

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 10 2011
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 1
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

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.

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

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

Подписано в печать 09.09.2011

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. 29,5.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2011/10
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

№ 10 2011
Part 1
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

| | |
|--|----|
| АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ НА СИСТЕМНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОСЛЕ 10 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ <i>Ананьев В.Н.</i> | 13 |
| ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ДУГИ АОРТЫ <i>Аракелян В.С., Иванов А.А.</i> | 17 |
| АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КСАНТОЗИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ <i>Асадуллина Н.Р., Гудков С.В., Брусков В.И.</i> | 22 |
| ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РСО-АЛАНИЯ <i>Бадоева З.А., Бериева Л.М., Гурциев О.Н., Медоева А.А.</i> | 26 |
| РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В РЕКТАЛЬНОЙ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ГАМАМЕЛИСА, КАЛЕНДУЛЫ И МЯТЫ <i>Барсегян М.А., Степанова Э.Ф., Айрапетова А.Ю.</i> | 30 |
| СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ И ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ) <i>Бессмельцев С.С., Козлов А.В., Сяпина Т.В., Удальева В.Ю.</i> | 33 |
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПЕГЕЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА2А И РИБАВИРИНОМ И СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ РИБАВИРИНА ИЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАЗВИТИИ АНЕМИИ <i>Борзунов В.М., Удилов В.С., Русяков Д.В.</i> | 37 |
| ЛИМФОТОК И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС <i>Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Ерлан А.Е.</i> | 42 |
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МНОГОУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ, ПОСТРАДАВШИМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Быковская Т.Ю.</i> | 46 |
| КОМПЛЕКСНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЗОФАГОКАРДИОМИОТОМИИ ПРИ АХАЛАЗИИ КАРДИИ <i>Волчкова И.С.</i> | 49 |
| СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СХЕМАМИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА <i>Гафурова Р.М., Исламова У.А., Абдуллаев А.А.</i> | 53 |
| АССОЦИАЦИИ НLA-АНТИГЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С <i>Донцов Д.В., Романова Е.Б., Амбалов Ю.М.</i> | 57 |
| ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОГЕННОЙ ТРЕНИРОВКИ СТУДЕНТОВ ПО ПАРАМЕТРАМ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА <i>Дробышева О.М., Бондина В.М.</i> | 62 |
| ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ <i>Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е.</i> | 65 |

| | |
|---|-----|
| ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМОГО МЕТАБОЛИЗМА И АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЭКСИПРИЛА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ | |
| <i>Ильин М.В., Мальцева П.А., Волкова А.С., Романов В.А., Хрусталева О.А.</i> | 70 |
| ИЗУЧЕНИЕ ЭТАПНЫХ ОРТОПАНТОМОГРАММ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА | |
| <i>Ишмурзин П.В., Данилова М.А.</i> | 74 |
| ДОГЕСТАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ | |
| <i>Калинкина О.Б.</i> | 77 |
| РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ К УЧЕБНОЙ НАГРУЗКЕ | |
| <i>Кашина Ю.В.</i> | 79 |
| ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕМИИ НА СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ | |
| <i>Киняйкин М.Ф.</i> | 82 |
| РАННИЙ МАНИФЕСТНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ | |
| <i>Комкина Н.Г., Назаренко Н.В., Прохожев А.Ю., Метальникова О.П., Назаренко Т.В.</i> | 86 |
| СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА И ЭМБИХИНА НА КЛЕТОЧНУЮ КУЛЬТУРУ КАРЦИНОМЫ ГОРТАНИ NER-2 | |
| <i>Косых А.А., Горшков А.С., Полушин А.В.</i> | 91 |
| ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ (ГЛИВЕК) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКА | |
| <i>Кузнецова Е.Ю., Ольховик Т.И., Шульмин А.В., Соколова Т.А., Савяк Л.М.</i> | 95 |
| ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ DARNIA MAGNA К ДЕЙСТВИЮ ПЕСТИЦИДОВ БИОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VIVO | |
| <i>Кулагина К.В., Коровина Е.В., Шроль О.Ю., Пантелеев С.В.</i> | 99 |
| ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА МОРФОТИПЫ NSE-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК СЕЛЕЗЁНКИ | |
| <i>Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Кириллова О.Н., Скворцова М.М., Иванова К.О.</i> | 103 |
| ИМПЛАНТАЦИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО ПОЛИГИДРОКСИАЛКАНОАТА В ПОЛОСТЬ ПОВРЕЖДЕННОГО СУСТАВА КРЫСЫ | |
| <i>Майбородин И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А., Дровосеков М.Н., Матвеева В.А., Баранник М.И., Кузнецова И.В.</i> | 107 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ | |
| <i>Малыхин Ф.Т.</i> | 113 |
| ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ | |
| <i>Мельников В.А., Стулова С.В., Ермолаева Е.В.</i> | 118 |
| УРОВЕНЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У СПОРТСМЕНОВ ВОДНЫХ ВИДОВ СПОРТА В ПЕРИОД ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК | |
| <i>Мельников В.И.</i> | 122 |
| ЗАРЯДОВЫЙ БАЛАНС ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ | |
| <i>Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Колесникова Е.А., Ключев Д.А., Мурзалова Ж.Ш., Мурзатаева А.М., Агей Л.Г.</i> | 126 |

| | |
|--|-----|
| ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВ Г. АЛМАТЫ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ ХИМИЧЕСКИМИ И МАТЕМАТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ | |
| <i>Мынбаева Б.Н., Макеева А.Ж.</i> | 131 |
| ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ У КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СТОЙКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ | |
| <i>Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Галимов Д.М., Идрисова Л.Т., Мышкин И.В.</i> | 137 |
| ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА СИСТЕМНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ | |
| <i>Паришин А.В., Салов И.А., Глухова Т.Н.</i> | 140 |
| ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ПРИ ПУЛЬПИТЕ | |
| <i>Покровский В.М., Алуханян Л.О.</i> | 142 |
| МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ | |
| <i>Прониченко Л.В., Маль Г.С.</i> | 144 |
| КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА H ₁ N ₁ SWIN В Г. КРАСНОЯРСКЕ В 2011 ГОДУ У ПОДРОСТКОВ | |
| <i>Сергеева И.В.</i> | 148 |
| РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ | |
| <i>Совалкин В.И., Алтынова Е.И., Нестерова К.И., Ломброзо А.В.</i> | 151 |
| СТАДИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ | |
| <i>Соколова Л.П.</i> | 155 |
| ОСОБЕННОСТИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП | |
| <i>Ткаченко А.Н., Лапишинов Е.Б., Хачатрян Е.С., Жаровских О.С., Щербаков А.А., Сидоренко В.А.</i> | 162 |
| ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У РАБОТНИКОВ ЭЛЕКТРОЛИЗА АЛЮМИНИЯ | |
| <i>Хасанова Г.Н., Оранский И.Е.</i> | 166 |
| ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ | |
| <i>Хвостова С.А.</i> | 170 |
| ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ С ПОЗИЦИИ АКТИВАЦИИ КЛЕТОК МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ | |
| <i>Храмова И.А., Рачкова Е.В.</i> | 177 |
| ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА | |
| <i>Шахматов И.И., Алексеева О.В.</i> | 181 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ | |
| <i>Ярош А.Л., Должиков А.А., Солошенко А.В., Колтаков А.Я., Битенская Е.П., Молчанова А.С., Герасименко Д.В.</i> | 186 |

Биологические науки

| | |
|--|-----|
| АКАДЕМИЧЕСКИЕ ЭКСПЕДИЦИИ ВТОРОЙ ПОЛОВИНЫ XVIII В. В ЮЖНЫЕ ОБЛАСТИ РОССИИ И НА КАВКАЗ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕРИОЛОГИИ | |
| <i>Хе В.Х.</i> | 190 |

Фармацевтические науки

| | |
|---|-----|
| СОСТОЯНИЕ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТОЙ ПРОДУКЦИИ НЕТРАДИЦИОННЫХ ПРЯНОВКУСОВЫХ КУЛЬТУР СЕМЕЙСТВ АРИАСЕАЕ, ASTERACEAE И LAMIACEAE В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ | |
| <i>Иванов М.Г.</i> | 193 |
| ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРИРОВАННЫХ МАТРИЦ ABC-VEN, ABC-XYZАНАЛИЗОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ АПТЕЧНОГО АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ | |
| <i>КабакOVA Т.И., Мазин Н.П.</i> | 196 |
| ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ | |
| <i>Сысуев Б.Б., Степанова Э.Ф.</i> | 200 |

Научные обзоры

| | |
|---|-----|
| СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА | |
| <i>Ена И.И., Шаназаров Н.А.</i> | 204 |
| МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ | |
| <i>Разумов В.В.</i> | 212 |
| КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО | |
| <i>Шаназаров Н.А., Чертов Е.А., Некрасова О.В., Жусупова Б.Т.</i> | 217 |
| ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ | 221 |

CONTENTS
Medical sciences

| | |
|---|----|
| ANALYSIS OF REACTIVITY NOREPINEPHRINE WITH ADRENALINE THE SYSTEM PRESSURE AFTER 10 DAYS AND ADAPTATION TO COLD <i>Ananov V.N.</i> | 13 |
| CEREBRAL COMPLICATIONS PROPHYLAXIS IN CORRECTION OF CONGENITAL DEFORMATION OF THE AORTIC ARCH <i>Arakelyan V.S., Ivanov A.A.</i> | 17 |
| ANTIOXIDANT PROPERTIES OF XANTHOSINE UNDER X-RAYS EXPOSURE <i>Asadullina N.R., Gudkov S.V., Bruskov V.I.</i> | 22 |
| TRENDS OF BRONCHIAL ASTHMA INCIDENCES IN ADULT POPULATION IN NORTH OSSETIA-ALANIA <i>Badoeva Z.A., Berieva L.M., Gurciev O.N., Medoeva A.A.</i> | 26 |
| WORKING OUT AND VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE METHOD OF QUANTITATIVE MAINTENANCE FLAVONOIDS IN RECTAL OINTMENT WITH EXTRACTS OF HAMAMELIS, CALENDULAS AND MINTS <i>Barsegjan M.A., Stepanova E.F., Ajrapetova A.J.</i> | 30 |
| COMPARATIVE EVALUATION OF METHODS FOR DETECT OF APOPTOTIC ACTIVITY BONE MARROW CELLS AT PATIENTS WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (FLUORESCENCE MICROSCOPY AND FLOW CYTOMETRY) <i>Bessmeltsev S.S., Kozlov A.V., Syasina T.V., Udaliyeva V.U.</i> | 33 |
| EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA2A AND RIBAVIRIN AND RIBAVIRIN DOSE REDUCTION OR ERYTHROPOIETIN TO DEMONSTRATE HOW THE DEVELOPMENT OF ANEMIA <i>Borzunov V.M., Udilov V.S., Rusljakov D.V.</i> | 37 |
| LYMPH FLOW AND CONTRACTILE ACTIVITY OF LYMPH NODES IN CEREBRAL ISCHEMIA OF RATS <i>Bulekbayeva L.E., Demchenko G.A., Yerlan A.E.</i> | 42 |
| EFFICIENCY OF FUNCTIONING OF MULTILEVEL SYSTEM OF RENDERING OF THE MEDICAL CARE TO THE PERSONS INJURED WITH ROAD AND TRANSPORT INCIDENTS IN THE ROSTOV AREA <i>Bykowski T.Y.</i> | 46 |
| A COMPREHENSIVE COMPARATIVE EVALUATION OF THE ESOPHAGEAL KARDIA ESOPHAGOKARDIOMIOTOMIA <i>Volchkova I.S.</i> | 49 |
| COMPARATIVE FARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE TREATMENT DIFFERENT MEDICINAL SCHEME PATIENT, AFTER Q-VAVE MYOCARDIAL INFARCTION <i>Gafurova R.M., Islamova U.A., Abdullaev A.A.</i> | 53 |
| ASSOCIATIONS OF HLA ANTIGENS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CHRONIC HEPATITIS C <i>Dontsov D.V., Romanova E.B., Ambalov Y.M.</i> | 57 |
| THE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF AUTOGENIC TRAINING OF THE SUDENTS VIA THE PARAMETERS OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PROBE <i>Drobysheva O.M., Bondina V.M.</i> | 62 |
| REGULARITY OF BLOOD CYTOKINE PROFILE CHANGE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA OF DIFFERENT SEVERITY <i>Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsarjova O.E.</i> | 65 |

