. van Geenen, D.L. van der Peet, P. Bhagirath, C.J. Mulder, M.J. Bruno // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Sep; 7(9). – P. 495–502.
9. Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis: a national survey among Dutch gastroenterologists / E.J. van Geenen, C.J. Mulder, D.L. van der Peet, P. Fockens, M.J. Bruno // Scand J Gastroenterol. – 2010. – Sep; 45(9). – P. 1116–20.

Рецензенты:

Конопля А.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологической химии, ГОУ ВПО «Курский государственный университет» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РФ, г. Курск;

Мишустин В.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФПО, ГОУ ВПО «Курский государственный университет» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения РФ, г. Курск.

Работа поступила в редакцию 18.06.2011.

УДК 547.455.647

ВЫБОР ПРОДУЦЕНТА ВЫСОКОАКТИВНОЙ ФУКОЗИДАЗЫ И ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ЕГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Корнеева О.С., Санина Т.В., Кирьянова С.В.

ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия», Воронеж,
e-mail: saninatv@gmail.com

Проведен скрининг микроорганизмов различных таксономических групп – продуцентов высокоактивной фукозидазы. Установлено, что наибольшую биосинтетическую активность проявлял штамм *Aspergillus awamori* VKM F-808, синтезирующий фукозидазу с активностью 28 ед/мл. Определены оптимальные условия биосинтеза фукозидазы выбранным штаммом *A. awamori* VKM F-808, что позволило повысить активность фукозидазы на 25%.

Ключевые слова: фукозидаза, фукоидан, фукоза

SELECTION OF HIGHLY ACTIVE FUCOSIDASE PRODUCER AND OPTIMIZATION OF ITS CULTIVATION

Korneeva O.S., Sanina T.V., Kiryanova S.V.

SEE HVE «Voronezh state technological academy», Voronezh, e-mail: saninatv@gmail.com

Screening of microorganisms of different taxonomic groups – producers of highly active fucosidase was made. Established that most biosynthetic activity was shown by a strain of *Aspergillus awamori* VKM F-808. It synthesizes enzyme with activity 28 U/ml. Optimal conditions for fucosidase biosynthesis by selected strain of *A. awamori* VKM F-808 was found, led to improving of fucosidase activity by 25%.

Keywords: fucosidase, fucoidan, fucose

В последние годы одними из важнейших направлений биотехнологии являются поиск, изучение и разработка способов получения биологически активных веществ различного происхождения. Особый интерес в последние годы представляет фукоза – б-дезоксигалактоза. Она широко распространена в клетках живых организмов и является важным компонентом метаболизма млекопитающих. Фукоза входит в состав многих гормонов и других биологически активных веществ. Необычайно важна роль молекул фукозы в репродуктивных и иммунных процессах позвоночных, она выполняет важные биологические функции в процессах онтогенеза и клеточной дифференциации [1]. Показано, что от процессов фукозилирования зависит дифференцировка Т-клеток. Абнормальное фукозилирование часто наблюдается при различных заболеваниях человека, включая рак, и часто связано с нарушением синтеза фукозидаз [2].

Немаловажным является и тот факт, что гетероолигосахаридные цепи иммуноглобулинов содержат в основном остатки таких гексоз, как галактоза, манноза, фукоза. Изучение углеводных групп представляет большой интерес, обусловленный их участием в сборке иммуноглобулина из полимеризующих субъединиц [3]. Предполагается, что включение минорных сахаров на раннем этапе синтеза иммуноглобулинов способствует их конформационным изменениям.

Благодаря своим свойствам, фукоза является уникальным углеводом, играющим

ключевую роль в процессах молекулярного и клеточного узнавания у всех живых организмов. Поэтому разработка способов получения препаратов чистой фукозы (как и богатых фукозой олигосахаридов) для терапевтического применения, несомненно, является одним из важных направлений современной биотехнологии. Одним из перспективных способов получения фукозы является ферментативный гидролиз фукоиданов – матричных полисахаридов бурых водорослей. В настоящее время коммерческих препаратов ферментов, способных расщеплять сульфатированные полисахариды морских водорослей, не существует. Сведения о выделенных и охарактеризованных на сегодняшний день фукозидазах немногочисленны, большинство из них обладают низкой активностью и являются 1,2-экофукозидазами, вследствие чего не способны гидролизовать фукоидан водорослей, содержащий преимущественно 1,3-, 1,4- и 1,6-фукозидные связи [4]. Следовательно, задача поиска продуцента фукозидазы, способной эффективно расщеплять фукоидан, является весьма актуальной.

Материалы и методы исследования

Скрининг

Скрининг проводили на минимальной агаризованной модифицированной среде Чапека [5] с 1% фукоидана, полученного по методике [6] из водоросли *Fucus vesiculosus*, в качестве единственного источника углерода. Критерием отбора служила интенсивность роста микроорганизма на данной среде, указывающая на его способность расщеплять фукоидан до фукозы.

Глубинное культивирование микроорганизмов

Культуры микроорганизмов выращивали на жидкой среде Чапека с добавлением 1% фукоидана водоросли *Fucus vesiculosus*. Бактерии культивировали в шейкере-инкубаторе Infors при 150 об./мин при температуре 30 °С в колбах емкостью 250 см³, содержащих 100 см³ среды, в течение 72 ч, грибы – в аналогичных условиях в течение 120 ч. Отбор культуральной жидкости для определения активности фукозидазы производили каждые 24 ч. Клетки отделяли от среды центрифугированием при 3000 g в течение 30 мин. Супернатант использовали для тестирования активности внеклеточных ферментов.

Определение активности α-L-фукозидазы

Активность фукозидазы определяли по изменению количества свободной фукозы в пробе по методу Дише [7], который основан на способности фукозы при кипячении с сильными минеральными кислотами образовывать 5-метилфурфурол, в отличие от других гексоз, благодаря чему возможно ее дифференцированное определение.

Реакционную смесь, состоящую из 1 см³ водного раствора фукоидана с массовой долей 1% и 0,5 см³ раствора фермента, инкубировали при температуре 30 °С в течение 1 ч.

Одновременно проводили контрольный эксперимент, в котором вносили 0,5 см³ раствора инактивированного фермента. По истечении времени гидролиза опытную и контрольную пробу разводили дистиллированной водой в 20 раз и определяли свободную фукозу по методу Дише.

За единицу активности фукозидазы принимали такое количество фермента, которое образует 1 мМоль фукозы за 1 мин в стандартных условиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Для скрининга были отобраны представители родов, наиболее часто упоминаемых в литературе [8, 9, 10] как продуценты фукозидаз: микромицеты рода *Aspergillus*, бактерии родов *Bacillus*, *Clostridium*, *Alteromonas*, актиномицеты родов *Thermus* и *Streptomyces*, а также штаммы высокоактивных продуцентов карбогидраз из музея чистых культур кафедры микробиологии и биохимии ВГТА (всего 52 штамма). Сравнительная характеристика изученных штаммов по интенсивности роста представлена в табл. 1. Изученные штаммы, не проявившие способности к росту на среде, содержащей в качестве единственного источника углерода фукоидан, в таблице не приведены.

Из табл. 1 видно, что максимальную способность к росту на среде с фукоиданом проявили штаммы *Aspergillus awamori* BKM F-2250, *A. awamori* BKM F-808, *A. niger* BKM F-33, *A. niger* BKM F-2092, *Trihoderma harzianum* F144*, *Bacillus subtilis* 75, *B. licheniformis*, *B. polymyxa* B29, *Streptomyces frodispirales*. Для количественной оценки активности фукозидазы указанные культура выращивали методом глубинного культиви-

рования. В табл. 2 представлена динамика биосинтеза фукозидазы wybranными микроорганизмами.

Таблица 1
Интенсивность роста различных микроорганизмов на среде с фукоиданом

Наименование штамма	Интенсивность роста
<i>Actinomyces ornatulus</i>	+
<i>Streptomyces frodispirales</i>	+++
<i>Bacillus subtilis</i> 68	++
<i>B. subtilis</i> 75	+++
<i>B. licheniformis</i>	+++
<i>B. polymyxa</i> B29	++
<i>Rhizopus oryzae</i> 593	++
<i>Rh. japonicus</i> 1217	++
<i>Aspergillus niger</i> 35	+++
<i>A. niger</i> BKM F-33	++++
<i>A. niger</i> BKM F-2092	+++
<i>A. awamori</i> BKM F-2250	+++
<i>A. awamori</i> BKM F-808	++++
<i>Penicillium canescens</i>	++
<i>P. wartmanii</i>	++
<i>Trihoderma viridae</i>	+
<i>T. harzianum</i> F114	+++
<i>T. harzianum</i> F114*	++++

Примечание:

++++/+++ – выраженный рост;
++/+ – слабо выраженный рост.

Из представленных данных видно, что бактерии проявляли максимальную способность к биосинтезу фукозидазы уже к 24 часу культивирования, фукозидазная активность бактериальных продуцентов в среднем была в 2–3 раза ниже, чем у микромицетов. Максимальная активность целевого фермента среди микромицетов отмечена у *A. awamori* BKM F-808, причем увеличение активности с 72 до 96 ч культивирования было незначительным, поэтому оптимальной продолжительностью выращивания следует считать 72 ч.

Далее определяли оптимальные условия культивирования выбранного продуцента *A. awamori* BKM F-808.

Исследования влияния источников углерода на биосинтез фукозидазы проводили на стандартной среде Чапека, поочередно варьируя качественный и количественный состав источников углерода. Из представленных на рис. 1 и 2 данных видно, что максимальный биосинтез фукозидазы наблюдается на среде с фукоиданом при его содержании в среде 0,5%.

Таблица 2

Сравнительная характеристика фукозидазной активности отобранных по результатам скрининга микроорганизмов

Наименование культуры	Активность фукозидазы, ед/см ³ при длительности культивирования, ч				
	24	48	72	96	120
<i>Aspergillus awamori</i> BKM F-2250	-	21,23	22,18	23,05	20,54
<i>A. awamori</i> BKM F-808	-	18,76	27,89	27,91	25,76
<i>A. niger</i> BKM F-33	-	21,85	23,30	25,23	25,29
<i>A. niger</i> BKM F-2092	-	16,57	19,32	20,10	19,07
<i>Trichoderma harzianum</i> F144*	-	13,27	18,12	24,42	26,65
<i>Bacillus subtilis</i> 75	13,35	9,85	6,73	-	-
<i>B. licheniformis</i> 72	11,81	10,56	9,87	-	-
<i>B. polymyxa</i> B29	17,00	18,61	17,15	-	-
<i>Streptomyces. frodispirales</i>	10,81	13,35	9,87	-	-

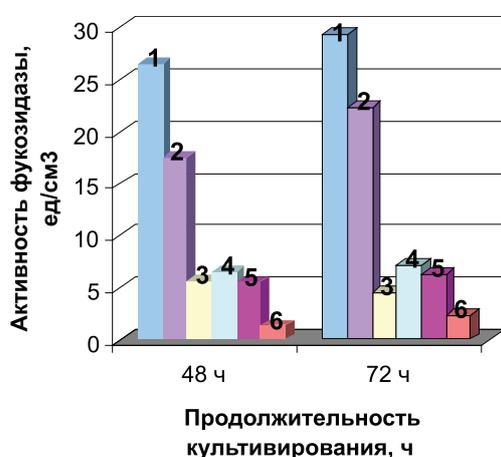


Рис. 1. Зависимость активности фукозидазы от источника углеводного питания: 1 – фукоидан, 2 – фукоза, 3 – манноза, 4 – галактоза, 5 – глюкоза

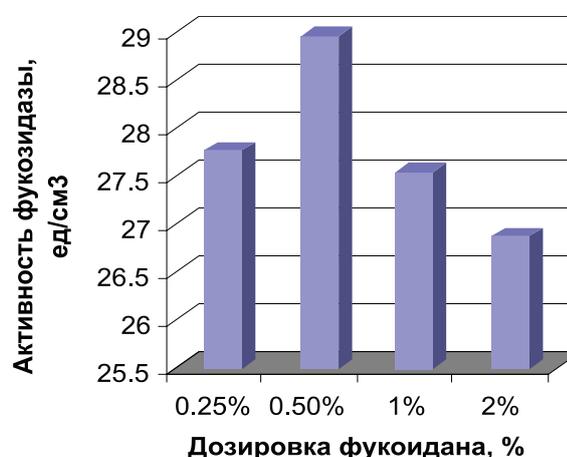


Рис. 2. Зависимость активности фукозидазы от дозировки фукоидана при продолжительности культивирования 72 ч

Известно, что на биосинтез ферментов оказывает определенное влияние на ряд условий, среди которых величина рН и температура культивирования играют основную роль.