| | |
|--|-----|
| THE EFFECT OF MOEXIPRIL ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS OF REDOX REGULATION AND APOPTOSIS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLEROSIS <i>Ilyin M.V., Maltseva P.A., Volkova A.S., Romanov V.A., Khrustalev O.A.</i> | 70 |
| STUDY OF STAGES O.P.G. X-RAYS IN ORTHODONTIC CORRECTION OF OCCLUSION ABNORMALITIES IN ASPECT OF PREVENTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION <i>Ishmurzin P.V., Danilova M.A.</i> | 74 |
| PRE-CONCEPTIONAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME <i>Kalinkina O.B.</i> | 77 |
| THE REGULATORY-ADAPTIVE ABILITIES OF THE STUDENTS WITH THE DIFFERENT LEVELS OF ANXIETY WITH THE STUDY PROCESS <i>Kashina Y.V.</i> | 79 |
| THE ROLE OF HYPOXEMIA IN THE CONDITION OF THE SKELETAL MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY <i>Kiniaikin M.F.</i> | 82 |
| EARLY DEMONSTRATIVE NEUROSYPHILIS AS A CAUSE OF DEATH <i>Komkina N.G., Nazarenko N.V., Prohozhev A.J., Metalnikova O.P., Nazarenko T.V.</i> | 86 |
| COMBINED EFFECT OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND EMBIHIN ON CELL CULTURE OF THROAT CARCINOMA HEP-2 <i>Kosykh A.A., Gorshkov A.S., Polushin A.V.</i> | 91 |
| FIVE-YEAR RESULTS OF IMATINIB (GLEEVEC) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE <i>Kuznetsova E.Y., Ol'khovik T.I., Shulmin A.V., Sokolov T.A., Savyak L.M.</i> | 95 |
| SENSITIVITY DAPHNIA MAGNA TO ACTION PESTICIDES BIOGENIC IN VIVO <i>Kulagina K.V., Korovina E.V., Shrol O.Y., Panteleev S.V.</i> | 99 |
| THE GLUCOCORTICIDS EFFECT ON THE NSE-POSITIVE CELLS MORHPOTYPES OF THE SPLEEN <i>Luzikova E.M., Sergeeva V.E., Kirillova O.N., Skvorcova M.M., Ivanova K.O.</i> | 103 |
| THE IMPLANTATION OF BIODEGRADED POLYHYDROXYALKANOATES IN DAMAGED RAT KNEE JOINT <i>Maiborodin I.V., Shevela A.I., Beregovoy E.A., Drovosekov M.N., Matveeva V.A., Barannick M.I., Kusnetsova I.V.</i> | 107 |
| RESEARCH OF READINESS OF DOCTORS OF OUT-PATIENT DEPARTMENTS TO CARRYING OUT OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA <i>Malykhin F.T.</i> | 115 |
| THE PROBLEMS OF MARRIED COUPLES REPRODUCTION HEALTH TAIKING INTO ACCOUNT THE MORDEN LIFE <i>Melnicov V.A., Stulova S.V., Ermolaeva E.V.</i> | 118 |
| THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES OF HIGHLY EXPERIENCED ROWERS IN THE PERIOD OF STRENUOUS EXERCISES <i>Melnikov V.I.</i> | 122 |
| ERYTHROCYTE CHARGE BALANCE IN BLOOD OF PATIENTS AT (WITH) CHRONIC PYELONEPHRITIS ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION <i>Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Kolesnikova E.A., Kluyev D.A., Mursalova Z.S., Murzataeva A.M., Ageey L.G.</i> | 126 |

| | |
|---|-----|
| ESTIMATION OF SOIL POLLUTION BY HEAVY METALS IN ALMATY CITY USING CHEMICAL AND MATHEMATICAL METHODS <i>Mynbayeva B.N., Makeeva A.Z.</i> | 131 |
| LIPID PEROXIDATION AND HEPATORENAL DAMAGE IN RATS EXPOSED TO PERSISTENT POLLUTANS <i>Myshkin V.A., Enikeyev D.A., Galimov D.M., Idrisova L.T., Myshkin I.V.</i> | 137 |
| EFFECT OF PLASMAPHERESIS ON METABOLIC SYSTEM DISORDES AT PREGNANT WOMEN WITH GENITAL HERPES AND INTERRUPTION OF PREGNANCY <i>Parshin A.V., Salov I.A., Glukhova T.N.</i> | 140 |
| REACTION OF PAIN SYNDROME INTENSITY UPON REGULATORY-ADAPTATIONAL HUMAN NATURE STATUS <i>Pokrovsky V.M., Alukhanyan L.O.</i> | 142 |
| STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICTS OF THE CARDIOVASCULAR AND RESPIRATION SYSTEMS IN PATIENT WITH ARTERIAL HIPERTENTION AND CHRONIC OBSTRACTIVT DISEASE <i>Pronichenko L.V., Mal G.C.</i> | 145 |
| THE KLINIKO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF FLU H1N1SWIN IN KRASNOYARSK IN 2011 AT TEENAGERS <i>Sergeeva I.V.</i> | 148 |
| ROLE OF STUDYING OF A BRONCHIAL LIQUID IN AN ESTIMATION OF THE INTERNAL ENVIRONMENT OF LUNGS AT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE <i>Sovalkin V.I., Altynova E.I., Nesterova K.I., Lombrozo A.V.</i> | 151 |
| PHASES OF FUNCTIONAL AND STRUCTURAL (MORPHOLOGICAL) CHANGES IN BRAIN DURING THE FORMATION OF COGNITIVE LOSSES <i>Sokolova L.P.</i> | 155 |
| FEATURES OF HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS IN SENIOR AGE GROUP <i>Tkachenko A.N., Lapshinov E.B., Khachatryan E.S., Zharovskih O.S., Shcherbakov A.A., Sidorenko V.A.</i> | 162 |
| FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND QUALITY OF LIFE AT WORKERS ELECTROLYSIS OF ALUMINIUM <i>Khasanova G.N., Oransky I.E.</i> | 166 |
| BONE MINERAL DENSITY AGE OF LOWER EXTREMITIES <i>Chvostova S.A.</i> | 170 |
| CHARACTERISTICS OF THE DIACRISIS TREATMENT OF THE FEMALE INFERTILITY FROM THE PERSPECTIVE OF THE MACROPHAGES SYSTEM CELLS AROUSAL <i>Khramova I.A., Rachkova E.V.</i> | 177 |
| THE EFFECT OF MULTIPLE EXPOSURE OF PHYSICAL EXERCISE ON HEMOSTASIS SYSTEM <i>Shakhmatov I.I., Alekseeva O.V.</i> | 181 |
| BIOCOMPATIBILITY INVESTIGATION OF NEW SURGICAL PROSTHESES APPLIED IN ABDOMINAL WALL PLASTIC SURGERY <i>Yarosh A.L., Dolzhikov A.A., Soloshenko A.V., Kolpakov A.Y., Bitenskaya E.P., Molchanova A.S., Gerasimenko D.V.</i> | 186 |

Biological sciences

| | |
|--|-----|
| THE ACADEMIC EXPEDITIONS OF SECOND HALF XVIII CENTURY IN SOUTHERN AREAS OF RUSSIA AND TO CAUCASUS AND THEIR VALUE FOR DEVELOPMENT OF THE DOMESTIC SCIENCE ABOUT MAMMALS <i>Khe V.H.</i> | 190 |
|--|-----|

Pharmaceutical sciences

| | |
|--|-----|
| THE CONDITION AND THE BEST METHODS OF GROWING ECOLOGICALLY SAFE NON-TRADITIONAL SPICY-AROMATIC PLANTS (THE FAMILIES OF APIACEAE, ASTERACEAE AND LAMIACEAE) IN THE CONDITIONS OF NORTH-WESTERN RUSSIA <i>Ivanov M.G.</i> | 193 |
| THE USAGE OF INTEGRATED MATRICES ABC-VEN, ABC-XYZ ANALYSIS IN THE OPTIMIZATION RANGE OF PHARMACEUTICAL DRUGS USED IN THE TREATMENT OF POLYNEUROPATHIES <i>Kabakova T.I., Mazin N.P.</i> | 196 |
| THE OPPORTUNITY SUBSTANTIATION OF THE USE OF EXPERIMENT PLANNING METHODS WITH THE PURPOSE OF BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OPTIMIZATION DURING SOFT PHARMACEUTICAL FORMS DEVELOPMENT <i>Sysuev B.B., Stepanova E.F.</i> | 200 |

Scientific reviews

| | |
|--|-----|
| MODERN STRATEGY OF SURGICAL TREATMENT STOMACH CANCER <i>Ena I.I., Shanazarov N.A.</i> | 204 |
| THE METODOLOGICAL PROBLEMS OF THE STUDY BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY <i>Razumov V.V.</i> | 212 |
| THE CLINICAL ASPECTS OF THE NON-TRADITIONAL FRACTIONATION IN A RADIATION TREATMENT OF LUNG CANCER <i>Shanazarov N.A., Chertov E.A., Nekrasova O.V., Zhusupova B.T.</i> | 217 |
| <i>RULES FOR AUTHORS</i> | 221 |

УДК 612.815

**АНАЛИЗ РЕАКТИВНОСТИ НОРАДРЕНАЛИНА С АДРЕНАЛИНОМ
НА СИСТЕМОЕ ДАВЛЕНИЕ ПОСЛЕ 10 ДНЕЙ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ****Ананьев В.Н.***ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

В работе проведен сравнительный количественный анализ адренореактивности системного кровообращения на норадреналин и адреналин на 10-й день холодовой адаптации. Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление показал, что на все дозы прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после 10 дней холодовой адаптации животных. После 10 дней холодовой адаптации реактивность системного давления стала меньше контроля, как для норадреналина, так и для адреналина, у обоих нейромедиаторов одинаково (P_m) максимально возможная реакция уменьшилась со $P_m = 157$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст., т.е. снизилась в 2,18 раза. Чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 1,5 раза, чем у норадреналина, и после холода ($1/K$) чувствительность у адреналина и норадреналина стала больше контроля.

Ключевые слова: холод, адаптация, адренорецепторы, сердце, артерии, норадреналин, адреналин**ANALYSIS OF REACTIVITY NOREPINEPHRINE WITH ADRENALINE
THE SYSTEM PRESSURE AFTER 10 DAYS AND ADAPTATION TO COLD****Ananay V.N.***Institute for Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow,
e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

In this paper, a comparative quantitative analysis of the circulatory system adrenoactivity on norepinephrine and epinephrine on the 10th day of cold adaptation. Comparative analysis of noradrenaline from adrenaline on systemic pressure showed that all doses of pressor response to blood pressure more adrenaline than noradrenaline in the control group and after 10 days of cold adaptation of animals. After 10 days of cold adaptation system pressure reactivity was less than controls, both norepinephrine and epinephrine to have both the same neurotransmitters (P_m), the maximum possible reaction decreased with $P_m = 157$ mm Hg in monitoring for up to $P_m = 76,9$ mm Hg, ie decreased 2,18 times. Sensitivity ($1/K$) was more adrenaline is 1,5 times than that of norepinephrine and after cold ($1/K$) sensitivity in adrenalini and norepinephrine was more control.

Keywords: cold adaptation, adrenergic receptors, heart, arteries, norepinephrine, adrenalin

В настоящее время является общепризнанным [1, 2, 6] участие симпатической нервной системы в реакциях организма на охлаждение, что увеличивает теплопродукцию и регулирует теплоотдачу [3, 7, 8, 9]. Роль надпочечников в срочной адаптивной реакции организма на острое действие холода подтверждается тем, что адреналэктомированные животные теряют способность выживать на холоде, например, адреналэктомированная ехидна способна поддерживать нормальную температуру тела при $t = 5^\circ\text{C}$ не более 12–48 часов. Изучение холодовой адаптации сурка, показало, что в летнее время после холодовой адаптации в плазме крови норадреналина в 2 раза больше, концентрация адреналина и дофамина существенно не менялись, а в начале спячки содержание катехоламинов меньше, чем у животных при холодовой адаптации. Гормон мозгового слоя надпочечников – адреналин – обладает калоригенным действием, механизм которого отличается от норадреналина. Вместе с тем продукция адреналина надпочечниками и его обмен при воздействии низкой температуры резко возрастают и поддерживаются на существенно повышенном уровне на протяжении всего времени холодовой адаптации, хотя концентрация

адреналина в крови и эффекторах терморегуляции, так же как и норадреналина, после начального подъема сравнительно быстро нормализуется. У адреналэктомированных собак калоригенное действие адреналина ослабевает, но может быть восстановлено ежедневными инъекциями адреналина в сочетании с экспозицией на холоде. Анализ литературы показывает, что защитное действие норадреналина и адреналина при действии холода доказано, но не изучена их сравнительная характеристика действия на системное давление. Хотя адреналин и норадреналин действуют как бы одинаково, увеличивая термогенез, возникает такой вопрос – почему природа так расточительна и два нейромедиатора выполняют одну функцию? Детальное изучение этого вопроса в наших опытах показало, что действие адреналина и норадреналина на системное давление в ходе холодовой адаптации противоположно. Поэтому в нашей работе мы изучили различную динамику действия норадреналина и адреналина на системное давление при адаптации к холоду.

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены исследования на кроликах самцах под наркозом. Контрольную группу составили кролики, содержащиеся

при температуре окружающей среды (+)18-22°C в течение 30 дней. Холодовое воздействие проводилось ежедневно по 6 часов в охлаждающей камере при температуре (-)10°C, в остальное время кролики находились при температуре (+)18-22°C. Исследовали сосудистую ответную реакцию системного давления. Адреналин и норадреналин в восьми дозах вводили внутривенно и регистрировали ответную реакцию системного артериального давления с помощью датчиков МРХ100DP и через АЦП ADS1286 записывали на компьютере. Для описания взаимодействия медиатора [4, 5] со специфическим рецептором использовалась теория Кларка и Ариенса, которая основывается на том, что величина эффекта пропорциональна количеству комплексов рецептор-медиатор. Величина фармакологического эффекта (Е) прямо пропорциональна концентрации комплексов лекарственное вещество – рецептор. Для построения графика «доза-эффект» в двойных обратных координатах экспериментальные точки соединяли прямой с использованием метода наименьших квадратов и экстраполировали до пересечения с осями ординат и абсцисс. Пересечение с осью ординат давало отрезок, который соответствовал

(1/Рм), обратная величина которого отражала максимально возможную реакцию давления (Рм, мм рт. ст.) и соответствовала количеству активных адренорецепторов. Пересечение с осью абсцисс отсекало отрезок, который был равен величине 1/К и отражал чувствительность адренорецепторов к агонисту, а обратная величина (К, мкг/кг) была равна дозе, вызывающей 50% от максимально возможной реакции давления. Для анализа ответной реакции сосудистых регионов нами использован и графический способ [4, 5] определения параметров взаимодействия, впервые предложенный Лайниувером и Берком.

Результаты исследования и их обсуждение

В данном разделе представлены данные о реактивности системного давления на введение внутривенно восьми возрастающих доз норадреналина по сравнению с реактивностью на такие же дозы адреналина после 10 дней холодовой адаптации (рис. 1).

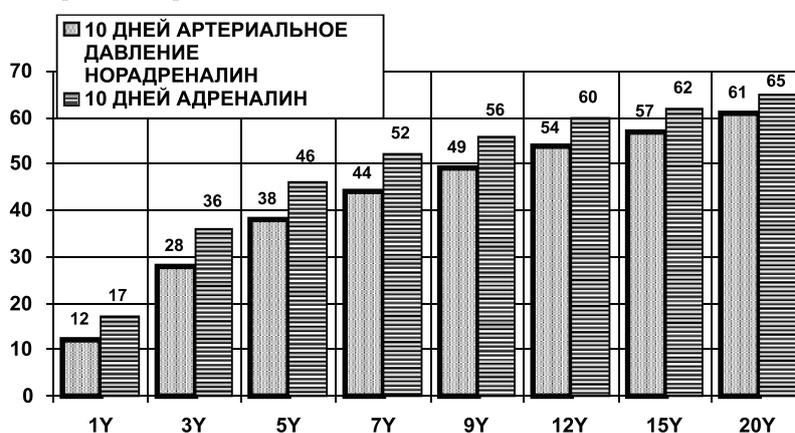


Рис. 1. Средние величины повышения артериального давления на норадреналин и адреналин после 10 дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: дозы препарата в мкг/кг (Y). По оси ординат: изменение системного давления в мм рт.ст., темные столбики – реакция на норадреналин, более светлые столбики – реакция на адреналин

Введение восьми возрастающих доз норадреналина вызывало в обеих исследуемых группах увеличение прессорной реакции артериального давления. У животных после 10 дней холодовой адаптации (см. рис. 1) при введении 1,0 мкг/кг норадреналина артериальное давление повышалось на $(M + m) P = 12 + 0,46$ мм рт.ст., при введении дозы 3,0 мкг/кг прессорная реакция артериального давления увеличилась на $P = 28 + 0,91$ мм рт. ст. Дальнейшее увеличение вводимых доз норадреналина вело к увеличению прессорной реакции (см. рис. 1) артериального давления. При введении максимальной исследуемой дозы 20 мкг/кг артериальное давление повысилось на $P = 61 + 1,06$ мм рт. ст. При дозе 1 мкг/кг в контрольной группе артериальное давление повысилось на $P = 8$ мм рт. ст., после 10 дней адаптации к холоду артериальное давление повыси-

лось на большую величину и составило $P = 12$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). При дозе норадреналина 3 мкг/кг в контрольной группе $P = 24$ мм рт. ст., а после 10 дней адаптации к холоду также было больше контроля и составило $P_m = 28$ мм рт. ст., ($P < 0,01$). При дозе норадреналина 5 и 7 мкг/кг прессорные реакции артериального давления в контрольной группе и после 10 дней холодовой адаптации достоверно не отличались друг от друга ($P > 0,05$). Последующие дозы норадреналина 9, 12, 15, 20 мкг/кг вызывали уже большее увеличение артериального давления в контрольной группе, по сравнению с животными после 10 дней адаптации к холоду ($P < 0,01$). Таким образом, было установлено, что прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10 дней холодовой адаптации на низкие дозы (1, 3 мкг/кг) была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы

(5, 7 мкг/кг) не отличалась от контроля, а на высокие дозы (9, 12, 15, 20 мкг/кг) становится уже меньше контрольной группы (см. рис. 1).

Для количественной характеристики действия различных доз норадреналина на системное давление после 10 дней холодовой адаптации на рис. 2 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2, прямая, отражающая реактивность системного давления животных на норадреналин после 10 дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,013$, что соответствует $P_m = 76,9$ мм рт. ст. Реактивность контрольной группы животных представлена на рис. 2 прямой (NA-N), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,00636$, что соответствует $P_m = 157,2$ мм рт. ст. Таким образом, максимально возможная прессорная реакция артериального давления на норадреналин уменьшилась с $P_m = 157,2$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст. после

10 дней холодовой адаптации, т.е. уменьшилась на 51%. Чувствительность же прессорной реакции системного давления на норадреналин увеличилась с $1/K = 0,06$ в контроле до $1/K = 0,2$ после 10 дней холодовой адаптации, т.е. увеличилась на 233% (см. рис. 2). Таким образом, можно сделать заключение, что после 10 дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к норадреналину увеличилась в 3,33 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 2,04 раза ($P < 0,05$), в результате эффективность (E) реактивности системного давления к норадреналину была на 63% больше контрольной группы. Поэтому прессорная реакция артериального давления на норадреналин после 10 дней холодовой адаптации на низкие дозы была больше, чем в контрольной группе, на средние дозы не отличалась от контроля, а на высокие дозы становится уже меньше контрольной группы.

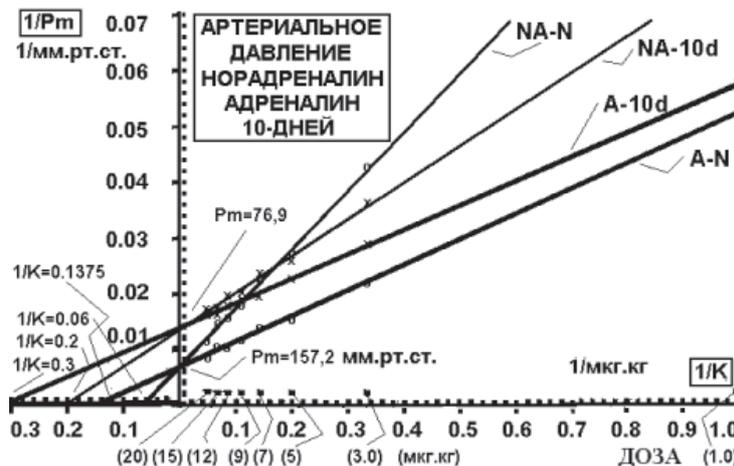


Рис. 2. Повышение артериального давления кролика на норадреналин и адреналин в двойных обратных координатах в контрольной группе (N) и после 10 дней холодовой адаптации (10d). (NA-N) норадреналин, контрольная группа; (NA-10d) – норадреналин после 10 дней холодовой адаптации; (A-N) – адреналин, контрольная группа; (A-10d) – адреналин, после 10 дней холодовой адаптации. По оси абсцисс: от пересечения с осью ординат направо – доза препарата в обратной величине (1/мкг.кг); ниже в круглых скобках – доза препарата в прямых величинах (мкг.кг); от пересечения с осью ординат налево – величина чувствительности взаимодействия ($1/K$) рецепторов с миметиком, а обратная ей величина отражает сродство (K , мкг/кг) рецепторов к миметику, K = дозе, вызывающей 50% от максимального эффекта (P_m). По оси ординат: обратная величина системного давления ($1/P_m$); прямая величина (P_m , мм рт. ст.) – пропорциональна количеству активных рецепторов

После 10 дней холодовой адаптации прессорная реакция системного давления на все дозы адреналина достоверно ($p < 0,05$) превышала реакции на норадреналин (см. рис. 1). Так, при дозе 1 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 12 мм рт. ст., а на адреналин на 17 мм рт. ст. ($p < 0,05$). При дозе 3 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 28 мм рт. ст., а на адреналин на 36 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 5 мкг/кг на

норадреналин системное давление повысилось на 38 мм рт. ст., а на адреналин на 46 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 7 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 44 мм рт. ст., а на адреналин на 52 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 9 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 49 мм рт. ст., а на адреналин на 56 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 12 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 54 мм рт. ст., а на адреналин

на 60 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 15 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 57 мм рт. ст., а на адреналин на 62 мм рт. ст. ($p < 0,05$). На дозу 20 мкг/кг на норадреналин системное давление повысилось на 61 мм рт. ст., а на адреналин на 65 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Следует отметить, что при меньших дозах адреналин оказывал в процентном отношении к норадреналину более сильные прессорные реакции, чем на более большие дозы. Так, в дозе 1 мкг/кг адреналин действовал на 30% больше норадреналина, при дозе 7 мкг/кг действовал больше на 16%, а при дозе 20 мкг/кг адреналин давал прессорный эффект только на 7% больше норадреналина.

Поэтому для выяснения механизмов взаимодействия медиатор-рецептор мы провели анализ реактивности норадреналина и адреналина на системное давление в двойных обратных координатах Лайниувера-Берка, что позволило определить максимально возможную реакцию (P_m), пропорциональную количеству активных рецепторов, определить чувствительность ($1/K$), эффективность (E), константу диссоциации рецептор-медиатор (K) (см. рис. 2). Поэтому для количественной характеристики действия различных доз адреналина на системное давление после 10 дней холодовой адаптации на рис. 2 представлен график изменения системного давления в двойных обратных координатах. Как видно из рис. 2, прямая, отражающая данные опытов у животных после 10 дней адаптации к холоду, пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,013$, что соответствует $P_m = 76,9$ мм рт. ст. Контрольная группа животных представлена на рис. 2 прямой (АН), которая пересекает ось ординат при $1/P_m = 0,0063$, что соответствует $P_m = 158,7$ мм рт. ст.

Таким образом, после 10 дней холодовой адаптации максимально возможная прессорная реакция артериального давления на адреналин уменьшилась с $P_m = 158,7$ мм рт. ст. в контроле до $P_m = 76,9$ мм рт. ст. после 10 дней холодовой адаптации. Чувствительность же прессорной реакции системного давления на адреналин увеличилась с $1/K = 0,137$ в контроле до $1/K = 0,3$ после 10 дней холодовой адаптации.

Таким образом, после 10 дней адаптации к холоду чувствительность ($1/K$) прессорной реакции системного давления к адреналину увеличилась в 2,18 раза, но снизилась максимально возможная прессорная реакция (P_m) в 2,06 раза, эффективность (E) реактивности системного давления достоверно не отличалась от контрольной группы.

Заключение и выводы

Сравнительный анализ действия норадреналина с адреналином на системное давление

показал, что на все дозы прессорная реакция артериального давления больше на адреналин, чем на норадреналин как в контрольной группе, так и после 10 дней холодовой адаптации животных. В контрольной группе (P_m) максимально возможная прессорная реакция системного давления на норадреналин и адреналин была одинаковой ($P_m = 157,2$ мм рт. ст.), а чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 2,2 раза, чем у норадреналина. Поэтому прессорная реакция системного давления в контроле на адреналин и была больше норадреналина исключительно за счет большей чувствительности.

После 10 дней холодовой адаптации реактивность системного давления стала меньше контроля, как для норадреналина, так и для адреналина, и у обеих нейромедиаторов (P_m) максимально возможная реакция уменьшилась одинаково до $P_m = 76,9$ мм рт. ст., т.е. снизилась в 2,18 раза. А вот чувствительность ($1/K$) была больше у адреналина в 1,5 раза, чем у норадреналина. Поэтому прессорная реакция системного давления после 10 дней холодовой адаптации на адреналин и была больше норадреналина исключительно за счет большей чувствительности.

Список литературы

1. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции аднерорецепторов. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
2. Гуринов В.Н. Терморегуляция и симпатическая нервная система. – Минск: Наука и техника, 1989. – 231 с.
3. Козырева Т.В. Модуляция функциональных свойств терморепрепторов кожи // Нейрофизиология. – 1992. – Т. 24. №5. – С. 542–551.
4. Манухин Б.Н. Физиология аднерорецепторов. – М., 1968. – 234 с.
5. Манухин Б.Н., Ананьев В.Н., Ананьева О.В. Изменения α_1 , α_2 - и β -аднергических реакций артериального давления в сосудах задних конечностей кроликов при адаптации к холоду // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – №12, Т.87. – С. 1634–1642.
6. Соболев В.И., Чирва Г.И. О физиологических механизмах терморегуляции человека при адаптации к холоду // Физиология человека. – 1987. – Т. 13, №4. – С. 647.
7. Сорокина Л.В., Лупандин Ю.В. Размер тела и терморегуляционная активность двигательных единиц у млекопитающих // Физиол. журн. СССР. – 1990. – Т. 76, №2. – С. 239–246.
8. Стабровский Е.М., Коровин К.Ф. Катехоламины в тканях белых крыс и их обмен при охлаждении // Физиол. журн. СССР. – 1972. – Т. 58, №3. – С. 414.
9. Пастухов Ю.Ф., Хаскин В.В. Аднергический контроль термогенеза при экспериментальной адаптации животных к холоду // Успехи физиологических наук. – 1979. – Т. 10, №3. – С. 121–144.

Рецензенты:

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

Торшин В.И., д.б.н., зав. кафедрой нормальной физиологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 08.07.2011.

УДК 616.135 – 053.1 – 089 – 06 – 084

**ПРОФИЛАКТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОРРЕКЦИИ
ВРОЖДЕННОЙ ДЕФОРМАЦИИ ДУГИ АОРТЫ****Аракелян В.С., Иванов А.А.***Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, РАМН, Москва,
e-mail: info@heart-house.ru*

Статья посвящена современным аспектам профилактики неврологических осложнений при операциях по поводу редкого врожденного порока развития сердечно-сосудистой системы – врожденной деформации дуги аорты, сопровождающимся пережатием дуги аорты, в т.ч. проксимальное левой общей сонной артерии. Описаны основные компоненты формирования нарушений мозгового кровообращения на этапе пережатия аорты, роль механизма ауторегуляции. Оценено значение гипотермии, вспомогательного искусственного кровообращения, селективной перфузии ветвей дуги аорты в предупреждении нарушений мозгового и спинального кровообращения.

Ключевые слова: врожденная деформация дуги аорты, кинкинг аорты, неврологические осложнения**CEREBRAL COMPLICATIONS PROPHYLAXIS IN CORRECTION
OF CONGENITAL DEFORMATION OF THE AORTIC ARCH****Arakelyan V.S., Ivanov A.A.***Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery Russian Academy of Medical Sciences, Moscow,
e-mail: info@heart-house.ru*

The article is devoted modern aspects of prophylaxis of neurologic complications at operations concerning rare congenital developmental anomaly of cardiovascular system – the congenital deformation of the aortic arch accompanied by cross-clamping of the arch of the aorta proximal to the left common carotid artery. The basic components of formation of cerebral circulatory injury at the stage of aortas cross-clamping and the role of autoregulation mechanism are described. The article concerns the importance of hypothermia, auxiliary artificial blood circulation, selective perfusion of branches of the aortic arch in the prevention of infringements of cerebral and spinal blood circulation.