Исследование влияния исходного значения рН среды на биосинтез фукозидазы показало, что данный продуцент проявляет биосинтетическую способность в широком диапазоне значений рН от 4,0 до 9,0. Как видно из представленных на рис. 3 данных, максимальный биосинтез наблюдался при рН 7,0–7,5. Отклонение рН питательной среды от оптимальных для синтеза фермента значений как в кислую, так и в щелочную сторону влечет за собой значительное снижение активности фукозидазы в культуральной жидкости.

На рис. 4 показано влияние температуры на биосинтез фукозидазы *A. awamori* 808. Культивирование проводили при рН среды 7,0. Установлено, что температура

30 °С обеспечивала наибольшее значение ферментативной активности. Увеличение температуры до 45 °С значительно угнетало синтез фермента, активность которого составляла не более 35 % от максимальной.

Таким образом, были определены оптимальные параметры культивирования для выбранного продуцента фукозидазы *A. awamori* BKM F-808: температура 30 °С, рН 7,0–7,5, концентрация вносимого в качестве индуктора фукоидана 0,5%, продолжительность культивирования 72 часа. При таких условиях активность фукозидазы достигала 35 ед/мл, что выше первоначальной активности на 25 %.

Закключение

По результатам проведенного скрининга, нами был выявлен продуцент активной фукозидазы, способной гидролизовать фукоидан бурых водорослей рода *Fucus*. Определены оптимальные условия для биосин-

теза фукозидазы выбранным штаммом *A. awamori* ВКМ F-808, что позволило повысить активность фукозидазы на 25%. Найденный продуцент может быть использован для получения ферментного препарата фукозидазы, который найдет применение при

производстве фукозы из дешевого и малоиспользуемого сырья – биомассы бурых водорослей, широко произрастающих в акватории Российской Федерации, для целей пищевой, кормовой и фармацевтической промышленности.

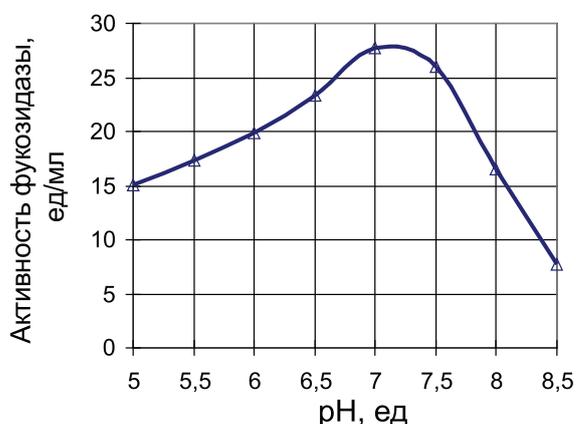


Рис. 3. Зависимость активности фукозидазы от pH среды

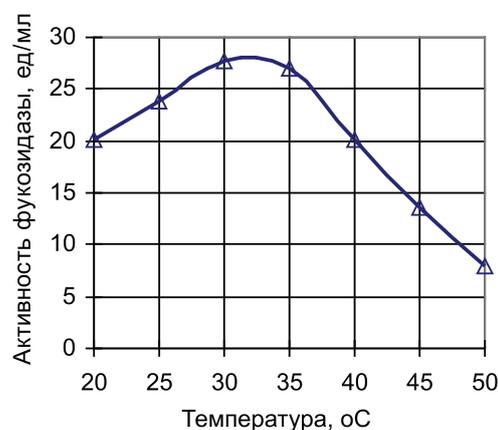


Рис. 4. Зависимость активности фукозидазы от температуры культивирования

Работа выполнена при поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы, Госконтракт № П 260.

Список литературы

1. Becker D. J. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals / D.J. Becker, J.B. Lowe // *Glycobiology*. – 2003. – Vol. 13, №13. – P. 41–53.
2. Pharmacological properties of fucose. Applications in age-related modifications of connective tissues / G. Péterszegi [et. al] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 57. – P. 240–245.
3. Фукоза: биологическая роль, пути получения и перспективы применения / Д.А. Черников и др. // *Биотехнология* – 2010. – №6. – С. 63–71.
4. Состав и возможности использования бурых водорослей дальневосточных морей / Н. М. Аминина [и др.] // *Вестник ДВО РАН*. – 2007. – №7. – С. 123–130.
5. Практикум по микробиологии / А.И. Нетрусов и др. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 608 с.
6. Способ комплексной переработки бурых водорослей с получением препаратов для медицины и косметологии: пат. № 2240816. / Шевченко Н. М. и др. – 2004, Бюл. №13.

7. Dische Z. A specific color reaction of methylpentoses and a spectrophotometric micromethod for their determination / Z. Dische, L.B. Shettles // *J. Biol. Chem.* – 1948. – Vol. 175, № 2. – P. 595–603.

8. Kochibe N. Purification and properties of alpha-L-fucosidase from *Bacillus fulminans* // *J. Biochem.* – 1973. – Vol. 74. – P. 1141–1149.

9. Purification and characterization of alpha-L-fucosidases from *Streptomyces* sp. OH11242 / Y. Goso [et al.] // *Comp. Biochem. Physiol. & Biochem. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 130, № 3. – P. 375–383.

10. Aminoff D. Purification and general properties of 1,2 -L-fucosidase from *Clostridium Perfringens* / D. Aminoff, K. Furukawa // *J. Biol. Chem.* – 1970. – Vol. 245. – P. 1659–1669.

Рецензенты:

Епринцев А.Т., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и физиологии клетки ГОУ ВПО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж;

Болотов В.М., д.т.н., профессор, зав. кафедрой органической химии ГОУ ВПО «Воронежская государственная технологическая академия», г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 636.52/.58

ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ БРОЙЛЕРОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Торшков А.А.

*ФГОУ ВПО «Оренбургский государственный аграрный университет», Оренбург,
e-mail: alantor@mail.ru*

Проведён анализ влияния арабиногалактана, включённого в состав рациона бройлеров на их продуктивность и биохимические показатели крови. Показана возрастная динамика биохимических показателей крови. Установлено, что применение арабиногалактана способствует снижению концентрации мочевины, мочевой кислоты и креатинина в крови. На первых этапах откорма использование арабиногалактана повышает содержание билирубина и снижает активность трансаминаз. Снижение активности γ -глутамилтрансферазы, аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы говорит о меньшем клеточном повреждении в печени цыплят-бройлеров, получающих вместе с основным рационом арабиногалактан.

Ключевые слова: кровь, бройлеры, арабиногалактан, белковый обмен, ферменты

CHANGES IN THE BIOCHEMICAL INDICES OF THE BLOOD OF BROILERS IN THE USE OF ARABINOGALACTAN

Torshkov A.A.

Orenburg state agrarian university, Orenburg, e-mail: alantor@mail.ru

The effect of arabinogalactan included in the diet of broilers on their productivity and biochemical blood parameters. It is shown that the age dynamics of blood biochemical parameters. Found that the use of arabinogalactan helps to reduce the concentration of urea, uric acid and creatinine in the blood. In the early stages of feeding increases the use of arabinogalactan and bilirubin reduces the activity of transaminases. Reduced activity of γ -glutamyl transferase, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase suggests a lesser cellular damage in the liver of broiler chickens receiving a diet with the main arabinogalactan.

Keywords: blood, broilers, arabinogalactan, protein metabolism, enzymes

Поиск средств и способов повышения защитных сил организма, способствующих повышению продуктивности, является актуальной задачей, особенно в условиях техногенных нагрузок. В кормлении цыплят-бройлеров в настоящее время широко используются кормовые добавки, содержащие различные компоненты – витамины, микро- и макроэлементы, ферменты, биологически активные добавки, пробиотики, антибиотики, антиоксиданты, вкусовые вещества, сорбенты, иммуностимуляторы. Биологически активные вещества – общее название соединений, которые участвуют или могут участвовать в функциях организма и обладают высоким специфическим действием.

Биологической активностью обладают полисахариды высших растений, благодаря чему могут найти широкое применение. Среди них перспективно отличается арабиногалактан лиственницы, который, благодаря своей полимерной основе и мембранотропным свойствам, может выполнять роль матрицы для направленного транспорта лекарственных препаратов и биологически важных микроэлементов [2].

Рядом работ было показано, что арабиногалактан лиственницы сибирской проявляет гастропротекторные [3] свойства и обладает иммуномодуляторной активностью [5]. Установлено, что арабиногалактан листвен-

ницы сибирской проявляет антиоксидантные свойства, способствуя замедлению процессов перекисного окисления липидов в печени белых крыс при отравлении фенилгидразином и этиленгликолем, резко понижая уровень их токсического воздействия [4]. Рядом работ показана высокая мембранотропность арабиногалактана [3, 8, 9]. Установлено положительное влияние арабиногалактана на продуктивность бройлеров [6].

Целью нашего исследования было оценить влияние арабиногалактана, используемого в качестве кормовой добавки, на некоторые биохимические показатели крови цыплят-бройлеров.

Опыты выполняли на двух группах цыплят-бройлеров кросса Гибро (контрольная и опытная, по 70 голов в каждой) в условиях вивария ФГОУ ВПО «Оренбургский ГАУ». Птицу выращивали без разделения по полу с соблюдением технологических условий содержания. Кормление осуществляли сухими полнорационными кормами по нормам питательной ценности, рекомендованным для указанного кросса и в соответствии с рекомендациями ВНИТИП [8].

Птице опытной группы ежедневно задавали с водой арабиногалактан в количестве 75 мг на кг живой массы. Цыплят выращивали с суточного до 42-дневного возраста.

В суточном, 7-, 14-, 21-, 28-, 35- и 42-дневном возрасте проводили убой пти-

цы по пять голов из каждой группы и полную анатомическую разделку. В тех же возрастных группах брали пробы крови для определения биохимических показателей, а именно концентрации мочевины (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), креатинина (мкмоль/л), общего билирубина (мкмоль/л), активности аспаргатаминотрансферазы (ЕД/л), аланинаминотрансферазы (ЕД/л), γ -глутамилтрансферазы (нмоль/(с·л)).

Для статистической обработки результатов использовали статистическую программу «STATISTICA» версии 6.

Применение арабиногалактана в течение 42 суток привело к незначительному увеличению живой массы бройлеров по сравнению с контролем на 0,68%. Вместе с этим затраты корма на 1 кг прироста живой массы в опытной группе были на 0,9% меньше контрольных значений. Использование арабиногалактана способствовало повышению сохранности птицы. Сохранность поголовья в опытной группе составила 89%, а в контрольной – 85%.

Введение в рацион арабиногалактана обусловило повышение массы тушек бройлеров к 42-суточному возрасту на 5,99%, что достигается в основном за счёт преимущественного прироста костей, особенно в последние две недели опытного периода.

Гематологические методы позволяют дать заключение о состоянии системы кро-

ви, которая в значительной степени отражает сложные жизнеобеспечивающие процессы в организме. Гематологические показатели весьма чувствительны к воздействию изменяющихся эндогенных и экзогенных факторов, в том числе обусловленных характером питания. Состояние системы красной крови позволяет дать объективную оценку физиологического статуса организма в целом [1].

Мочевина представляет собой диамид угольной кислоты, образующийся в печени при обезвреживании аммиака, синтезируется специальной группой ферментов. Её уровень в крови – отражение баланса между скоростью синтеза в печени и скоростью выведения почками с мочой.

Концентрация мочевины в крови цыплят суточного возраста находилась на уровне 5,0 ммоль/л (рис. 1). Нами отмечено, что достаточно высокий уровень мочевины сохраняется в течение первой недели жизни. Между тем, если у цыплят контрольной группы к семисуточному возрасту исследуемый показатель увеличивается на 21,0%, то в опытной, напротив, уменьшается на 34,0%. К двухнедельному возрасту происходит снижение концентрации мочевины в обеих исследованных группах и до конца исследованного периода варьируется в пределах от 0,30 до 1,55 ммоль/л – в контрольной группе и от 0,60 до 1,70 ммоль/л – в опытной.