Keywords: congenital deformation of the aortic arch, kinking of aorta, neurologic complications

Современная сердечно-сосудистая хирургия позволяет радикально излечивать большинство врожденных и приобретенных пороков сердца и сосудов, что обуславливают необходимость более фундаментального изучения редко встречаемых в клинике пороков развития сердца и сосудистого русла. Однако остаются разделы, в которых испытывают значительные трудности даже хирургические клиники с большим опытом. Это касается аневризм грудной аорты, особенно включающих ее дугу. В настоящее время на фоне улучшения диагностики этих заболеваний отмечается рост числа оперативных вмешательств по поводу аневризм [2, 4]. Это объясняется как улучшением диагностической базы, так и появившейся настороженностью врачей многих специальностей, повышением количества дегенеративных повреждений стенки аорты, в т.ч. и наследственного характера.

Среди аневризм грудной аорты особое место занимает врожденная патология дуги и нисходящей аорты. Врожденная деформация дуги аорты (ВДДА) – это врожденный порок аорты, который характеризуется удлинением, извитостью и перегибами дуги аорты при патологическом строении ее стенки. Описание аневризмы дистального отдела дуги и/или нисходящей грудной аорты на

фоне ее многочисленных изгибов, извитости встречается в работах многих иностранных и отечественных авторов [1, 3, 5, 6]. Единичные наблюдения не позволяли авторам делать какие-либо заключения относительно закономерностей развития, характерных клинических проявлений и вариантов хирургического лечения врожденной деформации дуги и нисходящей аорты. Единичные публикации говорят о неблагоприятном прогнозе для пациентов без оперативного лечения в отдаленные сроки наблюдения [7].

Располагаясь в дистальном отделе дуги аорты или начальном отделе нисходящей аорты, ВДДА часто вызывает необходимость пережатия ветвей дуги аорты при выполнении хирургического вмешательства. Это диктует необходимость особого отношения к профилактике неврологических осложнений. Высокая толерантность головного мозга к пережатию сонной артерии при проведении ультразвуковой доплерографической пробы не всегда означает интраоперационную безопасность пациента, особенно в молодом возрасте, когда ткани особенно чувствительны к ишемии [5, 6]. Целью работы послужило оценка возможностей различных методов защиты мозга при операциях по поводу ВДДА, сопрово-

ждающихся пережатием экстракраниальных артерий.

Материалы и методы исследования

В основу работы положен анализ 54 клинических наблюдений пациентов с ВДДА, оперированных в отделении артериальной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН в период с 1960 по 2010 год. Это является наибольшим мировым опытом для одного лечебного учреждения.

Средний возраст больных составил $20,8 \pm 13,2$ лет, причем до 30 лет было более 70% больных. Соотношение женщин и мужчин 1:1.

Основными инструментальными методами диагностики являлись рентгенконтрастная ангиография и, в последние годы, компьютерная ангиография с контрастированием и построением 3D-реконструкций. Распределение пациентов по локализации было следующим: локальное поражение аорты между левой общей сонной и подключичной артериями – 18 человек (33,3%), с вовлечением устья подключичной артерии и начального отдела нисходящей аорты – 27 больных (50%), дистальнее левой подключичной артерии – 9 больных (16,7%). Аневризмы аорты, развившиеся в области извитой аорты, отмечены у 88% больных, а у пациентов старше 20 лет – в 100% случаев. Средний размер аневризм составил для дистальной части дуги аорты $66,4 \pm 12,7$ мм (max 120 мм), для нисходящей грудной аорты $58,3 \pm 9,2$ (max 96 мм). Признаки компрессионного воздействия на окружающие органы и ткани отмечены только у 14 из 45 пациентов (31,1%) – 11 больных с аневризмами дистальной части дуги аорты и 3 пациентов с аневризмой нисходящего отдела аорты.

Важное значение придавалось особенностям отхождения брахиоцефальных ветвей. Абберантное отхождение правой подключичной артерии (*a.luzoria*) отмечено у 4 больных, в 2 случаях наблюдалось отхождение гипоплазированной левой позвоночной артерии от дуги аорты, отхождение левой ОСА от брахиоцефального ствола у 1 пациента, гипоплазия левой подключичной артерии у 3 пациентов. Также у 3 пациентов выявлена умеренная гипоплазия нисходящей аорты.

Нарушение пульсации артерий левой верхней конечности (ослабление или отсутствие) отмечено у 26 больных, т.е. каждый второй пациент имеет нарушение кровотока в бассейне левой подключичной артерии. Нарушение кровотока по правой подключичной артерии не является характерным для врожденной деформации дуги аорты. Выявленная у 4 пациентов *a.luzoria* вызывала нарушение кровотока по артериям правой верхней конечности только в 2 случаях. Таким образом, 18,5% пациентов с ВДДА, кроме необходимости пережатия ветвей дуги аорты во время операции, имеют разного рода отклонения в развитии брахиоцефальных ветвей.

Из сопутствующих пороков выявлены: коарктация аорты – 10 случаев, ДМЖП – 2 пациента, тетрада Фалло, подклапанный стеноз аорты, открытое овальное окно по 1 случаю (27,7%).

Все пациенты были оперированы. В условиях гипотермии оперировано 34 пациента, нормотермии – 6 больных, с использованием метода вспомогательного искусственного кровообращения – 14 больных (левожелудочковый обход и при необходимости с селективной перфузией левой общей сонной и подключичной артерий). Аорта проксимальнее левой общей сонной артерии пережималась у 17 пациентов.

Учитывая, что 50% пациентов имели врожденную деформацию дистального отдела дуги аорты с переходом на нисходящую грудную аорту и, следовательно, у этих больных имелось вовлечение в процесс устья левой подключичной артерии, потребовавшее реконструкции у 27 человек. В 16 случаях выполнена резекция начального сегмента подключичной артерии с ее протезированием и реплантацией протеза конец в бок протеза или нисходящей аорты (рис. 1). У 7 пациентов после резекции измененного участка подключичной артерии удалось без натяжения реплантировать артерию в бок протеза. Одномоментное протезирование общей сонной и подключичной артерии бифуркационным протезом выполнено у 1 пациента как следствие прорезывания швов в области проксимального анастомоза, потребовавшее перекладывания анастомоза сразу дистальнее брахиоцефального ствола (операция в условиях гипотермии, ОНМК не отмечено). Одномоментное протезирование 2 подключичных артерий при *a.luzoria*, отходившей на границе измененной и нормальной грудной аорты, выполнено в 1 случае в условиях искусственного кровообращения и селективной перфузии обеих артерий (рис. 2). В 2 случаях артерия была перевязана в связи с отсутствием ретроградного кровотока (гипоплазия артерии, тромбоз на фоне расслоения артерии) без развития послеоперационной ишемии верхней конечности или стилл-синдрома.

Учитывая высокий риск пережатия аорты проксимальнее брахиоцефального ствола, возможность прорезывания швов на измененной стенке аорты и высокую вероятность продления разреза аорты на восходящий отдел у больного с врожденной деформацией нисходящей грудной аорты и сопутствующей атрезией дистальной части дуги, начинающейся сразу от левой общей сонной артерии, в 1 случае применялся гипотермический циркуляторный арест. Использовалась двунаправленная перфузия восходящей аорты и бедренной артерии с раздельной канюляцией полых вен. Кровообращение остановлено при 18°C , время ареста 48 мин. Послеоперационный период протекал без осложнений, церебральных и спинальных нарушений не отмечено.

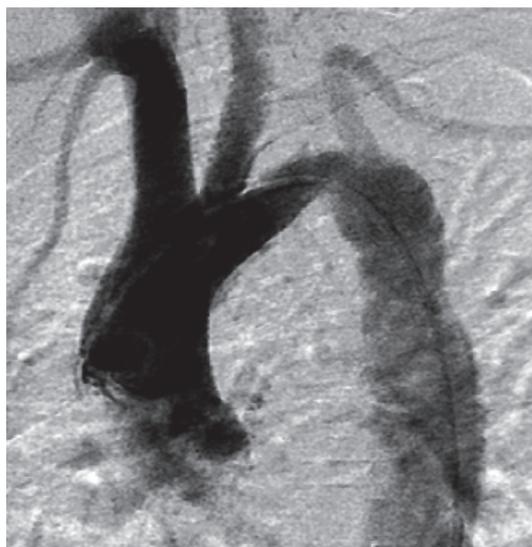
Результаты исследования и их обсуждение

Редко встречающаяся патология сердечно-сосудистой системы, особенно врожденные пороки развития, вызывают повышенное внимание специалистов в определении тактики лечения, особенностей операционного пособия. Эти аспекты, как правило, индивидуальны и основываются на оценке результатов как доступных методов исследования, так и совокупного опыта лечебного учреждения в лечении сложных видов патологии сердечно-сосудистой системы. У пациентов с ВДДА очень важно оценить расположение ветвей дуги аорты по отношению к ее кинкингу, возможную необходимость пережатия сонной артерии, вероятность возникновения интраоперационных осложнений и перехода на полную гипотермическую остановку кровообращения. Планирование защиты головного мозга должно

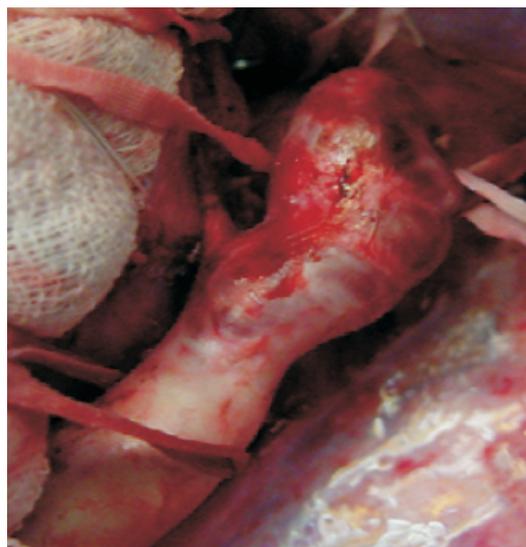
учитывать фактор артериальной гипертензии на этапе пережатия аорты, необходимость пережатия ветвей дуги, возможность развития деклампинг-гипотензии.

Применение гипотермии в хирургии аорты имеет длительную историю и основано на изменении интенсивности обмена веществ в ответ на снижение температуры тела. С каждым градусом потребность в энергии снижается на 6–7% и поэтому даже умеренная гипотермия обеспечивает приемлемый уровень защиты почек и внутренних

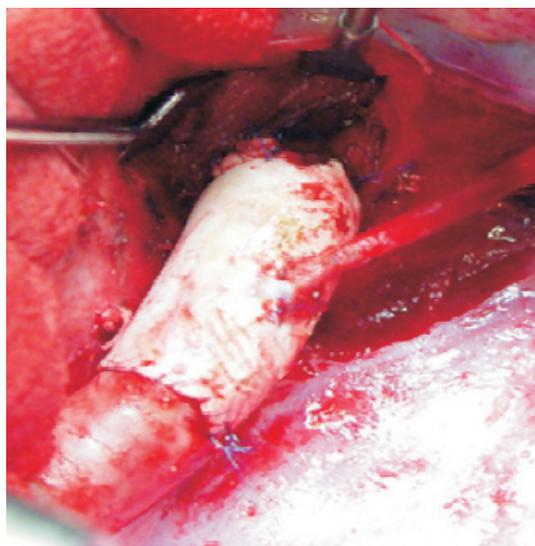
органов при пережатии аорты. Гипотермия также снижает вероятность повреждения нейронов, но гарантировать достаточный уровень обмена веществ не может. Таким образом, со стороны головного мозга минимальный безопасный временной уровень пережатия ветвей дуги аорты определить не всегда возможно. Применение вспомогательного искусственного кровообращения позволяет проводить адекватную перфузию ветвей дуги аорты, предупреждая развитие ишемии клеток головного мозга.



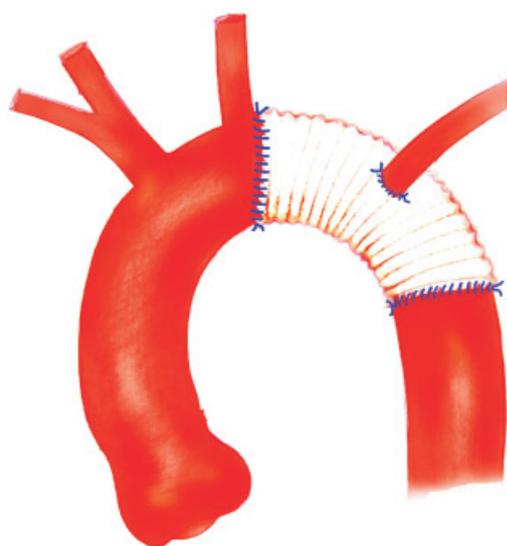
а



б



в



г

Рис. 1. Реконструкция дистального отдела дуги аорты при ВДДА пациента И.: а – аортограмма, б, в – интраоперационные фотографии этапов операции, д – схема проведенного вмешательства

Из 45 пациентов с локализацией врожденной деформации аорты в дистальном отделе дуги у 17 больных потребовалось

пережатие аорты между брахиоцефальным стволом и левой общей сонной артерией, т.е. практически в каждом третьем случае.

Среднее время пережатия левой общей сонной артерии составило $30,53 \pm 9,15$ мин (от 12 до 70 мин) для больных, оперированных в условиях гипотермии. В условиях нормотермии сонная артерия пережималась 1 раз на 30 мин без развития неврологических осложнений (пациент с сопутствующей коарктацией аорты). Острое нарушение мозгового кровообращения отмечено у 2 больных, оперированных в условиях

гипотермии, что от 14 случаев пережатия без перфузии составляет 14,3%. При этом оба пациента имели отрицательную пробу с пережатием по данным ультразвуковой доплерографии. Интраоперационно особенностей основного этапа операции не было, время пережатия аорты проксимальнее сонной артерии составило 55 и 25 мин, кровопотеря при операциях была умеренная (300 и 500 мл).

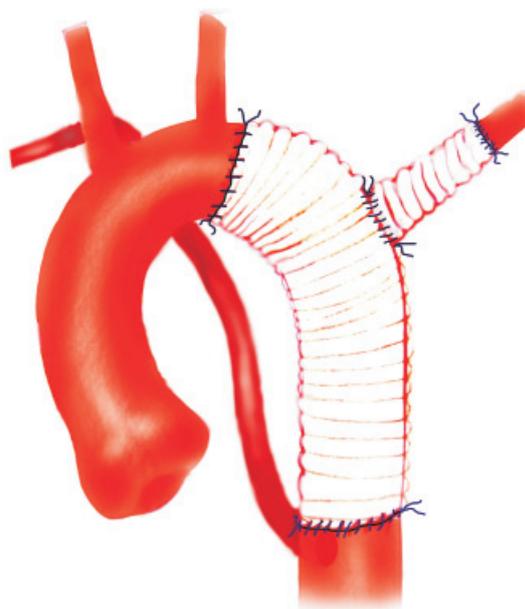


Рис. 2. Данные аортографии и схема вмешательства пациента с аневризмой дистального отдела дуги аорты на фоне ВДДА и *a. lusoria*

В 3 случаях применялась селективная перфузия левой общей сонной и подключичной артерий при операциях со вспомогательным искусственным кровообращением. У данной группы пациентов неврологических осложнений не отмечено. Отсутствие временного фактора на этапе наложения анастомозов несомненно способствует качеству их выполнения. При этом снижается вероятность повторного пережатия для наложения герметизирующих швов и, следовательно, повторных гемодинамических «качелей» в сосудах головного мозга. Из специфических осложнений у этой группы больных необходимо отметить завоздушивание контура в одном случае вследствие разгерметизации с попаданием воздуха в магистраль, ведущую в левую общую сонную артерию. На фоне остановленного кровотока воздух удален, восстановлена перфузия. Время остановки 3 мин, неврологических осложнений не было.

Несмотря на современные успехи медицины в области сердечно-сосудистой хирургии, риск развития интраоперационных неврологических осложнений при пережатии

ветвей дуги аорты остается высоким. Вопросы профилактики нарушений мозгового кровообращения во время операций на грудной аорте остаются актуальными и в настоящее время, т.к. это формирует не только значительную часть операционной смертности, но и радикально влияет на качество жизни у перенесших вмешательство. Главным и универсальным повреждающим агентом в механизме формирования нарушения мозгового кровообращения является гипоксия нейронов головного мозга с последующим ишемическим повреждением структур клеток. Являясь метаболически активным органом, мозг получает до 15% сердечного выброса. При этом в сером веществе мозговой кровотока в 4 раза интенсивнее, чем в белом, и составляет до 80 мл/100 г/мин [9].

Важнейшим моментом, регулирующим мозговой кровотока, является механизм ауторегуляции, обеспечивающий постоянное показателем перфузии мозга при колебаниях артериального давления от 50 до 150 мм рт. ст. [10]. Основными факторами, регулирующими мозговой кровотока, являются уровень CO_2 и pH в сосудах го-

ловного мозга. Снижение парциального давления CO_2 на 1 мм рт. ст. уменьшает интенсивность церебрального кровотока на 1–2 мл/100 г/мин, а падение PaCO_2 от 20 до 40 мм рт. ст. снижает величину мозгового кровотока вдвое. Острая гипервентиляция с гипокарбией менее 20 мм рт. ст. может привести к выраженной ишемии головного мозга, вызванной вазоконстрикцией [8].

Во время пережатия ветвей дуги аорты происходит резкое, внезапное снижение артериального давления в магистральных сосудах головного мозга. Возможности ауторегуляции в данном случае выражены ограничены. Время пережатия может варьироваться в больших пределах – от 5–10 мин до пережатия свыше 1 часа. Гипоперфузии особенно уязвимы конечные сосудистые регионы мозга, где ишемия появляется раньше и выражена интенсивнее. При этом идет накопление CO_2 и нарастание ацидоза, что также снижает интенсивность церебрального кровотока. Кроме того, накопление недоокисленных продуктов вызывает отек, что, в свою очередь, может дополнительно усилить нарушение перфузии тканей мозга, особенно в кортикальных слоях.

Применение вспомогательного искусственного кровообращения с селективной перфузией головного ветвей дуги аорты позволяет нивелировать эти процессы. В начале перфузии мозговой кровоток даже усиливается вследствие гемодилюции. При параллельном использовании гипотермии метаболическая активность нейронов снижается примерно на 5–7% с каждым градусом. Ауторегуляция сосудов головного мозга остается постоянной при изменениях перфузионного давления, несмотря на его неп пульсирующий характер, умеренную гипотермию и гемодилюцию [10].

Одним из основных осложнений операций с использованием искусственного кровообращения является церебральная материальная эмболия. Воздух, фрагменты атеросклеротических бляшек, жировые пузырьки, микротромбы неотъемлемая часть использования аппаратов искусственного кровообращения. Особенно часто встречается материальная эмболия у пациентов с распространенным атеросклерозом и поражением восходящей аорты. В целом, любое воздействие на восходящую и дугу аорты может вызвать эмболию. Использование фильтров, мембранных оксигенаторов снижает количество эмболических инцидентов.

В группе больных с врожденной деформацией дуги аорты более 70% пациентов были моложе 20 лет. Сопутствующая ишемическая болезнь на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий от-

мечена только у 1 пациента. Поэтому риск материальной эмболии у данной категории пациентов минимальный.

Таким образом, вспомогательное искусственное кровообращение позволяет выполнять оперативное лечение этой сложной группы больных с высокой степенью защиты от ишемического повреждения нейронов головного мозга. Возможность селективной перфузии левой общей сонной и подключичной артерий позволяет пережимать дугу аорты проксимальнее этих ветвей и накладывать анастомозы в удобных условиях без временного прессинга. Тщательное соблюдение протокола операции позволяет как существенно уменьшить вероятность развития тяжелых неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде, так и предупредить фатальные осложнения в отдаленные сроки.

Список литературы

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989.
2. Покровский А.В. Клиническая ангиология. – Т. 1. – М.: Медицина, 2004. – 808 с.
3. Acikel U., Ugurlu B., Hazan E., Salman E. Cervical aortic arch. A case report. – *Angiology*, 1997. – Jul; 48(7). – P. 659–62.
4. Crawford E.S., Svensson L.G., Coselli J.S. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1989. – №98. – P. 659–74.
5. Dossche K.M., Schepens M.A., Morshuis W.J. et al. Antegrade selective cerebral perfusion in operations on the proximal thoracic aorta // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – № 67(6): 1904310. – discussion 1919-21,
6. Hagl C., Ergin M.A., Galla J.D. Neurological outcome after ascending aorta – aortic arch operations: effect of brain protection on highrisk patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – №121. – P. 1107–21.
7. Ikonomidis J.S., Robbins R.C. Cervical aortic arch with pseudocoarctation: presentation with spontaneous rupture // *Ann Thorac Surg.* – 1999. – Jan; 67(1). – P. 248–50.
8. Kass I.S. Physiology and metabolism of the brain and spinal cord / Kass I.S. // *Handbook of Neuroanesthesia* / Eds P. Newfield, J.E.Cottrel; 3rd edition. – Philadelphia: Lippincott W&W, 1999. – P. 3–19.
9. Okada E. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head / E.Okada, M. Firbank, M. Schweiger et al. // *Appl. Optics.* – 1997. – Vol. 36, №1. – P. 21–31.
10. Lassen N.A. Physiology of cerebral blood flow / N.A. Lassen, M.S. Christensen // *Brit. J. Anesth.* – 1976. – Vol. 48, №8. – P. 719–734.

Рецензенты:

Ковалев С.А., д.м.н., профессор, зав. отделением кардиохирургии №2 ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», г. Воронеж;

Ольшанский М.С., д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 577.342 + 577.346

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КСАНТОЗИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**¹Асадуллина Н.Р., ^{1,2}Гудков С.В., ^{1,2}Брусков В.И.**¹*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН;*²*Пуцинский государственный университет, Пуццино, e-mail: micronelly@rambler.ru*

Окислительный стресс является причиной многих патологических процессов в клетке, поэтому изучение новых природных антиоксидантов, нейтрализующих его последствия, является актуальной задачей. С помощью усиленной хемилюминесценции в системе люминол-4-йодофенол-пероксидаза и флуоресцентного зонда – кумарин-3-карбоновой кислоты установлено, что ксантозин (Хао) в концентрациях 0,02–1 мМ уменьшает радиационно-индуцированное образование перекиси водорода и гидроксильных радикалов в водных растворах. Методом иммуноферментного анализа с использованием специфических к 8-оксогуанину (8-ОГ) антител показано, что Хао в концентрациях 0,02–1 мМ уменьшает индуцированное рентгеновским излучением образование 8-ОГ в ДНК. Используя микроядерный тест, выявлено, что Хао при внутрибрюшинном введении уменьшает количество полихроматофильных эритроцитов с микроядрами у мышей, облученных в дозе 1,5 Гр.

Ключевые слова: ксантозин, активные формы кислорода, рентгеновское излучение**ANTIOXIDANT PROPERTIES OF XANTHOSINE UNDER X-RAYS EXPOSURE****¹Asadullina N.R., ^{1,2}Gudkov S.V., ¹Bruskov V.I.**¹*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS;*²*Pushchino State University, Pushchino, e-mail: micronelly@rambler.ru*

Oxidative stress is the cause of many pathological processes in cells. Thereby the study of new natural antioxidants eliminating its consequences is an actual task. Using the enhanced chemiluminescence with luminol-p-iodophenol-peroxidase system and coumarin-3-carboxylic acid, it was shown that xanthosine (Xao) in the concentration 0,02–1 mM reduced radiation induced formation of hydrogen peroxide and hydroxyl radicals in aqueous solutions. Using enzyme-linked immunosorbent assay with specific antibodies against 8-oxoguanine (8-OG) it was established that Xao in the concentration 0,02–1 mM decreases the formation of 8-OG, a key biomarker to DNA damage by reactive oxygen species under the action of X-rays. By micronucleus test it was established that intraperitoneal administration Xao reduced the amount of polychromatophilic erythrocytes with micronucleus in mice irradiated by 1,5 Gy.

Keywords: xanthosine, reactive oxygen species, X-ray radiation

Активные формы кислорода (АФК) образуются как в процессе нормального аэробного клеточного метаболизма, так и в результате воздействия ряда факторов окружающей среды, таких как ионизирующее и УФ-излучения, тепло, канцерогены и др. С одной стороны, АФК, образующиеся в клетках и межклеточном пространстве, могут вызывать повреждения биологических структур ДНК, белков, липидов и др., а с другой, они выполняют сигнальную функцию, направленную на нейтрализацию окислительного стресса, обусловленного АФК [7]. Во всех живых организмах существуют системы антиоксидантной защиты клеток, предохраняющие их от избыточного содержания АФК, представленные специализированными ферментами и низкомолекулярными антиоксидантами. Способность снижать концентрацию АФК обусловлена их реакцией с легко окисляемыми группами антиоксидантов. Ранее было установлено, что среди природных пуриновых соединений – гуанозин (Guo), инозин (Ino) и гуанозин-5-монофосфат (ГМФ) обладают ярко выраженными антиоксидантными и радиозащитными свойствами [1, 8, 6].

В данной работе исследованы антиоксидантные свойства ксантозина (Хао), который представляет собой природный продукт катаболизма пуринов.

Цель исследования: с помощью различных тест-систем изучить антиоксидантные свойства ксантозина.

Материалы и методы исследования

Воздействие ионизирующего излучения

Облучение проводили на рентгеновской терапевтической установке РУТ-15 (Мосрентген, Россия) в дозе 7 Гр (1 Гр/мин, фокусное расстояние 37,5 см, ток 20 мА, напряжение 200 кВ) или 4,5 Гр/мин (для иммуноферментного анализа) фокусное расстояние 19,5 см, ток 20 мА, напряжение 200 кВ).

Определение перекиси водорода

Для количественного определения H_2O_2 использовали высокочувствительный метод усиленной хемилюминесценции в системе люминол – 4-йодофенол – пероксидаза. Ксантозин в концентрациях 0,02; 0,05; 0,1; 1 мМ в фосфатном буфере (1 мМ, pH 7,4) подвергали воздействию рентгеновского излучения в стеклянных флаконах (Beckman, США). Интенсивность хемилюминесценции измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Бета-1 («Медаппаратура», Украина). Калибровку измерений осуществляли с помощью H_2O_2 известной концентрации [5].

Определение гидроксильных радикалов

Гидроксильные радикалы (ОН-радикалы) определяли с помощью специфического флуоресцентного зонда, кумарин-3-карбоновой кислоты, как описано ранее [6]. Хао в концентрациях 0,02; 0,05; 0,1; 1 мМ в 1 мМ в фосфатном буфере, рН 7,4, облучали рентгеновским излучением в стеклянных флаконах. Интенсивность флуоресценции проб измеряли на спектрофлуориметре SFM 25A («Kontron Instruments», Италия) при $\lambda = 400$ нм и $\lambda = 450$ нм в зеркальной кварцевой кювете при комнатной температуре. Для калибровки результатов образования ОН-радикалов использовали растворы аутентичного препарата 7-гидроксикумарин-3-карбоновой кислоты известной концентрации [4].