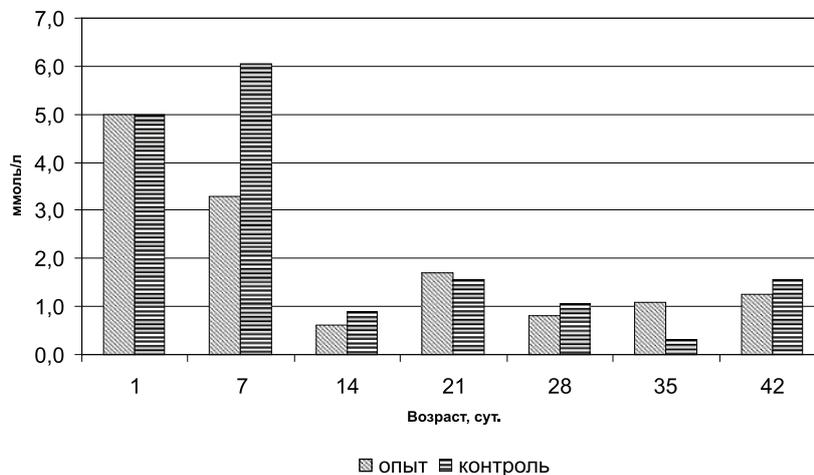


Рис. 1. Возрастная динамика концентрации мочевины в крови цыплят-бройлеров

Уровень мочевой кислоты, являющейся основным конечным продуктом белкового обмена птиц, у суточных цыплят составлял в среднем 647,50 мкмоль/л. Оптимальным принято считать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови не выше – 360 мкмоль/л. В контрольной группе в период с 14 до 28 суток данный метаболит был несколько выше оптимальных значений (рис. 2), что может свидетельствовать о на-

пряженности белкового обмена в организме птиц. Отметим, что в группе цыплят, получавших арабиногалактан, исследуемый показатель в этот же промежуток времени был на 11,52–17,94% ниже контрольных значений. После 28-суточного возраста следует уменьшение концентрации мочевой кислоты в крови обеих исследованных групп, а к 42-дневному – увеличение, причем более значительное, в опытной группе.

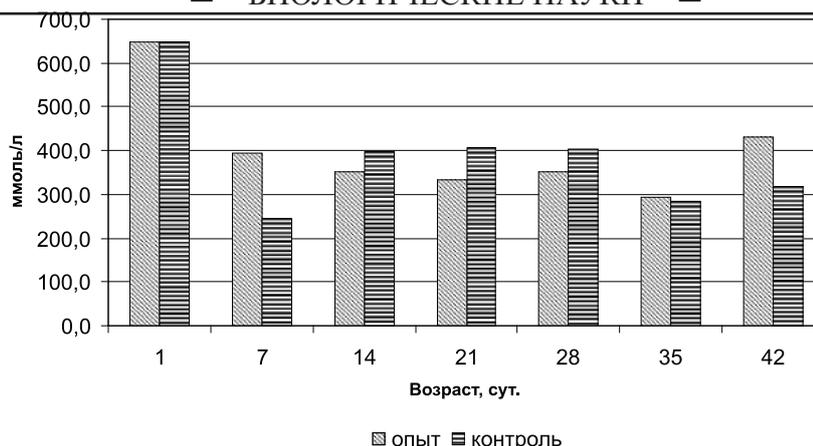


Рис. 2. Возрастные изменения содержания мочевой кислоты в крови цыплят-бройлеров

Креатинин – является конечным продуктом распада креатина, который играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и других тканей.

Проведенная оценка уровня креатинина показала, что в крови цыплят контрольной группы концентрация его к семисуточному возрасту составляла 129,34 мкмоль/л, тогда как в крови цыплят опытной группы этот показатель был на 41,95% выше (рис. 3).

В последующих возрастных группах концентрация креатинина колебалась в крови бройлеров контрольной группы в пределах от 43,25 до 59,0 мкмоль/л, а у птицы, получавшей арабиногалактан – от 36,05 до 61,50 мкмоль/л. Следует отметить, что у представителей опытной группы, начиная с 28-суточного возраста, исследуемый показатель был на 11,86–26,72% ниже, чем у аналогов контрольной группы.

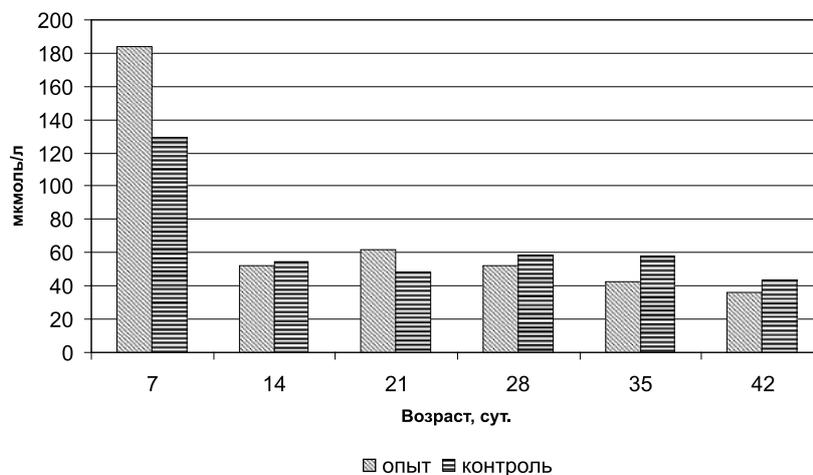


Рис. 3. Возрастная динамика концентрации креатинина в крови цыплят-бройлеров

Концентрация общего билирубина в сыворотке крови бройлеров контрольной группы колеблется с возрастом в пределах от 1,60 до 4,20 мкмоль/л (таблица), максимальная концентрация его наблюдается в 28-суточном возрасте. У цыплят опытной группы исследуемый показатель варьируется в более широких пределах. В период с 14 до 21 суток концентрация общего билирубина находилась на максимальном уровне для этой группы и превосходила контрольные значения почти в три раза. Вместе с тем в последующих возрастных группах в

сыворотке крови цыплят, получавших арабиногалактан, отмечалась тенденция к снижению содержания общего билирубина. В результате в течение последних трёх недель опытного периода исследуемый показатель в опытной группе уступал таковому контрольной группе 5,95-51,43%.

Оценка активности трансаминаз в сыворотке крови экспериментальной птицы показала, что в первые дни жизни обе группы цыплят имели высокие значения АлАТ (рис. 4). До трёх-четырёхнедельного возраста происходило снижение активности этого фер-

мента, после чего следовало увеличение. В возрастных группах 28 и 35 суток активность аланинаминотрансферазы у бройлеров опытной группы меньше таковой птицы контрольной группы на 57,94–65,51%. Вместе с этим к 42-суточному возрасту исследуемый показатель в крови бройлеров, получавших арабиногалактан, превосходил контрольные значения на 41,01%.

Возрастная динамика концентрации общего билирубина в крови цыплят-бройлеров, мкмоль/л

Возраст, сут.	Группа цыплят-бройлеров	
	контрольная	опытная
7	2,42 ± 0,060	2,89 ± 0,070
14	1,60 ± 0,800	6,15 ± 1,350
21	1,70 ± 0,200	6,70 ± 2,400
28	4,20 ± 0,400	3,95 ± 1,250
35	3,50 ± 1,100	1,70 ± 0,100
42	3,40 ± 0,500	1,80 ± 0,300

Активность АсАТ у цыплят суточного возраста находилась на уровне 73,07 ЕД/л. У птицы контрольной группы исследуемый показатель колебался в зависимости от возраста в пределах от 55,85 до 78,85 ЕД/л. Наименьшая активность аспаратаминотрансферазы у цыплят контрольной группы отмечена в возрасте 21-суток, после чего исследуемый показатель увеличивался вплоть до 42-дневного возраста. В крови цыплят опытной группы, как и в случае с АлАТ, минимальная активность АсАТ отмечена в возрасте четырёх недель, после чего происходит увеличение этого показателя. Отметим, что уже с 14-суточного возраста и до конца исследованного периода активность АсАТ в крови бройлеров, получавших препарат, уступала контрольным значениям 11,76–45,15%. Поскольку этот фермент в преобладающем количестве синтезируется в клетках печени, можно предполагать о меньшем клеточном повреждении в этом органе у птицы, получающей арабиногалактан.

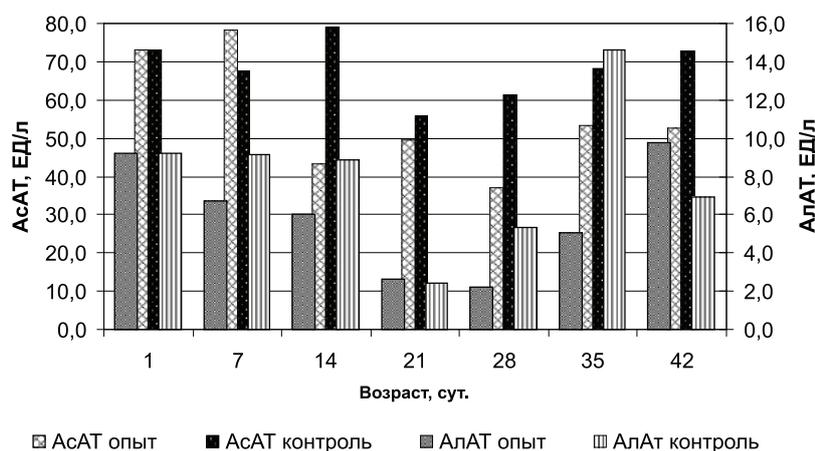


Рис. 4. Возрастная динамика активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови цыплят-бройлеров

γ -Глутамилтрансфераза (гаммаглутамилтранспептидаза, ГГТ) – фермент, катализирующий перенос γ -глутамила на аминокислоту или пептид, или на другую молекулу. При участии ГГТ происходит транспорт аминокислот через клеточную мембрану. Биологическая роль фермента также связана с регуляцией уровня глутатиона в тканях. Наиболее частая причина повышения активности ГГТ в плазме (сыворотке) крови – патология печени. Определение ГГТ является чувствительным тестом для определения гепатотоксичности веществ.

Результаты наших исследований показали, что активность ГГТ у птицы контрольной

группы колебалась в зависимости от возраста в пределах от 176,10 до 665,95 нмоль/(с·л). Причём минимальная величина исследованного показателя отмечалась в возрасте 28 суток, после чего отмечался рост активности фермента в сыворотке крови. У бройлеров опытной группы активность ГГТ в сыворотке крови в различных возрастах составляла 244,15–427,70 нмоль/(с·л). В отличие от показателей контрольной группы, у птицы, получавшей арабиногалактан, активность γ -глутамилтрансферазы в период с 14 до 28 суток увеличивалась, достигнув 424,50 нмоль/(с·л), после чего находилась примерно на таком же уровне вплоть до убоя. В результате исследуемый показатель

у бройлеров опытной группы в 42-суточном возрасте уступал контрольным значениям 30,73 %.

Таким образом, применение арабиногалактана способствует снижению концентрации мочевины, мочевой кислоты и креатинина в крови. На первых этапах откорма использование арабиногалактана повышает содержание билирубина и снижает активность трансаминаз.

Список литературы.

1. Вишняков А.И. Последствия антропогенного влияния на состав крови цыплят-бройлеров / А.И. Вишняков, А.А. Торшков // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2009. – Т. 4, №24-1. – С. 166–167.
2. Гемипеллозы / М.С. Дудкин, В.С. Громов, Н.А. Ведерников, Р.Г. Каткевич, Н.К. Черно. – Рига: Зинатне, – 1991. – 488 с.
3. К оценке фармакологических свойств арабиногалактана / В.К. Колхир, Н.А. Тюкавкина, А.И. Багинская, М.Ф. Минеева, И.А. Руленко, П.Б. Стрелкова, Т.Е. Лескова, Ю.А. Колесник, Т.Н. Фатеева // Тез докл. III Росс нац. конгресса «Человек и лекарство». – М., 1996. – С. 27.
4. Антиоксидантная активность арабиногалактана лиственницы сибирской при интоксикации фенилгидразином и этиленгликолем / С.А. Медведева, Л.О. Гуцол, Г.П. Александрова, Л.С. Васильева, Т.Д. Четверикова // Новые достижения в химии и химической технологии растительного

сырья: материалы III Всеросс. конф. – Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, – 2007. – Кн. 2. – 404 с.

5. Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность // Биоорганическая химия. – 1998. – Т. 24, № 7. – С. 483–501.

6. Торшков А.А. Применение арабиногалактана при выращивании цыплят-бройлеров / А.А. Торшков, Ю.П. Фомичёв // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2010. – Т. 1, № 25–1. – С. 172–175.

7. Кормление сельскохозяйственной птицы / В.И. Фининин, И.А. Егоров, Т.М. Околелова, Ш.А. Имангулов // Сергиев Посад: ВНИТИП, 2004. – 375 с.

8. Groman E.V. Arabinogalactan for hepatic drug delivery / E.V.Groman, P.M. Enriquez, Jung Chu, L. Josephson // Bioconjugate Chem. – 1994. – №5. – P. 547–556.

9. Pharmacokinetics and biodisposition of fluorescent-labeled arabinogalactan in rats / Y. Kaneo, T. Ueno, H. Twase, Y. Yamaguchi, T. Uemura // Int. J. Pharm. – 2000. – Vol. 201,– №1. – P. 59–69.

Рецензенты:

Лебедев С.В., д.б.н., зав. лабораторией института биоэлементологии ГОУ «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург;

Мирошников С.А., д.б.н., профессор, директор Всероссийского НИИ мясного скотоводства РАСХН, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 07.06.2011.

УДК 616.24:613.6.027

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ХРОНИЧЕСКАЯ
ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ: МЕТА-АНАЛИЗ****Мазитова Н.Н.***ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Минздрава России», Казань, e-mail: mazitova_nailya@mail.ru*

Проведен мета-анализ публикаций 2000–2010 гг., посвященных изучению влияния профессиональных факторов на развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Средняя величина добавочной доли популяционного риска (PAR%) развития ХОБЛ от профессиональных факторов составила 15% при среднем значении отношений шансов, составившем 1,59 (95%-й доверительный интервал 1,48–1,72). Таким образом, популяционные исследования последнего десятилетия полностью соответствуют результатам предшествующих работ, в которых было впервые подтверждено наличие причинно-следственной связи между профессиональными факторами и ХОБЛ. Некоторая противоречивость результатов проанализированных работ свидетельствует о необходимости дальнейшего проведения исследований распространенности профессиональной ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, распространенность, профессиональные факторы

**OCCUPATIONAL FACTORS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE: A META-ANALYSIS****Mazitova N.N.***Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: mazitova_nailya@mail.ru*

A meta-analysis of publications 2000-2010 that investigated the effect of occupational exposures on the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was made. The average value of population attributable risk (PAR%) of occupational COPD in analyzed studies was 15% with an average of odds ratios OR = 1,59 (95% confidence interval 1,48–1,72). Thus, population studies of the last decade fully consistent with the results of previous investigations in which it was first confirmed the existence of a relationship between occupational exposures and COPD. Some contradictions of results of reviewed papers demonstrate the need for further researches of prevalence of occupational COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, prevalence, occupational factors

В течение последних нескольких десятилетий во всем мире самыми распространенными профессиональными болезнями органов дыхания становятся бронхообструктивные заболевания, поскольку вследствие мероприятий по улучшению условий труда существенно снизилась частота пневмокониозов [1]. Одновременно одной из глобальных проблем современного здравоохранения стала хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), представления о степени важности отдельных этиологических факторов которой в последнее время претерпели существенные изменения. Так, к 2006 г. было признано, что двумя основными факторами риска этого заболевания являются табакокурение и профессиональные вредности [9].

Начиная с середины 70-х гг. XX-го века многими эпидемиологическими исследованиями показан существенный вклад профессиональных факторов в развитие ХОБЛ, проведены когортные и популяционные исследования, которые затем обобщены в систематические обзоры [2, 26]. В настоящее время существование ХОБЛ профессиональной этиологии признано мировым научным сообществом. С 2002 г. ХОБЛ внесена в Список профессиональных заболе-

ваний, рекомендованный для стран-членов Международной организации труда [12]. Тем не менее ХОБЛ по-прежнему остается одной из недооцениваемых причин заболеваемости и смертности взрослого населения, а количество эпидемиологических исследований данного заболевания значительно меньше, чем число исследований других распространенных болезней человека. Так, до 2001 г. проведено 32 популяционных исследования распространенности ХОБЛ, по сравнению с сотнями работ, посвященных эпидемиологии бронхиальной астмы, и тысячами, связанными со злокачественными новообразованиями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [6]. При этом еще меньшее их число посвящено специфической цели определения вклада профессиональных факторов в развитие ХОБЛ у трудоспособного населения. В опубликованных работах нет единства методов и употребляемой терминологии. В небольшом количестве исследований приведены данные о добавочной доле популяционного риска от профессиональных факторов (population attributable risk, PAR, %). В большинстве работ сообщается об отношении шансов (odds ratio, OR) или относительном риске (relative risk, RR) развития симпто-

мов. Однако эти эпидемиологические показатели лишь сравнивают экспонированные и неэкспонированные группы, тогда как добавочная (привносимая) доля популяционного риска (PAR%) учитывает как сравнительный риск, так и частоту явления в популяции.

Целью настоящего исследования явился аналитический обзор появившихся в течение последних 10 лет среди зарубежных исследований новых доказательств влияния профессиональных факторов на развитие бронхообструктивных заболеваний и количественной оценки их вклада.

Критерии включения исследований в обзор. Были включены все популяционные исследования, проведенные после 2000 г., посвященные анализу распространенности ХОБЛ среди работников, занятых во вредных условиях труда, и основанные на результатах клинического обследования и спирометрии. Не включались в обзор когортные исследования вследствие возможностей появления систематических ошибок и искажения результатов из-за некорректного формирования когорт. Кроме того, исключались при анализе информации те популяционные исследования, в которых отсутствовало четкое описание методов исследования и не проводились расчеты отношений шансов и/или добавочной доли популяционного риска.

Методы подготовки обзора

Поиск и обобщение информации проводились по следующим ключевым словам: «ХОБЛ, профессиональный бронхит, распространенность, эпидемиология, профессиональные факторы» («COPD, occupational bronchitis, incidence, epidemiology, occupational factors») в базе данных Medline через интерфейс системы PubMed NLM (www.pubmed.com), англоязычные медицинские журналы и библиографические ссылки в статьях. Найденные по ключевым словам названия статей просматривали и, если название соответствовало выбранной тематике, анализировали рефераты. Если на основании реферата исследование соответствовало (или было неясно, соответствует ли) критериям выбора, искали и анализировали полный текст статьи и библиографические списки найденных статей. При проведении мета-анализа использовали статистическую систему R (R Development Core Team, 2008) [22], для построения форест-плота использовали указанные авторами статей значения отношений шансов и доверительных интервалов. Неоднородность результатов оценивали по значению показателя χ^2 .

Результаты

Всего по указанным ключевым словам было найдено 459 статей. Заявленным выше требованиям удовлетворяли 106, в т.ч. 40 поперечных, 21 продольное исследование, 5 мета-анализов и 22 систематических обзора, выполненных другими авторами. Исследования, выполненные до 2000 г. (288 работ), в обзор не включали, т.к. они были рассмотрены подробно в предыдущих обзорах других авторов и в ставшем классическим обзоре Американского Торакального Общества (ATS), опубликованном в 2002 году и объединившем результаты 20 важнейших исследований. Это, как известно, позволило рассчитать добавочную долю популяционного риска (PAR%) для хронической бронхообструктивной патологии, вызванной профессиональными факторами, которая составила 15–18%.

Для настоящего систематического обзора, в соответствии с упомянутыми критериями включения, было отобрано 21 популяционное исследование, посвященное роли профессиональных факторов в развитии ХОБЛ и хронического бронхита (ХБ), выполненное в период с 2000 по 2010 г. В ходе проведения анализа исключены три исследования [10, 16, 25], в которых диагноз ХОБЛ учитывался авторами по результатам ответов респондентов без проведения спирометрии. В оставшихся 19 исследованиях приняли участие 414183 человека, в т.ч. без учета исследования Bergdahl I.A. et al. [3], посвященного исследованию причин смертности строительных рабочих, – 96554 человека (таблица).

В 7 исследованиях отношения шансов развития ХБ или ХОБЛ и величины добавочного популяционного риска от воздействия профессиональных факторов не были рассчитаны для популяции в целом, что не позволило включить их результаты в мета-анализ. Авторами данных работ вероятности развития ХОБЛ и значения PAR% были рассчитаны отдельно для некурящих и курящих [3, 18, 28], мужчин и женщин [24], только для мужчин [23], а также отдельно для работающих с различными видами промышленных аэрозолей (ПА) [7, 19]. В указанных работах обращают на себя внимание более высокие шансы развития ХОБЛ от профессиональных факторов у некурящих работников, полученные I.A. Bergdahl [3] при анализе причин смертности крупной когорты строительных рабочих. Аналогичные результаты были получены также E. Hnizdo при исследовании заболеваемости участников Third National Health and Nutrition Examination Survey [11]. Данный

феномен, вероятно, объясняется наличием у курящих влияния обоих факторов риска, т.е. и курения, и ПА. На фоне этого совокупного воздействия шансы профессиональных факторов относительно уменьшаются, тогда как у некурящих рабочих профессиональные вредности являются единственными экзогенными факторами риска ХОБЛ. При этом de Meer G. et al. показано взаимное

потенцирование влияния курения и профессиональных факторов: рассчитанные отношения шансов развития ХОБЛ от совместного влияния курения и профессиональных факторов превышают изолированное воздействие ПА почти в 2 раза [7]. Результаты, полученные Blanc P.D. et al., показывают еще большее увеличение вероятности развития ХОБЛ – примерно в 7 раз [5].

Общая характеристика исследований, включенных в обзор

Автор, год публикации, ссылка	Анализируемые параметры	n	OR (95% ДИ)	PAR %
Montn�mery P. et al., 2001 [21]	ХБ	12071	1,4 (1,1–1,7)	11
Zock J.P. et al., 2001 [28]	ХБ: Некурящие рабочие	5249	1,3 (0,8–2,3)	12
de Meer G. et al., 2004 [7]	ХБ: Минеральная пыль Органическая пыль Раздражающие в-ва	1906	2,2 (1,2–4,2) 0,9 (0,6–1,4) 0,7 (0,4–1,3)	25
Ja�n A. et al., 2006 [13]	ХБ ХОБЛ	576 497	2,0 (1,1–3,7) 1,2 (0,7–2,2)	34 9
Suadicani P. et al., 2001 [23]	ХБ: Мужчины	6718	1,5 (1,1–2,0)	4
Lange P. et al., 2003 [15]	ХБ	3736	2,2 (1,7–2,7)	16
Sunyer J. et al., 2005 [24]	ХБ: Мужчины Женщины ХОБЛ: Мужчины Женщины	3951 4312 3202 3279	1,7 (1,2–2,5) 1,1 (0,4–2,1) 1,01 (0,3–4,1) 1,1 (0,2–8,8)	15 0 0 1
Mak G.K. et al., 2001 [18]	ХОБЛ: Некурящие рабочие	517	1,8 (1,1–2,9)	29,6
Hnizdo E. et al., 2002 [11]	ХОБЛ: Некурящие рабочие	9823	1,5 (1,1–2,0) 1,9 (0,9–4,1)	15 31
Matheson M.C. et al., 2005 [19]	ХОБЛ: Органическая пыль Минеральная пыль Газы/Пары	729 814 550	2,7 (1,4–5,2) 1,1 (0,6–2,3) 1,6 (0,8–3,2)	37 8 27
Lindberg A. et al., 2005 [17]	ХОБЛ	1109	1,8 (0,8–4,0)	15
Bergdahl I A. et al., 2004 [3]	ХОБЛ (смертность): Курящие рабочие Некурящие рабочие	317629	1,1 (1,0–1,2) 2,3 (1,1–4,9)	11 53
Blanc P.D. et al., 2009 [4]	ХОБЛ	1942	2,5 (1,9–3,4)	32
Blanc P.D. et al., 2009 [5]	ХОБЛ: Пыль Пыль+курение	1504	2,11 (1,6–2,8) 14,1 (9,3–21,2)	31
Eduard W. et al., 2009 [8]	ХОБЛ	4735	1,9 (1,4–2,6)	-
Melville A.M. et al., 2010 [20]	ХОБЛ	845	3,0 (1,3–6,9)	-
Lamprecht B. et al., 2007 [14]	ХОБЛ	2200	1,5 (1,1–2)	7,7
Zhong N. et al., 2007 [27]	ХОБЛ	20245	1,2 (1,04–1,39)	-