Иммуноферментный анализ

Детальное описание использованного метода иммуноферментного анализа опубликовано ранее [7]. Ксантозин в концентрациях 0,02; 0,05; 0,1; 1 мМ в растворе ДНК облучали рентгеновским излучением в пробирках (Erpendorf, Germany). Содержание 8-оксогуанина определяли на основании известной величины его радиационно-химического выхода в ДНК.

Животные

В экспериментах использовались 6-недельные самцы белых мышей (Кv:SHK) (18–20 г). Все экспериментальные протоколы получили одобрение комитета по биоэтике Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Микроядерный тест

Хао вводили мышам внутрибрюшинно (45 мкг/г в 0,14 М NaCl) за 15 мин до и через 15 мин после облучения в дозе 1,5 Гр. Данная величина дозы была выбрана как наиболее оптимальная, так как линейная зависимость «доза-эффект» для мышей Кv:SHK при образовании МЯ в ПХЭ проявляется в диапазоне доз 0–1,5 Гр [2]. Мышей умерщвляли методом цервикальной дислокации через 24 ч после облучения, поскольку максимальный выход ПХЭ с МЯ наблюдается примерно через сутки после воздействия ионизирующей радиации. Процедуры, связанные с изготовлением и окрашиванием гистологических препаратов, описаны ранее [1]. Подсчет ПХЭ, содержащих МЯ, осуществляли с помощью светового микроскопа ЛОМО «МикМед-2» (Россия) с иммерсионным объективом при увеличении $\times 1000$. Ана-

лизировали данные для 5 особей на одну экспериментальную точку, с подсчетом не менее 2000 ПХЭ на мышь.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что АФК образуются при радиоллизе воды под действием ионизирующего излучения. Наиболее долгоживущей разновидностью АФК является H_2O_2 , которая может оказывать как повреждающее действие на различные клеточные структуры, так и играть сигнально-регуляторную роль, связанную с активацией процессов восстановления повреждений или апоптоза [3]. Количество образовавшейся H_2O_2 линейно зависит от поглощенной дозы в диапазоне 1–7 Гр. Исследовано влияние Хао в концентрациях 0,02; 0,05; 0,1 и 1 мМ на образование H_2O_2 в фосфатном буфере под воздействием рентгеновского излучения в дозе 7 Гр (табл. 1). Доза 7 Гр является летальной для большинства млекопитающих. Как видно из результатов табл. 1, Хао уменьшает индуцированное рентгеновским излучением образование H_2O_2 в растворе при увеличении его концентрации до 1 мМ в 3,9 раза. Гидроксильные радикалы являются наиболее реакционно-способной разновидностью АФК и приводят к окислительным повреждениям биологических макромолекул. Исследовано влияние Хао на образование ОН-радикалов в фосфатном буфере под действием рентгеновского излучения в дозе 7 Гр (табл. 1) с использованием специфичного для ОН-радикалов флуоресцентного зонда – кумарин-3-карбоновой кислоты. В диапазоне доз 1–7 Гр наблюдается линейная зависимость эффекта от величины дозы. Хао в диапазоне концентраций 0,02–1 мМ снижает генерацию ОН-радикалов в три раза.

Таблица 1

Влияние ксантозина в диапазоне концентраций 0,02–1 мМ на генерацию перекиси водорода, гидроксильных радикалов в фосфатном буфере (1 мМ; рН 7,4) и образование 8-ОГ в растворе ДНК, облученных в дозе 7 Гр. ФИД – фактор изменения дозы. Данные представлены как средние значения и их ошибки по трем независимым экспериментам

| Воздействие | H_2O_2 , мкМ | ФИД | ОН-радикалы, мкМ | ФИД | 8-ОГ на 10^5 гуанинов в ДНК | ФИД |
|--------------------|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 7 Гр | $0,59 \pm 0,07$ | - | $1,78 \pm 0,02$ | - | $5,5 \pm 0,3$ | - |
| 7 Гр + Хао 0,02 мМ | $0,37 \pm 0,05^*$ | 1,6 | $1,62 \pm 0,02^*$ | 1,1 | $4,5 \pm 0,3^*$ | 1,2 |
| 7 Гр + Хао 0,05 мМ | $0,29 \pm 0,03^*$ | 2,0 | $1,53 \pm 0,01^*$ | 1,2 | $3,4 \pm 0,2^*$ | 1,6 |
| 7 Гр + Хао 0,1 мМ | $0,26 \pm 0,06^*$ | 2,3 | $1,36 \pm 0,01^*$ | 1,3 | $2,6 \pm 0,2^*$ | 2,1 |
| 7 Гр + Хао 1 мМ | $0,15 \pm 0,04^*$ | 3,9 | $0,60 \pm 0,01^*$ | 3,0 | $2,1 \pm 0,1^*$ | 2,6 |

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля (7 Гр) по критерию Стьюдента.

Известно, что окисление гуанина в ДНК приводит к образованию 8-ОГ, который является ключевым биомаркером повреждения ДНК АФК в процессе радиолитиза ДНК. С помощью иммуноферментного анализа, с применением специфических к 8-ОГ антител исследовано влияние Хао на образование 8-ОГ в ДНК под действием рентгеновского излучения в дозе 7 Гр. Как показано в табл. 1, Хао в диапазоне концентраций 0,02–1 мМ снижает радиационно-индуцированное образование 8-ОГ в 2,6 раза. Добавление Хао к необлученной ДНК не влияет на увеличение образования 8-ОГ, из чего следует, что ксантозин не вступает в реакцию с первичными антителами.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что Хао способен снижать радиационно-индуцированную генерацию перекиси водорода, ОН-радикалов в водных растворах и образование 8-ОГ в ДНК *in vitro* (см. табл. 1). Наши данные согласуются с ранее опубликованными результатами по другим природным пуриновым соединениям. Ранее показано, что Guo, Ino [1] и ГМФ [6] проявляют антиоксидантные свойства. Хао более эффективно, по сравнению с Guo, Ino и ГМФ, уменьшает образование H₂O₂ и ОН-радикалов в водном растворе в концентрации 1 мМ. Антиоксидантная способность по этим тестам увеличивается к ряду Хао > ГМФ > Guo > Ino. Однако в слу-

чае образования 8-ОГ в ДНК антиоксидантный эффект увеличивался следующим образом: Guo > Ino > Хао > ГМФ.

Кроме исследования антиоксидантных свойств Хао *in vitro* проведены исследования его антиоксидантных свойств *in vivo* на мышах. Микроядерный тест является общепринятым методом для оценки эффективности различных защитных средств от генотоксических повреждений, таких как образование ПХЭ с МЯ в красном костном мозге. Было исследовано влияние Хао при его внутрибрюшинном введении мышам за 15 мин до воздействия рентгеновского излучения и через 15 мин после облучения в дозе 1,5 Гр на частоту образования МЯ в ПХЭ в костном мозге (табл. 2). При введении Хао необлученным животным не наблюдается изменения процента ПХЭ с МЯ. Как видно из табл. 2, процент ПХЭ с МЯ после воздействия рентгеновского излучения в дозе 1,5 Гр увеличился почти в 10 раз от 0,5 %, при отсутствии воздействия до 4,8 %. Введение Хао мышам до воздействия рентгеновского излучения привело к уменьшению частоты образования ПХЭ с МЯ примерно в 1,3 раза, при введении после – в 1,6 раза по сравнению с облученным контролем. При аналогичном введении Ino, Guo [1] и ГМФ [6] после облучения наблюдалось уменьшение в 1,5 и 1,7 раза соответственно.

Таблица 2

Влияние ксантозина (45 мкг/г), введенного внутрибрюшинно мышам за 15 мин до и через 15 мин после воздействия рентгеновского излучения в дозе 1,5 Гр, на частоту образования МЯ в ПХЭ в красном костном мозге мышей

| Воздействие | Количество животных | Количество ПХЭ | Количество ПХЭ с МЯ | Процент ПХЭ с МЯ |
|------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|------------------|
| 0 Гр | 5 | 10365 | 56 | 0,54 ± ± 0,07* |
| 0 Гр + Хао | 5 | 10236 | 51 | 0,50 ± ± 0,05* |
| 1,5 Гр | 5 | 10287 | 494 | 4,81 ± 0,42 |
| 1,5 Гр + Хао до облучения | 5 | 10312 | 371 | 3,60 ± 0,30* |
| 1,5 Гр + Хао после облучения | 5 | 10312 | 319 | 3,10 ± 0,30* |

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля (7 Гр) по критерию Стьюдента.

Защитный и антиоксидантный эффекты Хао *in vivo* и *in vitro* можно объяснить тем, что ксантозин имеет низкий окислительно-восстановительный потенциал (порядка 1,0 в Red/Ox) [9].

Другие возможные механизмы защитных свойств ксантозина *in vivo* могут быть связаны с влиянием его на процесс репарации ДНК и на нейтрализацию долгоживущих радикалов белка, которые способны генерировать АФК в течение длительного времени после воздействия ионизирующего

излучения [2]. Известно, что производные ксантина являются неконкурентными лигандами аденозиновых рецепторов A₁ и A₂ [10], которые вовлечены в сигнальные пути, связанные с процессами дифференцировки, иммунного ответа и др.

Заключение

Таким образом, установлено, что ксантозин проявляет существенные антиоксидантные свойства *in vitro* и *in vivo*. Полученные данные позволяют предполагать,

что ксантозин может эффективно препятствовать развитию окислительного стресса и может быть перспективным радиозащитным веществом.

Авторы благодарны д.ф.-м.н. А.Б. Гапееву за помощь в оформлении статьи. Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований (10-04-00949-а; 10-04-00800-а) и Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых (МК-108.2010.4).

Список литературы

1. Гуанозин и инозин как природные генопротекторы для клеток крови мышей при воздействии рентгеновского излучения // Радиационная биология. Радиоэкология / С.В. Гудков и др. – 2006. – Т. 46, № 6. – С. 713–718.
2. Генотоксическое действие *in vivo* долгоживущих радикалов белка, индуцируемых рентгеновским облучением / О.Э. Карп и др. // Доклады Академии Наук. – 2010. – Т. 434, № 3. – С. 412–415.
3. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – С. 158–174.
4. Черников А.В., Брусков В.И. Генерация гидроксильных радикалов и других редокс-активных соединений в морской воде под действием тепла // Биофизика. – 2002. – Т. 47, № 5. – С. 773–781.
5. Образование перекиси водорода и гидроксильных радикалов в водных растворах L-аминокислот при воздействии рентгеновского излучения и тепла // Биофизика / И.Н. Штаркман и др. – 2008. – Т. 53, № 1. – С. 5–13.

6. Asadullina N.R., Usacheva A.M., Smirnova V.S., Gudkov S.V. Antioxidative and radiation modulating properties of guanosine-5'-monophosphate // Nucleot. Nucleos. and Nucl. Acids. – 2010. – Vol. 29. – P. 786–799.

7. Bruskov V.I., Malakhova L.V., Masalimov Zk.K., Chernikov A.V. Heat-induced formation of reactive oxygen species and 8-oxoguanine, a biomarker of damage to DNA // Nucl. Acids. Res. – 2002. – Vol. 30. – P. 1354–1363.

8. Gudkov S.V., Shtarkman I.N., Smirnova V.S., Chernikov A.V., Bruskov V.I. Guanosine and inosine display antioxidant activity, protect DNA *in vitro* from oxidative damage induced by reactive oxygen species, and serve as radioprotectors in mice // Radiat. Res. – 2006. – Vol. 165. – P. 538–545.

9. Warne T., Serrano-Vega M.J., Baker J.G., Moukhametzianov R., Edwards P. C., Henderson R., Leslie A.G., Tate C.G., Schertle G.F. Structure of a beta(1)-adrenergic G-protein coupled receptor // Nature. – 2008. – Vol. 454. – P. 486–491.

10. Xinhua Ji., Subramanian P., Helm D., Dryhurst G. Electrochemical Oxidation of Xanthosine. Isolation and Structure Elucidation of a New Dimeric Xanthine Nucleoside // J. Org. Chem. – 1990. – Vol. 55. – P. 1291–1296.

Рецензенты:

Гапеев А.Б., д.ф.-м.н., профессор, зав. лабораторией регуляции в биомедицинских системах Учреждения Российской Академии наук Института биофизики клетки РАН, г. Пущино;

Куликов А.В., д.б.н., ученый секретарь Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской Академии наук, г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК 616.248.616-053.8

ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ РСО-АЛАНИЯ

Бадоева З.А., Бериева Л.М., Гурциев О.Н., Медоева А.А.

*ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», Владикавказ,
e-mail: badoeva-zaira@mail.ru*

Выявлены стабильно высокие уровни заболеваемости взрослого населения РСО-Алания бронхиальной астмой в 2000–2010 гг., имеющие тенденцию к росту. Ведущее место в формировании уровней заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения РСО-Алания принадлежит двум сельским районам и г. Владикавказу. Высокая заболеваемость населения бронхиальной астмой обусловлена климато-географическими особенностями республики (высокая влажность воздуха, низкая продуваемость территорий), а также неблагоприятной экологической ситуацией. Территориальные различия в показателях заболеваемости бронхиальной астмой требуют дифференцированных подходов при планировании объемов пульмонологической помощи населению республики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, заболеваемость, показатели, структура

TRENDS OF BRONCHIAL ASTHMA INCIDENCES IN ADULT POPULATION IN NORTH OSSETIA-ALANIA

Badoeva Z.A., Berieva L.M., Gurciev O.N., Medoeva A.A.