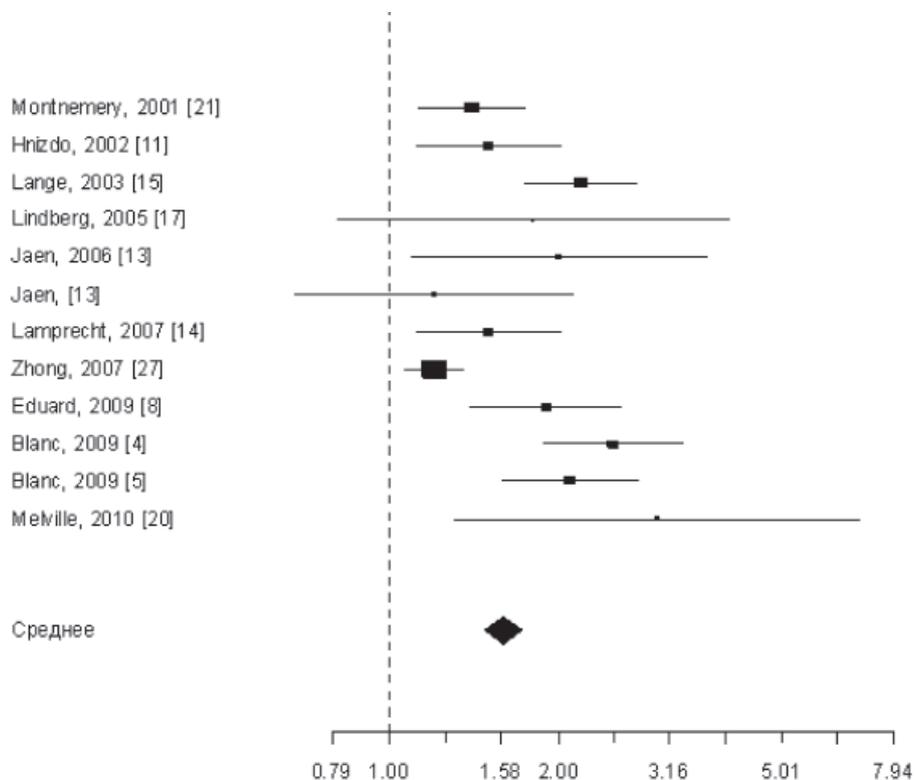
В двух исследованиях [7, 19], в которых были рассчитаны отношения шансов отдельно по видам ПА, получены противоречивые результаты. Так, de Meer G. et al. [7] показано наличие реального риска развития ХОБЛ только от минеральной пыли, но не от органической и веществ раздражающего действия. В то же время Matheson M.C. et al. [19]

показали высокий риск развития ХОБЛ именно от органической пыли.

В трех исследованиях [13, 15, 21] проведено изучение распространенности ХБ. При этом авторами определялась распространенность бронхиальной обструкции у работающих в контакте с ПА, поэтому данные работы были включены в мета-анализ. Значения

среднепуляционных отношений шансов для развития ХОБЛ от воздействия профессиональных факторов были рассчитаны в 9 исследованиях [4, 5, 8, 11, 13, 14, 17, 20, 27]. Таким образом, количество публикаций,

отобранных для процедуры мета-анализа, составило 11 (рисунок), поскольку в работе А. Jaen с соавторами [13] обсуждалась вероятность развития обеих форм патологии бронхиального дерева – ХБ и ХОБЛ.



Отношения шансов развития ХОБЛ от воздействия профессиональных факторов, полученные в популяционных исследованиях

Среднее значение добавочной доли популяционного риска в указанных исследованиях составило 15%, что совпадает с наиболее цитируемым классическим значением, рассчитанным в 2003 г. в обзоре ATS [1]. При этом авторами трех исследований [8, 20, 27], включенных в настоящий мета-анализ, значение PAR% не рассчитывалось.

Отношения шансов развития ХБ и ХОБЛ от действия профессиональных факторов в популяциях колебались от 1,2 [13, 27] до 3,0 [20] при среднем значении, составившем 1,59 (95%-й доверительный интервал 1,48–1,72). Таким образом, в 11 выборках, включенных в мета-анализ, воздействие профессиональных факторов риска приводило к увеличению шансов развития ХОБЛ в среднем более чем в полтора раза (см. рисунок). При этом следует отметить, что результаты исследований в значительной степени неоднородны, о чем свидетельствует высокое значение χ^2 однородности для совокупности значений, равное 48,47 ($p = 0,00000117$).

Обсуждение и выводы. Таким образом, популяционные исследования последнего десятилетия, посвященные исследованию связи между профессиональными факторами риска и развитием ХОБЛ, полностью соответствуют результатам предшествующих работ, в которых было впервые подтверждено наличие причинно-следственной связи между профессиональными факторами и ХОБЛ. Добавочная доля популяционного риска развития ХОБЛ, обусловленная профессиональными факторами, по-прежнему оценивается не менее, чем в 15%. Значения вероятности развития ХОБЛ от воздействия профессиональных факторов превышают аналогичные значения для популяции либо групп сравнения в 1,2–3 раза при среднем значении отношений шансов, равном 1,59.

Противоречивость некоторых результатов проанализированных работ свидетельствует о необходимости дальнейшего проведения как популяционных исследований распространенности ХОБЛ, так и частоты ее встречаемости у работников, занятых в различных вредных условиях труда. Оста-

ется также актуальной задача по уточнению силы влияния различных видов промышленных аэрозолей на формирование ХОБЛ. Также необходимы новые оценки взаимного влияния курения и профессиональных факторов на систему органов дыхания работающих. Проведение таких исследований может способствовать лучшей организации профилактических стратегий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от ХОБЛ [1]. Заведомая предотвратимость профессиональных заболеваний при эффективном проведении профилактических мероприятий может оказать существенное воздействие на состояние здоровья трудоспособного населения и продление трудового долголетия.

Список литературы

- American Thoracic Society Documents: American thoracic society statement: occupational contribution to the burden of airway disease // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2003. – №167. – P. 787–797.
- Becklake M. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease // *Am Rev Respir Dis.* – 1989. – №140, Suppl. 3. – P. 85–91.
- Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust / I.A. Bergdahl et al. // *Eur Respir J.* – 2004. – №23. – P. 402–406.
- Blanc P.D. et al. Further exploration of the links between occupational exposure and chronic obstructive pulmonary disease // *J Occup Environ Med.* – 2009. – №51(7). – P. 804–810.
- Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited / P.D. Blanc et al. // *Thorax.* – 2009. – №64(1). – P. 6–12.
- Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K.R. Chapman et al. // *Eur Respir J.* – 2006. – №27. – P. 188–207.
- Interaction of atopy and smoking on respiratory effects of occupational dust exposure: a general population-based study / G. de Meer et al. // *Environ Health.* – 2004. – №3. – P. 6.
- Chronic bronchitis, COPD, and lung function in farmers: the role of biological agents / W. Eduard et al. // *Chest.* – 2009. – №136(3). – P. 716–725.
- Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated December 2009) [Electronic resource]. – Medical Communication Recourses, Ink. – 2009. URL: <http://www.goldcopd.com>.
- Hedlund U., Jarvholm D., Lundback B. Persistence of respiratory symptoms in ex-underground iron ore miners // *Occ Med.* – 2006. – №56. – P. 380–385.
- Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E. Hnizdo et al. // *Am J Epidemiol.* – 2002. – №156. – P. 738–746.
- International Labour Conference. Recommendation 194. Recommendation concerning the List of Occupational Diseases and the recording and notification of occupational accidents and diseases, adopted by the Conference at its Ninetieth Session, Geneva, 20 June 2002 [Electronic resource]. – Geneva. – 2002. – URL: <http://www.ilo.org/ilolex/cgi-lex/convde.pl?R194>.
- Occupation, smoking, and chronic obstructive respiratory disorders: a cross sectional study in an industrial area of Catalonia, Spain / A. Jaén et al. // *Environ Health.* – 2006. – №5. – P. 2.
- Lamprecht B. et al. Farming and the prevalence of non-reversible airways obstruction: results from a population-based study / B. Lamprecht et al. // *Am J Ind Med.* – 2007. – №50. – P. 421–426.
- Chronic bronchitis in an elderly population / P. Lange et al. // *Age Ageing.* – 2003. – №32. – P. 636–642.
- Vapor, dust, and smoke exposure in relation to adult-onset asthma and chronic respiratory symptoms: the Singapore Chinese Health Study / T.D. LeVan et al. // *Am J Epidemiol.* – 2006. – №163. – P. 1118–1128.
- Ten-year incidence of COPD and risk factors for incident disease in a symptomatic cohort / A. Lindberg et al. // *Chest.* – 2005. – №127. – P. 1544–1552.
- Mak G.K., Gould M.K., Kuschner W.G. Occupational inhalant exposure and respiratory disorders among never-smokers referred to a hospital pulmonary function laboratory // *Am J Med Sci.* – 2001. – №322. – P. 121–126.
- Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease / M.C. Matheson et al. // *Thorax.* – 2005. – №60. – P. 645–651.
- COPD prevalence and its association with occupational exposures in a general population / A.M. Melville et al. // *Eur Respir J.* – 2010. – Jan 28. [Epub ahead of print]. URL: [<http://erj.ersjournals.com/content/early/2010>].
- Prevalence of obstructive lung disease and respiratory symptoms in relation to living environmental and socioeconomic group / P. Montnémery et al. // *Respir Med.* – 2001. – №95. – P. 744–752.
- R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. – 2008.
- Exposure to cold and draught, alcohol consumption, and the NS-phenotype are associated with chronic bronchitis: an epidemiological investigation of 3387 men aged 53–75 years: the Copenhagen Male Study / P. Suadicani et al. // *Occup Environ Med.* – 2001. – №58. – P. 160–164.
- Lung function decline, chronic bronchitis, and occupational exposures in young adults / J. Sunyer et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – №172. – P. 1139–1145.
- The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease / L. Trupin et al. // *Eur Respir J.* – 2003. – №22. – P. 1–9.
- Viegi G., Di Pede C. Chronic obstructive lung diseases and occupational exposure // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2002. – №2. – P. 115–121.
- Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey / N. Zhong et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – №176. – P. 753–760.
- Occupation, chronic bronchitis, and lung function in young adults / J.P. Zock et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – №163. – P. 1572–1577.

Рецензенты:

Зиатдинов В.Б., д.м.н., и.о. главного врача Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», г. Казань;

Фролова О.А., д.м.н., профессор кафедры общей гигиены, ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Казань.

Работа поступила в редакцию 07.06.2011.

УДК 633.34:615.9:591.16

ИЗОФЛАВОНОИДЫ СОИ КАК КСЕНОЭСТРОГЕНЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА**Шепельская Н.Р., Проданчук Н.Г.***Институт экологии и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев,
e-mail: shep@medved.kiev.ua*

Представлен обзор данных литературы, посвященной проблеме антиандрогенного действия и репродуктивной токсичности содержащихся в соевых бобах основных изофлавоноидов. Рассматриваются некоторые стороны механизма их токсического действия.

Ключевые слова: соя, изофлавоноиды, антиандрогенный эффект, репродуктивная токсичность

SOYBEAN ISOFLAVONES AS HUMAN XENOESTROGENS**Shepelskaya N.R., Prodanchuk N.G.***Medved's Institute of Ecohygiene and Toxicology, Kiev, e-mail: shep@medved.kiev.ua*

The review of literature concerning antiandrogenic action of soy isoflavones is presented. Some sides of mechanism of its toxic action are examined.