*State Educational Institution of High Professional Education North-Ossetian State Medical Academy,
Vladikavkaz, e-mail: badoeva-zaira@mail.ru*

The persistently high levels of bronchial asthma incidences in adult population of North-Ossetia in 2000-2010 with the upward trend were revealed. The leading place in the formation of bronchial asthma incidence of the adult population of North Ossetia-Alania belongs to two rural areas and to Vladikavkaz. High incidence of bronchial asthma is due to the climatic and geographic features of the republic (high moisture, low aeration of the territories) as well as unfavourable environmental situation. Territorial differences in the incidence of bronchial asthma, require differentiated approaches in the planning of assistance pulmonologic amount to the population of the republic.

Keywords: bronchial asthma, incidence, readings, structure

Бронхиальная астма является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с высоким уровнем распространения, стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни больного и смертности. В настоящее время в мире этим заболеванием страдает около 300 млн человек. В разных регионах мира распространенность БА в популяции колеблется от 1 до 18% [1; 2; 3]. На долю «тяжелой бронхиальной астмы» в России приходится 20% (в США – около 5%) [5].

В России частота бронхиальной астмы составляет 5% на каждые 100 тыс. вызовов бригад «скорой помощи», при этом около 12% больных бронхиальной астмой госпитализируются [3].

Общепризнанна роль наследственного и инфекционно-аллергического фактора в развитии бронхиальной астмы. Вместе с тем существенное влияние на состояние здоровья человека оказывает повсеместное ухудшение экологической ситуации. Значительная роль в развитии бронхиальной астмы принадлежит климатогеографическим факторам.

В связи с этим изучение заболеваемости взрослого населения Республики Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) бронхиальной астмой приобретает высо-

кую актуальность. Концентрация в республике вредных для здоровья населения предприятий цветной металлургии и горнодобывающей промышленности, значительное число единиц автотранспортных средств в совокупности с низкой степенью продуваемости территории, высокой влажностью воздуха, особенно предгорных территорий, частой сменой дневных температур приводят к усилению экологической напряженности, росту болезней органов дыхания, в том числе бронхиальной астмой [4]. Выявление неблагоприятных по заболеваемости бронхиальной астмой районов республики позволит с учетом экологической ситуации планировать дифференцированные лечебные и профилактические мероприятия.

Учитывая высокую актуальность проблемы, мы поставили цель: изучить тенденций заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения РСО-Алания.

Материалы и методы исследования

В качестве материала исследования использованы данные по обращаемости населения РСО-Алания за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения 8 сельских районов республики и г. Владикавказ по поводу бронхиальной астмы, а также статистические материалы МЗ РСО-Алания (ф. 12; Ф. 30) за 2000-2010 гг.

С целью выявления экологически неблагополучных районов РСО-Алания привлечены материалы Государственных докладов «О состоянии окружающей среды и деятельности Министерства охраны окружающей среды РСО-Алания» за 1998–2008 гг., а также Управление природных ресурсов и охраны окружающей среды Министерства природных ресурсов РФ по РСО-Алания, позволившие выделить районы с высоким уровнем загрязнения внешней среды: г. Владикавказ, Алагирский, Правобережный и Моздокский районы. К относительно чистым экологическим зонам отнесены Дигорский, Пригородный, Ардонский районы [4].

Показатели общей и первичной заболеваемости рассчитаны на 100 тыс. взрослого населения. При анализе динамических рядов рассчитаны соответствующие показатели. Сравнительный анализ показателей заболеваемости городского и сельского населения в 8 сельских районах позволил выявить основные тенденции и особенности распространенности бронхиальной астмы в республике.

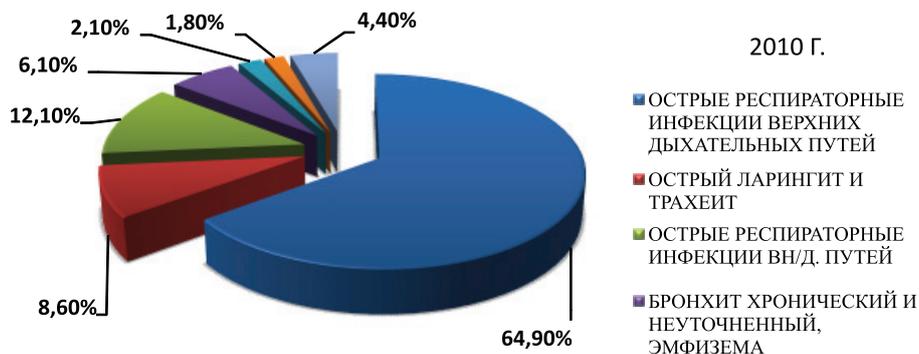
Статистическая обработка полученных данных осуществлена на основе комплекса современных методов автоматизированного хранения и обработки

информации на персональных компьютерах с использованием программы MS Excel и стандартного пакета прикладных программ «Statistika 6,0».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ материалов исследования выявил, что в структуре общей патологии населения РСО-Алания ведущее место занимают болезни органов дыхания, составляющие 18,6%. Второе ранговое место принадлежит болезням системы кровообращения, на долю которых приходится 16,1%, третье – болезням мочеполовой системы (7,2%).

Особое значение среди болезней органов дыхания приобретает проблема значительной распространенности бронхиальной астмы, имеющая тенденцию к росту. В структуре болезней органов дыхания бронхиальная астма занимает пятое место среди регистрируемых нозологических форм (Ф. 12) и составляет 2,1% (рисунок).



Структура болезней органов дыхания по нозологическим формам за 2010 г.

Динамика показателей общей заболеваемости взрослого населения республики бронхиальной астмой за 11 лет (2000-2010 гг.) свидетельствует о тенденциях к ее росту с 349,3 до 370,5 на 100 тыс. соответствующего населения. Показатель общей заболеваемости в РСО-Алания среди данного контингента составил 351,8. Несмотря на некоторое снижение уровня заболеваемости бронхиальной астмой в 2010 г., темп прироста показателя за исследуемый период составил 2,9% (табл. 1).

Аналогичная картина снижения наблюдается и в показателях общей заболеваемости бронхиальной астмой населения г. Владикавказа, где уровень общей заболеваемости составил 361,7 в 2000 г. и 344,5 в 2010 г. (на 100 тыс. взрослого населения), при этом за все годы отмечены стабильно высокие показатели (см. табл. 1).

Результаты исследования указывают на высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмой во всех сельских районах

республики, превышающие среднереспубликанский уровень. Наиболее высокие показатели общей заболеваемости бронхиальной астмой зафиксированы в Ирафском (690,0), Правобережном (476,0), Алагирском (449,0) и Кировском (404,1) районах. В то же время выделяются районы с наиболее низкими показателями: Пригородный (297,1) и Моздокский (254,4) (см. табл. 1).

Анализ динамики показателей общей заболеваемости населения сельских районов бронхиальной астмой выявил рост практически во всех районах. Заметный рост заболеваемости за исследуемый период произошел в четырех районах республики: Правобережном (с 383,5 в 2000 г. до 547,9 в 2010 г.), Дигорском (259,8 в 2000 г. и 335,4 в 2010 г.), Алагирском (с 395,9 в 2000 до 501,5 в 2010 г.), Ардонском (303,9 и 376,5 соответственно). Темп прироста показателя общей заболеваемости за исследуемый период (42,9%) был наиболее высоким в Правобережном – одном из неблагополучных

по экологическому состоянию районе республики. В Дигорском темп прироста показателя составил 29,1%, Алагирском – 26,7%.

В Кировском районе отмечается темп убыли показателя общей заболеваемости бронхиальной астмой (-4,8%) (см. табл. 1).

Таблица 1

Уровень общей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения РСО – Алания за 2000–2010 гг. (на 100 тыс. взрослого насел.)

| Годы | РСО-Алания | г. Владикавказ | Алагирский р-он | Ардонский р-он | Дигорский р-он | Ирафский р-он | Кировский р-он | Моздокский р-он | Правобережный р-он | Пригородный р-он |
|------------------|------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|--------------------|------------------|
| 2000 | 349,3 | 361,7 | 395,9 | 303,9 | 259,8 | 611,2 | 455,1 | 254,6 | 383,5 | 303,2 |
| 2001 | 357,6 | 371,7 | 418,6 | 285,5 | 262,8 | 700,4 | 412,4 | 257,2 | 413,7 | 298,6 |
| 2002 | 354,2 | 362,4 | 404,3 | 306,6 | 273,9 | 710,7 | 403,6 | 247,5 | 435,7 | 303,3 |
| 2003 | 352,5 | 355,3 | 459,7 | 295,7 | 258,3 | 744,5 | 391,2 | 248,2 | 443,8 | 294,4 |
| 2004 | 338,1 | 334,4 | 439,6 | 286,2 | 307,8 | 699,9 | 423,2 | 237,8 | 483,4 | 266,6 |
| 2005 | 346,1 | 337,5 | 444,6 | 345,9 | 333,7 | 701,0 | 410,7 | 239,6 | 501,0 | 279,5 |
| 2006 | 357,9 | 348,8 | 474,2 | 346,0 | 340,8 | 671,6 | 464,0 | 253,4 | 509,5 | 302,8 |
| 2007 | 340,7 | 322,3 | 468,8 | 345,4 | 343,5 | 670,1 | 397,1 | 261,6 | 494,8 | 278,1 |
| 2008 | 343,1 | 323,6 | 476,6 | 348,8 | 346,3 | 684,3 | 380,0 | 267,8 | 504,6 | 279,9 |
| 2009 | 370,5 | 361,4 | 455,1 | 381,4 | 343,6 | 725,8 | 370,0 | 265,8 | 518,6 | 332,4 |
| 2010 | 359,6 | 344,5 | 501,5 | 376,5 | 335,4 | 670,3 | 337,8 | 265,1 | 547,9 | 329,2 |
| Среднее значение | 351,8 | 347,6 | 449,0 | 329,3 | 309,6 | 690,0 | 404,1 | 254,4 | 476,0 | 297,1 |
| Темп прироста % | 2,9 | -4,8 | 26,7 | 23,9 | 29,1 | 9,7 | -25,8 | 4,1 | 42,9 | 8,6 |

Важным показателем, характеризующим состояние здоровья населения, является впервые выявленная заболеваемость. В результате анализа полученных в работе показателей в целом по республике выявлен существенный рост первичной заболеваемости. Так, уровень первичной заболеваемости населения РСО-Алания бронхиальной астмой за 11 лет (2000–2010 гг.) увеличился в 1,2 раза (с 20,9 в 2000 г. до 25,0 в 2010 г. на 100 тыс. взрослого населения). Темп прироста показателя составил 19,6%. В г. Владикавказе отмечается более заметный (в 1,5 раза) рост впервые выявленной заболеваемости с 22,7 в 2000 г. до 34,3 в 2010 г. (табл. 2).

Обращает внимание рост числа больных с данной патологией в отдельных районах республики. Особо настораживает значительный рост впервые выявленной заболеваемости в Алагирском районе, где показатель увеличился за исследуемый период в 13,2 раза (с 3,5 в 2000 г. до 46,3 в 2010 г. на 100 тыс. населения). Аналогичный рост заболеваемости в данном районе отмечался и в 2003 г. (в 18,9 раза). Менее интенсивно происходил рост показателя в Правобережном районе (с 16,8 в 2000 г. до 23,0 в 2010 г.). При этом темп прироста составил 36,9% (см. табл. 2).

Анализ показателей, приведенных в табл. 2, свидетельствует о снижении уровня впервые выявленной заболеваемости бронхиальной астмой в остальных шести районах. Темп убыли показателя заболеваемости составил в Кировском районе 87,3%, Ирафском – 73,5%, Моздокском – 70,3%, Ардонском – 52,5%, Пригородном – 44,5%), Правобережном – 36,9%. Однако показатели впервые выявленной заболеваемости бронхиальной астмой на 100 тыс. взрослого населения в среднем за 11 лет в отдельных районах республики заметно превышают среднереспубликанский уровень (21,7). Наиболее высоким уровнем впервые выявленной заболеваемости характеризуются Ирафский (39,7), Пригородный (27,7), Алагирский (25,0), Кировский (23,3), Правобережный (21,6) районы (см. табл. 2).

Заключение

Сравнительный анализ за 2000–2010 гг. выявил стабильно высокие уровни как общей, так и впервые выявленной заболеваемости населения РСО-Алания бронхиальной астмой, имеющие тенденцию к росту. При этом максимальные показатели общей и первичной заболеваемости зафиксированы в 2009 г.

Таблица 2

Уровень первичной заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения
РСО – Алания за 2000–2010 гг. (на 100 тыс. насел.)

| Годы | РСО-Алания | г. Владикавказ | Алагирский р-он | Ардонский р-он | Дигорский р-он | Ирафский р-он | Кировский р-он | Моздокский р-он | Правобережный р-он | Пригородный р-он |
|------------------|------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|--------------------|------------------|
| 2000 | 20,9 | 22,7 | 3,5 | 10,1 | 26,6 | 35,4 | 37,0 | 20,2 | 16,8 | 39,1 |
| 2001 | 22,4 | 23,2 | 28,1 | 5,0 | 26,3 | 52,5 | 15,3 | 18,1 | 16,5 | 26,2 |
| 2002 | 15,6 | 17,7 | 3,6 | 5,0 | 19,6 | 61,4 | 14,9 | 9,8 | 14,1 | 13,4 |
| 2003 | 14,7 | 13,6 | 66,2 | 5,1 | 19,4 | 8,9 | 9,8 | 6,5 | 4,6 | 19,3 |
| 2004 | 15,9 | 13,5 | 7,3 | 30,4 | 33,5 | 17,9 | 36,1 | 6,1 | 24,0 | 17,1 |
| 2005 | 21,5 | 15,7 | 22,0 | 52,8 | 40,0 | 44,9 | 15,2 | 6,1 | 37,8 | 31,2 |
| 2006 | 27,5 | 22,9 | 37,0 | 0 | 20,0 | 20,0 | 94,8 | 19,8 | 28,0 | 39,8 |
| 2007 | 20,2 | 19,0 | 26,3 | 28,8 | 26,9 | 71,5 | 4,9 | 13,7 | 18,6 | 21,4 |
| 2008 | 17,5 | 22,3 | 18,9 | 19,1 | 6,8 | 53,3 | 14,4 | 10,6 | 25,5 | 26,9 |
| 2009 | 37,7 | 49,0 | 15,0 | 42,9 | 13,7 | 44,3 | 9,5 | 4,5 | 30,0 | 48,7 |
| 2010 | 25,0 | 34,3 | 46,3 | 4,8 | 14,0 | 26,5 | 4,7 | 6,0 | 23,0 | 21,7 |
| Средние величины | 21,7 | 23,1 | 25,0 | 18,5 | 22,4 | 39,7 | 23,3 | 11,0 | 21,7 | 27,7 |
| Темп прироста % | 19,6 | 51,1 | 1222,9 | -52,5 | -47,4 | -73,5 | -87,3 | -70,3 | 36,9 | -44,5 |

Динамика заболеваемости бронхиальной астмой за исследуемый период характеризуется волнообразным характером и некоторым снижением показателей заболеваемости в 2010 г., что, однако, не снижает актуальности проблемы бронхиальной астмы в республике.