Keywords: soybean, isoflavones, antiandrogenic effect, reproductive toxicity

Представленные в данной статье материалы явились результатом экспертно-аналитических исследований токсикологического массива данных, касающихся токсического действия нативной сои и продуктов ее переработки на репродуктивную систему человека и животных. Проведение такого исследования было продиктовано необходимостью решения научно-практического вопроса о возможности регистрации в Украине генетически модифицированной Roundup Ready® сои 40-3-2, производства фирмы Монсанто.

В настоящее время, особенно в последние 10 лет, в мире происходит соевый бум. Производство соевых бобов и объемы их переработки растут в геометрической прогрессии, бурно развиваются биотехнологии [1-2]. Столь большой интерес к данной культуре обусловлен в первую очередь уникальностью химического состава семян сои, содержащих в своем составе пищевые белки, а также доступностью и относительной дешевизной сырья [6]. Соевые белки обладают рядом функциональных характеристик, обеспечивающих хорошие потребительские свойства продукции. В Украине в связи с упадком животноводства также возрос интерес к растительным белкам и в частности к сое, которая по содержанию протеина значительно превосходит все другие бобовые культуры [7, 5, 3].

Однако, наряду с довольно агрессивной рекламой полезных свойств продуктов переработки сои, в мире все больше накапливается фактов, свидетельствующих о токсических свойствах соевых бобов для организма человека. Одним из нежелательных последствий воздействия компонентов соевых белков является репродуктивная токсичность.

Данный эффект обусловлен содержанием в белках сои изофлавоноидов, стероидных эстрогеноподобных соединений, так называемых фитоэстрогенов, обладающих биологической активностью, подобной женскому половому гормону эстрогену, и оказывающих фитоэстрогенное воздействие на млекопитающих. Фитоэстрогены содержатся во всех продуктах переработки сои – соевых концентратах, изолятах, соевой муке, а также соевых продуктах, произведенных на их основе, как например, в тофу, соевом молоке, сыре, соевых мясных суррогатах, детском питании, и так далее. Наиболее значимые, основные изофлавоноиды сои, генистеин, даидзеин и глицитин, существуют в формах как глюкозидных конъюгатов, содержащих молекулу глюкозы (глюкозиды генистин, даидзин, глицитин), так и в виде свободных от глюкозы молекул (агликоны). Эстрогенной активностью обладают именно агликоны [8, 17, 38]. Глюкозидные формы изофлавоноидов трансформируются в свободные молекулы в процессе ферментативной переработки нативной сои [39, 31, 45]. Общее содержание изофлавоноидов в необработанных зрелых бобах сои могут варьироваться в весьма значительных пределах – от 18 до 562 мг/100 г [25], в среднем эта величина составляет 149 мг/100 г [10]. Основными факторами, влияющими на изменчивость количественного содержания изофлавоноидов, служат различия в культивации и степени урожайности культуры. При этом различные сорта сои по содержанию изофлавоноидов могут отличаться в 2–3 раза при одинаковых условиях выращивания [40]. Комплекс других факторов, влияющих на уровень содержания изофлавоноидов в бобах сои, включает такие, как географические осо-

бенности региона возделывания, дата посева, температура воздуха, и даже уровень углекислого газа [40, 35]. По данным Министерства сельского хозяйства США (USDA – US Department of Agriculture), содержание изофлавоноидов в продуктах переработки сои могут составлять от 14 мг/100 г (в соевых соусах) до 178 мг/100 г (в соевой муке), в соевом йогурте среднее общее количество изофлавоноидов составляет 33 мг/100 г, в соевом беконе – 118 мг/100 г, в соевом сыре – 18 мг/100 г, в тофу – 23 мг/100 г [10], в некоторых образцах детского питания для грудных детей – содержание изофлавоноидов достигает 34,6 мг/100 г [16].

Совершенно очевидно, что избыточное поступление с пищей изофлавоноидов может приводить к нарушению баланса половых гормонов у человека и оказывать вредное воздействие на функцию воспроизведения и развитие потомства. В настоящем сообщении будут рассмотрены вопросы вредного воздействия изофлавоноидов сои на репродуктивную систему мужского организма.

Влияние фитоэстрогенов, сои и соевых изофлавоноидов на репродуктивную функцию и процессы развития млекопитающих привлекли внимание исследователей уже давно. Более полувека тому назад была обнаружена отчетливая связь между значительным снижением количества сперматозоидов у травоядных животных и птиц и употреблением ими в пищу растений, богатых фитоэстрогенами [13, 14, 20, 37]. За прошедшие десятилетия проведено большое количество исследований, свидетельствующих о репродуктивной токсичности фитоэстрогенов сои. Так, еще в 1956 году была опубликована работа Matrone G. и соавт. [24], в которой было показано, что генистин, выделенный из соевой муки и потребляемый с кормом самцами мышей в дозах 9–18–36–72 мг/день в течение 6 недель, вызывает повышенную смертность, выраженное снижение массы тела животных, значительное снижение массы семенников и угнетение сперматогенеза. Введение в этом же эксперименте самцам мышей других групп эквивалентных по эстрогенной активности доз диэтилstilбестрола (9 мг генистина = 0,04 мкг диэтилstilбестрола) вызвало значительно меньшие изменения изучавшихся показателей. По заключению авторов, «Сравнение полученных результатов... свидетельствует о том, что физиологическое действие генистина отличается от такового диэтилstilбестрола», что, в конечном итоге, заставило авторов предположить, что обнаруженные токсические «эффекты связаны преимущественно не с эстрогенной активностью генистина». Данное пред-

положение было в дальнейшем подтверждено многочисленными исследованиями, которые показали, что, помимо эстрогенной активности, генистеин и другие изофлавоноиды обладают также способностью ингибировать ароматазу, тирозинкиназу и топоизомеразу, нарушая, таким образом, контроль за развитием клеточных циклов, в том числе и в процессе сперматогенеза [12, 22, 29, 30]. В работе Nicklas R.B. и соавт. было установлено, что гинестеин, будучи ингибитором протеинкиназ, нарушает процессы разделения хромосом в сперматоцитах на стадии мейоза [26]. Исследования, проведенные Magee A.C. [23] в эксперименте на самцах крыс, также показали, что скормливание генистина и генистеина с кормом в концентрациях 0,5% приводит к значительному снижению прироста массы тела и снижению массы почек и селезенки экспериментальных животных. В работе Cassanova N. [11] проводилось сравнительное изучение воздействия на самцов крыс в неонатальном периоде «слабых» ксеноэстрогенов и их влияние на сперматогенез в пубертатном периоде, размер testis и плодовитость в зрелом возрасте. Было установлено, что генистеин статистически достоверно снижает максимальный уровень сперматогенеза в пубертатном периоде онтогенеза и приводит к уменьшению размера семенников. По заключению автора, «наличие сои или генистеина в рационе приводит к достоверным, возникающим в короткие сроки (пубертальный сперматогенез) и отдаленным (масса тела, размер семенников, уровень фолликулостимулирующего гормона) эффектам у самцов».

Наряду с негативным влиянием изофлавоноидов на сперматогенез обнаружено также их повреждающее воздействие на механизмы контроля нормального развития и роста простаты [32]. По мнению ряда авторов, фитоэстрогены играют роль предрасполагающего фактора в развитии заболеваний простаты. Воздействуя в период развития ткани железы (критический период), они могут инициировать изменения клеток простаты, которые в дальнейшем будут «эстроген-чувствительными» и с большей готовностью будут реагировать на воздействие эстрогенов, чем на нормальные контролирующие механизмы роста простаты, что, в конечном итоге, будет провоцировать развитие гиперплазии или неоплазии. Известно также, что изофлавоноиды даидзеин и генистеин избирательно ингибируют гамма-изоферменты млекопитающих, в частности алкогольдегидрогеназу (АДГ) и 3{бета}-гидроксистероид дегидрогеназу, участвующие в метаболизме 3{бета}-

гидроксистероида. Таким образом, изофлавоноиды могут проявлять биологический эффект, модулируя активность ферментов, участвующих в метаболизме стероидных гормонов, в первую очередь тестостерона [19, 33]. В последнее время возникло несколько теорий, объясняющих механизм влияния фитоэстрогенов на уровень половых гормонов. Так, предполагается, что изофлавоноиды могут изменять уровень циркуляции эстрогена и тестостерона, воздействуя на глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), особый белок плазмы крови, участвующий в связывании и транспорте половых гормонов и ограничивающий свободную концентрацию гормонов, доступных для захватывания клетками и выполнения биологического эффекта [41]. В соответствии с одной из теорий, изофлавоноиды могут ингибировать связывание эстрогенов или андрогенов с ГСПГ, увеличивая таким образом уровень свободно циркулирующих гормонов. По другой теории изофлавоноиды могут увеличивать синтез ГСПГ, что приводит к снижению уровня свободно циркулирующих гормонов [27]. Результаты исследований, посвященных связыванию фитоэстрогенов с ГСПГ, также носят противоречивый характер. Исследования *in vitro* демонстрируют, что генистеин в концентрации $\geq 5 \mu\text{M}$ ($< 135 \mu\text{g/l}$) увеличивает синтез ГСПГ. В то же время результаты воздействия изофлавоноидов на синтез ГСПГ, полученные в различных исследованиях на людях, получавших фитоэстрогены, не всегда совпадают с результатами исследований *in vitro*. Valk и соавт. [9], проанализировавшие данные 5 исследований по измерению у здоровых мужчин уровня тестостерона после потребления соевого белка, отмечают противоречивость полученных результатов. В результате было сделано заключение о недостаточности качественных и адекватных исследованиях.

Однако, несмотря на неоднозначность некоторых исследований, имеются сообщения, заслуживающие внимания. Так, Nabito R.S. и соавт. [15] предприняли попытку оценить влияние замены мясного протеина в рационе соевым продуктом тофу на концентрацию в крови тестостерона, дигидротестостерона, андростанедиола глюкоронида, эстрадиола, ГСПГ и индекса свободного андрогена (концентрация общего тестостерона/концентрация ГСПГ $\times 100$). В исследованиях участвовали 22 здоровых взрослых мужчины 35–62 лет. Использовались две изоэнергетические диеты, отличающиеся только источником белка, одна из которых включала ежедневное употребление 150 г постного мяса, а другая – 290 г

тофу. Продолжительность каждой из диет была 4 недели с двухнедельным перерывом между ними. Было зарегистрировано достоверное повышение экскреции с мочой генистеина и даидзеина ($P < 0,001$), увеличение уровня ГСПГ ($P < 0,01$) и снижение соотношения тестостерон/эстрадиол ($P < 0,049$) после употребления соевой диеты. Авторы пришли к заключению, что замена мясного белка на соевый протеин может оказывать слабо выраженный эффект на биологически активные половые гормоны, который повышает риск развития рака простаты. Whitten P.L. и Patisaul H.V. [43] проанализировали данные исследований биологических эффектов и уровней воздействия на людей и на животных с целью идентификации областей изучения, в которых можно провести прямое межвидовое сравнение. Данные *in vivo* показывают, что фитоэстрогены оказывают широкий спектр биологических эффектов в дозах, сопоставимых с «нормальной диетой у человека». Дозы, проявляющие активность у человека (0,4–10 мг/кг массы тела в день), ниже доз, обычно оказывающих эффекты у животных (10–100 мг/кг массы тела в день). Однако результаты оценки биодоступности и пиковых уровней фитоэстрогенов в плазме у грызунов и человека одинаковы. Стероидогенез и гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось представляются важной областью действия фитоэстрогенов. По мнению авторов, схожесть эффективных и неэффективных доз иллюстрирует необходимость дальнейших исследований зависимостей «доза-ответ» и изучения большого количества показателей в процессе оценки действия фитоэстрогенов.

В отличие от результатов наблюдений на людях результаты экспериментальных исследований достаточно однозначны и свидетельствуют об отрицательном влиянии фитоэстрогенов на мужскую репродуктивную систему. Shibayama T. и соавт. [36] исследовали отдаленные эффекты эстрогенного влияния генистеина на репродуктивную систему самцов мышей. Новорожденные самцы мышей линии ICR подвергались воздействию генистеина (10, 100 и 1000 микрограмм на мышь) в течение 5 дней. В качестве позитивного контроля был использован диэтилstilбестрол (0,5–50 микрограмм на мышь). У мышей, получавших генистеин, исследовали массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов, а также уровень экспрессии мессенджер РНК эстрогенного рецептора α (ЭР-альфа) и андрогенного рецептора (АР) в семенниках через 4, 8 и 12 недель после рождения. Результаты исследований показали, что гени-

стеин не оказал вредного эффекта на массу семенников, количество и подвижность сперматозоидов. Однако у мышей, подвергавшихся воздействию генистеина, уровень экспрессии мессенджер РНК ЭР-альфа и АР снижался на 8-й неделе. Это снижение было обнаружено и на 12 неделе у самцов, получавших 10 микрограмм фитоэстрогена. Авторы пришли к заключению, что деструкция экспрессии генов сохраняется в течение длительного времени после введения генистеина, даже при отсутствии явных признаков репродуктивной токсичности, обычно используемых в токсикологических экспериментах. По мнению авторов, неонатальное воздействие «слабого» эстрогенного соединения (генистеина) поражает мужские репродуктивные органы на молекулярном уровне в зрелом возрасте.

В последние годы появились исследования, свидетельствующие о способности фитоэстрогенов оказывать влияние на секс-диморфные участки мозга, ответственные за половую дифференцировку мозга [34, 44]. Lephart E.D. и соавт. [21], использовали в экспериментах на кормящих крысах Long-Evans в лактационном периоде рационы с высоким и низким содержанием даидзеина, генистеина и эквола, выделенных из сои. По достижении половой зрелости крысят у них исследовали ряд показателей. Было обнаружено, что при употреблении кормящими самками рациона, содержащего фитоэстрогены, у потомства (самцов) статистически значимо снижалась масса тела и простаты и значительно изменялась структура секс-диморфных участков мозга.

В США результаты изучения репродуктивной токсичности сои и содержащихся в ней изофлавоноидов давно заинтересовали специалистов Центра по оценке риска для репродуктивной функции человека, NTP Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR), организации, призванной «обеспечивать своевременную, беспристрастную, объективную, научно обоснованную оценку результатов экспериментальных исследований и наблюдений на людях, доказывающих вредные эффекты на развитие и репродукцию различных факторов, воздействующих на человека». В течение последних лет эксперты CERHR проводят большую работу по оценке репродуктивной токсичности сои, продуктов ее переработки и основных изофлавоноидов.

В марте 2008 года в США был опубликован отчет по изучению репродуктивной токсичности генистеина на нескольких поколениях крыс Sprague-Dawley [28]. Исследования были проведены в рамках Национальной Токсикологической Программы США.

Репродуктивная токсичность генистеина изучена в тест-системе 5 поколений животных при скормливание тестируемого соединения с кормом в концентрациях 5,0; 100,0; 500,0 ppm (0,3; 7,0; 35,0 мг/кг массы тела соответственно). Первое и второе поколения крыс (F1, F2) подвергались непрерывному воздействию фитоэстрогена, начиная с момента зачатия и на протяжении всей жизни в пределах эксперимента. Воздействие на третье поколение (F3) осуществлялось только в период эмбриогенеза и грудного вскармливания (крысята получали препарат с молоком самок). И четвертое, и пятое поколения (F4, F5) не подвергались прямому воздействию изофлавоноида для того, чтобы проследить, проявятся ли какие-либо эффекты, ранее наблюдаемые у предыдущих поколений. Основные показатели, регистрируемые у каждого поколения, включали массу тела, развитие репродуктивных органов и количество плодов в помете при каждом спаривании. Остановившись лишь на результатах воздействия на самцов и не касаясь эффектов, полученных у самок, можно отметить следующее. Генистеин оказал отрицательное влияние на самцов во всех испытанных дозах. У крысят самцов F1 поколения в лактационном периоде снижалась масса тела при воздействии всех изучавшихся доз. У всех остальных поколений этот показатель изменялся при воздействии максимальной дозы. При воздействии 500 ppm генистеина статистически достоверное уменьшение аногенитального расстояния (феминизирующий эффект) было обнаружено у самцов F1 поколения. У животных этой группы (500 ppm), подвергавшихся непрерывному воздействию препарата (F1, F2), снижалась плодовитость, что проявилось уменьшением размера пометов F1 и F3 поколений. И хотя в тест-системе нескольких поколений животных вычленили вклад самцов и самок в данный репродуктивный эффект не представляется возможным, нарушение плодовитости самцов является более, чем вероятным. При непрерывном воздействии генистеина (F1, F2) в концентрациях 500 и 100 ppm зафиксировано достоверное увеличение случаев гиперплазии молочных желез и кальцинирования почечных протоков у самцов в возрасте 20 недель. Несколько более слабый эффект на молочную железу был обнаружен также при воздействии 500 ppm генистеина на F0 и F3 поколения самцов. Достоверная задержка сроков полового созревания была обнаружена у самцов F3 поколения в группе животных, получавших максимальную дозу препарата. Особого внимания заслуживает эффект, обнаруженный у животных 5-го по-

коления. При отсутствии прямого воздействия генистеина во всех подопытных группах (5–100–500 ppm) зарегистрировано снижение массы тела у новорожденных крысят F5 генерации. Учитывая тот факт, что снижение массы тела является практически маркером воздействия генистеина в экспериментальных исследованиях, можно сделать заключение, что в данном эксперименте недействующая доза изученного соединения не достигнута.

В заключение следует отметить, что рассматривать репродуктивную токсичность фитоэстрогенов сои необходимо в контексте глобальной проблемы токсического действия ксеноэстрогенов различной природы и наблюдающейся в последние десятилетия феминизации животного мира. Около 20 лет назад сформулировано понятие эндокринных деструкторов, согласно которому это – «агенты, вмешивающиеся в продукцию, хранение, высвобождение, транспорт, связывание, действие или элиминацию природных циркулирующих в крови гормонов, ответственных за поддержание гомеостаза и регуляцию половой дифференциации». В настоящее время считается установленным, что в результате воздействия эндокринных деструкторов ксеноэстрогенов возникают такие нарушения, как уменьшение количества сперматозоидов, снижение фертильности, аномалии развития репродуктивной системы, изменения репродуктивной функции, увеличение случаев рака груди, яичников, шейки матки, простаты и семенников, иммунологические расстройства, неврологические эффекты [18, 42]. Прогрессирующая феминизация животного мира в природных условиях, значительное падение репродуктивной способности, а также рост патологии репродуктивной системы у мужчин за последние 50 лет [4] являются тревожной тенденцией, определяющей вклад в которую вносят и фитоэстрогены сои.

Таким образом, проведенные экспертно-аналитические исследования токсикологической базы данных о токсичности нативной сои показали, что эта культура и продукты ее переработки являются небезопасными для репродуктивного здоровья человека. Учитывая это, а также тот факт, что содержание изофлавоноидов в генетически модифицированной сое повышается по сравнению с таковым в традиционном исходном образце этой культуры, было сделано заключение о необходимости обязательных исследований репродуктивной токсичности генетически модифицированной Roundup Ready® сои 40–3–2 в полном объеме, которые до настоящего времени от-

сутствуют. Только после получения указанных результатов будет решен вопрос о возможности регистрации заявленного ГМО в Украине.

Список литературы

1. Захарченко Н. Боб в помощь. Изделия из сои, настоящее и будущее // Мясной бизнес. – 2005. – № 11 (40). – С. 24–25.
2. Захарченко Н. Фокусировка на сое // Мясной бизнес. – 2005. – № 11 (40). – С. 26–27.
3. Кушнир Ю. Почти мясо // Мясной бизнес. – 2005. – № 11 (40). – С. 44–49.
4. Никитин А.И., Корсак В.С. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система // Проблемы репродукции. – 2002. – №2. – С. 5–15.
5. Осипенко Е. Перспективный боб// Продукты и ингредиенты. – 2007. – № 7 (38). – С. 14–16.
6. Шубина Г. Мировой рынок сои и продуктов переработки// Мясной бизнес. – 2008. – № 7 (69). – С. 32–36.
7. Шубина Г. Рынок сои и продуктов ее переработки в Украине// Мясной бизнес. – 2008. – № 8 (70). – С. 28–30.
8. Allred C. D. Soy processing affects metabolism and disposition of dietary isoflavones in ovariectomized BALB/cmice//Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 2005. – № 53. – P. 8542–8550.
9. Balk E. Effects of Soy on Health Outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 126. (Prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Publication No. 05-E024-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2005.
10. Bhagwat S. A., Haytowitz D.B., Holden J.M. Update of the USDA's database for the isoflavone content in selected foods. American Institute of Cancer Research (AICR). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: Global Perspective: A Launch Conference, November 6–7, 2008, Washington, D.C. – 2008.
11. Cassanova N. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141, №10. – P. 3898–3907.
12. Constantinou A., Huberman E. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action // Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. – 1995. – P. 109–115.
13. Dugoua J.J. Safety and Efficacy of Black Cohosh (*Cimicifuga Racemosa*) During Pregnancy and Lactation // The Canadian Journal of Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 257–261.
14. Farnsworth N.R. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 1975. – № 64. – P. 535–598.
15. Habito R.S. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males // British Journal of Nutrition. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 557–563.
16. Hoey L. Influence of soya-based infant formula consumption on isoflavone and gut microflora metabolite concentrations in urine and on faecal microflora composition and metabolic activity in infants and children // British Journal of Nutrition. – 2004. – № 91. – P. 607–616.
17. Hosoda K. Plasma profiling of intact isoflavone metabolites by high-performance liquid chromatography and mass spectrometric identification of flavone glycosides daidzin and genistin in human plasma after administration of

kinako // Drug Metabolism and Disposition. – 2008. – № 36. – P. 1485–1495.

18. Johnson M.D. Endocrine disruption hypothesis // Сучасні наукові підходи до ресстрації пестицидів. Матеріали науково-практичних семінарів. USAID-USEPA-UNDP Ukraine Pest and Pesticide Management Project. – К.: ЗАТ «ДКТ». – К. – 1998. – С. 116–126.

19. Keung W.M. Dietary estrogenic isoflavones are potent inhibitors of B-hydroxysteroid dehydrogenase of P testosterone // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1995. – Vol. 215, № 3. – P. 1137–1144.

20. Leopold A. S. Phytoestrogens: Adverse Effects on Reproduction in California Quai // Science. – 1976. – Jan. 9; 191 (4222). – P. 98–100.

21. Lephart E.D., Adlercreutz H., Lund T.D. Dietary soy phytoestrogen effects on brain structure and aromatase in Long-Evans rats // NeuroReport. – 2001. – Vol. 12, Issue 16. – P. 3451–3455.

22. Lopez-Lazaro M., Willmore E., Austin C.A. Cells lacking DNA topoisomerase II beta are resistant to genistein // Journal of Natural Products. – 2007. – № 70. – P. 763–767.

23. Magee A.C. Biological Responses of Young Rats Fed Diets Contain Genistin or Genistein // The Journal of Nutrition. – 1963. – № 80. – P. 151–160.

24. Matrone G. Effect of Genistin on Growth and Development of the Male Mouse // Journal of Nutrition. – 1956. – Vol. 59, № 2. – P. 235–241.

25. Mortensen A. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects // Molecular Nutrition & Food Research. – 2009. – Vol. 53, Issue S2. – P. S266–S309.

26. Nicklas R.B., Krawitz L.E., Ward S.C. Odd chromosome movement and inaccurate chromosome distribution in mitosis and meiosis after treatment with protein kinase inhibitors // Journal of Cell Science. – Vol. 104, Issue 4. – P. 961–973.

27. NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Genistein. April 2006.

28. NTP Technical Report on the Multigenerational Reproductive Toxicology Study of Genistein (CASNO. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study). – March 2008. – NIH Publication № 08-4477. – P. 268.

29. Regenbrecht C. R. The molecular basis of genistein-induced mitotic arrest and exit of self-renewal in embryonal carcinoma and primary cancer cell lines // BMC Medical Genomics. – 2008. – № 1. – 49–59.

30. Rice S., Mason H. D., Whitehead S. A. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2006. – Vol. 101, № 4–5, P. 216–225.

31. Safety assessment and potential health benefits of food components based on selected scientific criteria. ILSI North America Technical Committee on Food Components for Health Promotion // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – ILSI 1999. – № 39. – P. 203–316.

32. Santti R. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia // The Prostate. – 1994. – Vol. 24, Issue 2. – P. 67–78.

33. Santti R. Phytoestrogens: Potential Endocrine Disruptors in Males // Toxicology and Industrial Health. – 1998. – № 14. – P. 223–237.

34. Scallet A.C. Increased Volume of the Calbindin D28k-Labeled Sexually Dimorphic Hypothalamus in Genistein and Nonylphenol-Treated Male Rats // Toxicological Sciences. – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 570–576

35. Setchell K.D. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life // American Journal of Clinical Nutrition. – 1998. – Vol. 68. – P. 1453S–1461S.

36. Shibayama T. Neonatal Exposure to Genistein Reduces Expression of Estrogen Receptor Alpha and Androgen Receptor in Testes of Adult Mice // Endocrine Journal. – 2001. – Vol. 48, № 6. – P. 655–663.

37. Sonnenschein C., Soto A.M. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 1998. – Vol. 65, Issues 1-6, April-June. – P. 143–150.

38. Steensma A. Bioavailability of genistein and its glycoside genistin as measured in the portal vein of freely moving unanesthetized rats // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 2006. – № 54. – P. 8006–8012.

39. UK-Committee-on-Toxicity (2003). Phytoestrogens and health. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoport0503>. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK.

40. UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, London, UK. – 2003 <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoport0503>.

41. UK-Committee-on-Toxicity. Phytoestrogens and health. London, UK: Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment; 2003.

42. US EPA. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7506C). Potential of chemicals to affect the endocrine system. – 1996. – P. 1–13.

43. Whitten P.L., Patisaul H.B. Cross-species and interspecies comparisons of phytoestrogen action // Environmental Health Perspective. – 2001. – Vol. 109, Suppl 1. – P. 5–20.

44. Whitten P.L., Patisaul H.B., Young L.J. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents // Neurotoxicology and Teratology. – 2002. – Vol. 24, № 1. – P. 47–54.

45. Xu X. Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women // The Journal of Nutrition. – 2000. – № 130. – P. 798–801.

Рецензенты:

Нефедов П.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены с экологией ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Краснодар;

Омельчук С.Т., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены питания Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца Министерства здравоохранения Украины, г. Киев.

Работа поступила в редакцию 26.04.2011.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В связи с подготовкой к включению журнала в международную базу данных «SCOPUS» с 1 января 2012 года вступают в действие новые правила для авторов. Дополнительные требования отмечены красным цветом. С 1 января 2012 года работы, оформленные по старым правилам, приниматься к рассмотрению не будут. С 1 сентября 2011 года предпочтение будет отдаваться материалам, оформленным по новым требованиям.

В журнале «Фундаментальные исследования» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера по медицинским, биологическим, техническим, педагогическим, химическим, экономическим и сельскохозяйственным наукам.

По медицинским наукам принимаются статьи по следующим специальностям:

- 14.00.01 Акушерство и гинекология
- 14.00.02 Анатомия человека
- 14.00.03 Эндокринология
- 14.00.04 Болезни уха, горла и носа
- 14.00.05 Внутренние болезни
- 14.00.06 Кардиология
- 14.00.07 Гигиена
- 14.00.08 Глазные болезни
- 14.00.09 Педиатрия
- 14.00.10 Инфекционные болезни
- 14.00.11 Кожные и венерические болезни
- 14.00.13 Нервные болезни
- 14.00.14 Онкология
- 14.00.15 Патологическая анатомия
- 14.00.16 Патологическая физиология
- 14.00.18 Психиатрия
- 14.00.19 Лучевая диагностика, лучевая терапия
- 14.00.20 Токсикология
- 14.00.21 Стоматология
- 14.00.22 Травматология и ортопедия
- 14.00.24 Судебная медицина
- 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология
- 14.00.26 Фтизиатрия
- 14.00.27 Хирургия
- 14.00.28 Нейрохирургия
- 14.00.29 Гематология и переливание крови
- 14.00.30 Эпидемиология
- 14.00.31 Химиотерапия и антибиотики
- 14.00.32 Авиационная, космическая и морская медицина
- 14.00.33 Общественное здоровье и здравоохранение
- 14.00.35 Детская хирургия
- 14.00.36 Аллергология и иммунология
- 14.00.37 Анестезиология и реаниматология
- 14.00.39 Ревматология
- 14.00.40 Урология
- 14.00.41 Трансплантология и искусственные органы
- 14.00.43 Пульмонология
- 14.00.44 Сердечно-сосудистая хирургия
- 14.00.45 Наркология
- 14.00.46 Клиническая лабораторная диагностика
- 14.00.47 Гастроэнтерология

14.00.48	Нефрология
14.00.50	Медицина труда
14.00.51	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия
14.00.52	Социология медицины
14.00.53	Геронтология и гериатрия

По техническим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

05.02.00	Машиностроение и машиноведение
05.03.00	Обработка конструкционных материалов в машиностроении
05.04.00	Энергетическое, металлургическое и химическое машиностроение
05.05.00	Транспортное, горное и строительное машиностроение
05.09.00	Электротехника
05.11.00	Приборостроение, метрология и информационно-измерительные приборы и системы
05.12.00	Радиотехника и связь
05.13.00	Информатика, вычислительная техника и управление
05.16.00	Металлургия
05.17.00	Химическая технология
05.18.00	Технология продовольственных продуктов
05.20.00	Процессы и машины агроинженерных систем
05.21.00	Технология, машины и оборудование лесозаготовок, лесного хозяйства, деревопереработки и химической переработки биомассы дерева
05.22.00	Транспорт
05.23.00	Строительство
05.26.00	Безопасность деятельности человека

По педагогическим наукам принимаются статьи по следующим направлениям:

13.00.01	Общая педагогика, история педагогики и образования
13.00.02	Теория и методика воспитания (по областям и уровням образования)
13.00.05	Теория, методика и организация социально-культурной деятельности
13.00.08	Теория и методика профессионального образования

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

1. Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2. Фамилии авторов. Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых **международных систем транслитерации**. Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора).

3. В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы.

4. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

5. Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

6. Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной статьи – не более 10 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008. **(Новые требования к оформлению библиографических ссылок на английском языке).**

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **(Новые требования к резюме).**

Реферат объемом до 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты.

Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – курсив, размер шрифта – 10 пт.

Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.

10. Обязательное указание **места работы всех авторов (Новые требования к англоязычному варианту)**, их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. В редакцию направляются материалы статьи, сопроводительное письмо, 2 сканированные сторонние рецензии (докторов наук), экспертное заключение. Возможно представление электронных вариантов документов (в том числе сканированных копий сопроводительного письма, рецензии) по электронной почте edition@rae.ru. Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора.

17. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию рукописей не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

18. Рукописи статей, оформленные не по правилам, не рассматриваются. Присланные рукописи обратно не возвращаются. Не допускается направление в редакцию работ, которые посланы в другие издания или напечатаны в них.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 616. 711- 002- 07

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЗИТРОМИЦИНА В КАЧЕСТВЕ ДЕЙСТВУЮЩЕГО КОМПОНЕНТА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**Степанова Э.Ф., Гусов Р.М., Погребняк А.В.***ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33) elf@megalog.ru*

Проведен анализ результатов микробиологических исследований в отношении посевов контаминированного материала, взятого из глаз пациентов, страдающих инфекционными поражениями глаз. С использованием методов квантовой химии и молекулярной механики проведены расчеты по оптимизации геометрии молекулы азитромицина и рассчитаны значения некоторых физико-химических дескрипторов, характеризующих параметры его молекулы и прогнозирующих биофармацевтические особенности объекта.

Ключевые слова: азитромицин, лекарственные формы

SUBSTANTIATION OF POSSIBILITY OF USE AZITHROMYCIN AS THE OPERATING COMPONENT IN OPHTHALMOLOGIC MEDICINAL FORMS**Stepanova E.F., Gusov R.M., Pogrebnyak A.V.***Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk
Pyatigorsk, Russia (357500, Pyatigorsk, avenue of Kirov, 33) elf@megalog.ru*

The analysis of results microbiological research concerning crops of the contaminated material taken of eyes of the patients, eyes suffering by infectious defeats is carried out. With use of methods of quantum chemistry and the molecular mechanics calculations on optimisation of geometry of a molecule azithromycin are carried out and values of some physical and chemical descriptors characterising its parametres molecule and predicting biopharmaceutics features of object are calculated.

Key words: azithromycin, medicinal forms

Наиболее распространенными среди заболеваний органов зрения являются воспалительные поражения глаз инфекционной природы. Проблема оптимизации ...

Список литературы

Единый формат оформления пристатейных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и пристатейных списков литературы)

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // Вопр. философии. – 1992. – № 10. – С. 76–86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75-85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T. P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // Ref. Libr. – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // Теплофизика и аэромеханика. – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369-385.

Кузнецов А. Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке. – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340-342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305-412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьянских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 20052007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007)

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Проблема (раздел журнала) Общественное здоровье и здравоохранение. Охрана материнства и детства, Питание и здоровье населения. Гигиена окружающей и производственной среды. Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные заболевания, Социально значимые болезни и состояния, Восстановительная медицина, Медицинская психология, Подготовка кадров.

Класс статьи: 1) Оригинальное научное исследование, Новые технологии, методы диагностики, лечения, профилактики, Фундаментальные исследования, Клинические и экспериментальные исследования Научный обзор. Дискуссия, История медицины, Обмен опытом, Наблюдения из практики, Практические рекомендации, Рецензия, Лекция Краткое сообщение, Юбилей, Информационные сообщения, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы диагностики, лечения, профилактики 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые лекарственные препараты, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится

Формальная характеристика статьи

Стиль изложения - хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы - (не) информативны, избыточны.

Рисунки - приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города)

Дата Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименований фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. **В этой ситуации желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:

Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором, запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100–250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

– информативными (не содержать общих слов);

- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, избылируют общими ничего не значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3–5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9–95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100–250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства (<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками)

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, №11, P. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, №9, P. 1243.

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пр и м е р описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, №2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, P. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniyu: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N. *Tribologiya rezaniya*. Kn. 1: *Friktsionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНИТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Как уже было сказано выше, представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS. В таблице приводятся варианты транслитерации.

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

На сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

Оплата издательских расходов составляет 2500 руб.

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО Издательский дом «Академия Естествознания»

р/сч № 40702810500001022115

ИНН 5836621480

КПП 583601001

Банк получателя: Московский Филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г.Москва

БИК 044552603

к/сч № 30101810400000000603

Назначение платежа: Издательские услуги (ФИО). НДС не облагается*

*В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!

Копия платежного поручения высылается по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8412) 56-17-69

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул. Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул. Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул. Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николоямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул. Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул. Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п. 10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20, комн. 401.

ОБРАЗЕЦ КВИТАНЦИИ

Извещение	СБЕРБАНК РОССИИ <i>Форма № ПД-4</i>		
	ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»		
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп.		Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп.		« _____ » _____ 201__ г.	
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			
Квитанция		СБЕРБАНК РОССИИ <i>Форма № ПД-4</i>	
		ООО «Издательский Дом «Академия Естествознания»	
	(наименование получателя платежа)		
	ИНН 5836621480	40702810500001022115	
	(ИНН получателя платежа)	(номер счёта получателя платежа)	
	в Московский филиал ЗАО «Райффайзенбанк» г. Москва		
	(наименование банка получателя платежа)		
	БИК 044552603	30101810400000000603	
		(№ кор./сч. банка получателя платежа)	
	Кассир	Ф.И.О. плательщика _____	
Адрес плательщика _____			
Подписка на журнал « _____ »			
(наименование платежа)			
Сумма платежа _____ руб. _____ коп.		Сумма оплаты за услуги _____ руб. _____ коп.	
Итого _____ руб. _____ коп.		« _____ » _____ 201__ г.	
С условиями приёма указанной в платёжном документе суммы, в т.ч. суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен			
Подпись плательщика _____			