Результаты исследования указывают на высокие показатели заболеваемости бронхиальной астмой во всех сельских районах республики, превышающие среднереспубликанский уровень. Анализ материалов исследования показал, что ведущее место в формировании уровней заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения РСО-Алания все годы принадлежит двум сельским районам: Правобережному, Алагирскому, а также г. Владикавказу, являющимся экологически неблагополучными территориями республики по уровню загрязнения окружающей среды промышленными отходами. Снижение показателей заболеваемости бронхиальной астмой в данных районах возможно при коренном улучшении экологической ситуации в республике.

Высокая заболеваемость взрослого населения РСО-Алания бронхиальной астмой обусловлена также наличием в республике общепризнанных факторов, способствующих развитию данной патологии. К ним относятся климатогеографические особенности республики, характеризующиеся частой сменой дневных температур, высокой влажностью воздуха, низкой продуваемостью территорий, особенно в предгорных зонах (г. Владикавказ, Алагирский район).

Выявленные территориальные различия в показателях заболеваемости бронхиальной астмой свидетельствуют о необходимости оптимизации профилактической работы среди всех контингентов населения и требуют дифференцированных подходов при планировании объемов пульмонологической помощи населению республики.

Список литературы

1. Антонов Н.С. Хронические обструктивные заболевания легких: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 48 с.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия // Пульмонология, приложение. – М., 1996. – С. 165.
3. Трифонова И.Ю. Медико-социальные и психологические аспекты заболеваемости населения хроническим бронхитом в современных условиях // Здоровоохранение. – 2008. – №11.
4. О состоянии окружающей среды и деятельности Министерства охраны окружающей среды РСО-Алания в 2007 г.: государственный доклад. – Владикавказ, 2008. – 224 с.
5. Хижняк Ю.Ю. Особенности течения бронхиальной астмы в условиях муссонного климата Сахалина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Благовещенск, 2009. – 22 с.

Рецензенты:

Козырева Ф.У., д.м.н., зав. кафедрой гигиены медико-профилактического факультета ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ;

Амбалова С.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Владикавказ.

Работа поступила в редакцию 30.06.2011.

УДК: 615.322'454,2.074:543.422.3'544.943.3'63

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В РЕКТАЛЬНОЙ МАЗИ С ЭКСТРАКТОМ ГАМАМЕЛИСА, КАЛЕНДУЛЫ И МЯТЫ

Барсегян М.А., Степанова Э.Ф., Айрапетова А.Ю.

*ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», Пятигорск,
e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

Разработана ректальная мазь антигеморроидального действия, содержащая в качестве действующих компонентов водно-спиртовые экстракты гамamelиса, календулы, мяты. Установление норм качества полученной мази проводили по содержанию флавоноидов. Количественное определение флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин. Установлены параметры линейности, воспроизводимости, повторяемости и правильности методики. Методика позволяет объективно оценивать качество ректальной мази с экстрактом гамamelиса, мяты и календулы.

Ключевые слова: водно-спиртовой экстракт, гамamelис, календула, мята, антигеморроидальная мазь

WORKING OUT AND VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE METHOD OF QUANTITATIVE MAINTENANCE FLAVONOIDS IN RECTAL OINTMENT WITH EXTRACTS OF HAMAMELIS, CALENDULAS AND MINTS

Barsegjan M.A., Stepanova E.F., Ajrapetova A.J.

*GOU VPO «Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy Roszdrava», Pyatigorsk,
e-mail: e.f.stepanova@mail.ru*

The rectal ointment of the anti-hemorrhoidal action was developed. This ointment containing quality of operating components aqueous-alcoholic extracts, such as hamamelis, calendulas, mints. Establishments of quality norms of the received ointment were spent under the maintenance of flavonoids. Quantitative definitions of flavonoids were spent with to help of method of differential spectrophotometry in recalculation on routines. Parameters of linearity, reproducibility, repeatability and correctness of a method were established. The method is allows estimating objectively quality of rectal ointment with an extracts of hamamelis, mints and calendulas.

Keywords: aqueous-alcoholic extract, hamamelis, mint, calendula, anti-hemorrhoidal ointment

Геморрой – одно из тяжелых изнуряющих заболеваний. Для снятия болевого синдрома, возникающего при этой болезни, иногда используют лекарственные средства в виде гелей и суппозиториев. При этом оптимальным вариантом считается фитоконпозиция [2]. Нами разработано такое сочетание, содержащее гамamelис, календулу, мяту и обеспечивающее обезболивающий и противовоспалительный эффект. Из данных растений были получены спиртоводные извлечения и введены в мазевую основу полученную мазь (гель) подвергли подробным аналитическим исследованиям.

Основными действующими веществами экстракта мяты, календулы и гамamelиса являются дубильные вещества и флавоноиды. Количественное содержание флавоноидов в мазях определяли методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции образования комплекса с алюминия хлоридом в кислой среде. Дифференциальный спектр поглощения флавоноидов мази совпадал по положению максимума СО рутин (при длине волны 410 ± 2 нм), что позволило проводить количественное содержание флавоноидов в экстракте в пересчете на рутин [1] (рис. 1).

5,00 г мази (точная навеска) растворяют в 20 мл спирта этилового 95% при нагревании на водяной бане в мерном стаканчике вместимостью 50 мл до получения опалесцирующей жидкости. Раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят после охлаждения до метки спиртом этиловым 96% (раствор А).

10 мл раствора А помещают в колбу вместимостью 25 мл, прибавляют спирт этиловый 96%, 1 каплю кислоты хлористоводородной разведенной и 2 мл 2% спиртового раствора алюминия хлорида. Доводят объем раствора до метки спиртом этиловым 96% и тщательно перемешивают. Через 40 мин измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствором сравнения служит раствор, состоящий из 1 мл раствора А, 1 капли кислоты хлористоводородной разведенной и доведенный спиртом этиловым 96% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Параллельно в тех же условиях измеряют оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца рутин (РСО). Дифференциальный спектр поглощения флавоноидов мази представлен на рис. 1.

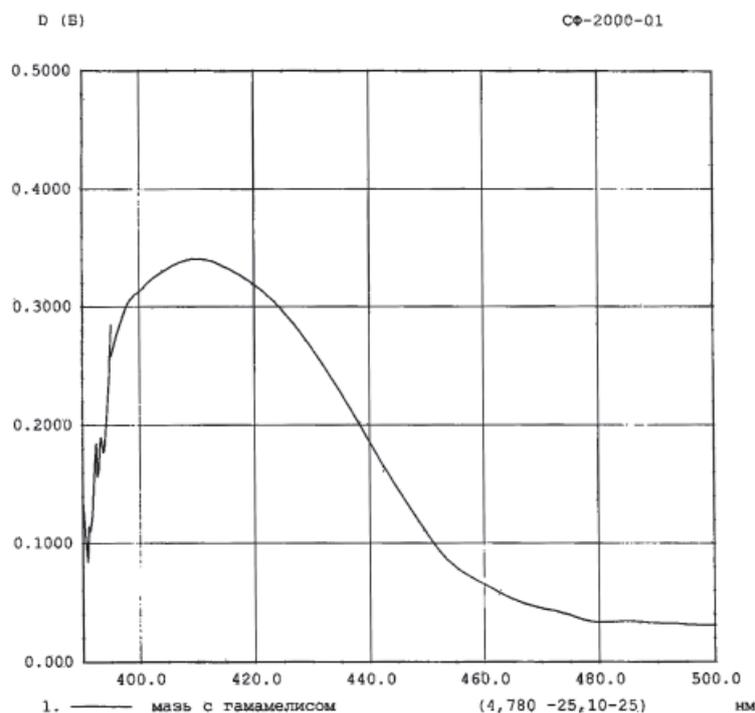


Рис. 1. Дифференциальный спектр поглощения флавоноидов мази

Расчет содержания флавоноидов мази проводили по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot a_{ст} \cdot 1 \cdot 25 \cdot 25 \cdot 100}{A_{ст} \cdot 100 \cdot 25 \cdot 10 \cdot a_{xx}} = \frac{A_x \cdot a_{ст} \cdot 25}{A_{ст} \cdot a \cdot 10}$$

где A_x – оптическая плотность анализируемого раствора; $A_{ст}$ – оптическая плотность раствора РСО рутин; $a_{ст}$ – навеска РСО рутин, г; a_x – навеска мази, г.

Валидация методики проводилась по линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности [3].

Повторяемость методики определяли на одном образце сырья в 6 повторностях. Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, который не превышал 3,6% (табл. 1), что свидетельствует о прецизионности методики в условиях повторяемости.

Определение воспроизводимости методики выполняли на 3-х различных образцах мази (см. табл. 1). Критерий приемлемости выражался величиной относительного стандартного отклонения, который составил 3,6%, что указывает на прецизионность методики в условиях воспроизводимости.

Правильность методики устанавливали путем измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в растворах, полученных путем добавления определенного количества стандарта к исследуемому раствору. Критерий приемлемости – средний процент восстановления при использовании растворов за-

данных концентраций, скорректированный на 100%, и его средняя величина должна находиться в пределах $100 \pm 5\%$. В разработанной методике процент восстановления находился в пределах от 97,34 до 102,20%, его средняя величина составила 100,18% (табл. 2)

Таблица 1

Определение воспроизводимости методики

| Повторность | Содержание флавоноидов в образцах мазей, % | | |
|---|--|-----------|-----------|
| | образец 1 | образец 2 | образец 3 |
| 1 | 0,0322 | 0,0198 | 0,0299 |
| 2 | 0,0311 | 0,0215 | 0,0287 |
| 3 | 0,0324 | 0,0212 | 0,0296 |
| 4 | 0,0320 | 0,0219 | 0,0289 |
| 5 | 0,0332 | 0,0213 | 0,0279 |
| 6 | 0,0325 | 0,0212 | 0,0290 |
| Среднее значение | 0,0322 | 0,0212 | 0,0290 |
| Относительное стандартное отклонение (RSD), % | 2,24 | 3,59 | 2,58 |

Определение линейности проводилось на 5 уровнях концентраций от теоретического содержания флавоноидов в пересчете на рутин в экстракте. Растворы готовили путем разбавления аликвоты и увеличения аликвоты для измерения количественного содержания суммы флавоноидов в пере-

счете на рутин в растворах, имеющих концентрацию 50, 75, 100, 125, 150%. Критерием приемлемости линейности является

коэффициент корреляции, величина которого должна быть не ниже 0,99. Коэффициент корреляции составил 0,996 (рис. 2, табл. 3).

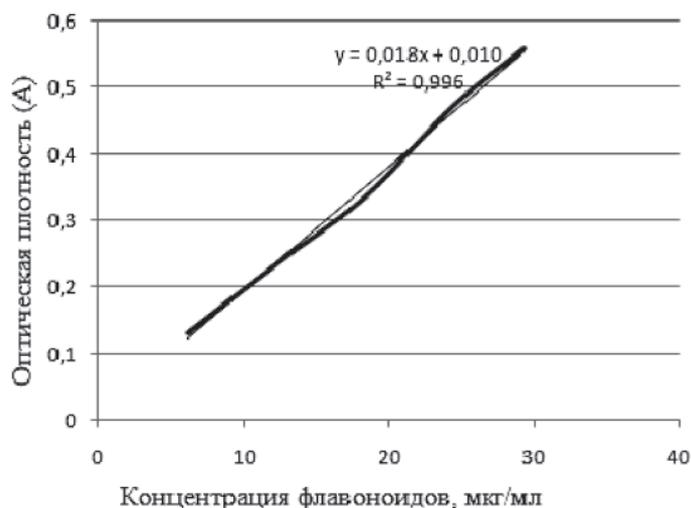


Рис. 2. Зависимость оптической плотности раствора от концентрации флавоноидов мази

Таблица 2

Результаты оценки правильности методики количественного определения флавоноидов в экстракте методом добавок

| Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, мг | Добавлено СО рутина, мг | Расчетное содержание, мг | Найденное содержание, мг | Ошибка, % |
|---|-------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| 0,6112 | 0,125 | 0,7362 | 0,7454 | 101,25 |
| 0,6112 | 0,125 | 0,7362 | 0,7384 | 100,33 |
| 0,6112 | 0,125 | 0,7362 | 0,7523 | 102,20 |
| 0,6112 | 0,250 | 0,8612 | 0,8466 | 98,31 |
| 0,6112 | 0,250 | 0,8612 | 0,8682 | 100,82 |
| 0,6112 | 0,250 | 0,8612 | 0,8587 | 99,71 |
| 0,6112 | 0,375 | 0,9862 | 1,0036 | 101,77 |
| 0,6112 | 0,375 | 0,9862 | 0,9599 | 97,34 |
| 0,6112 | 0,375 | 0,9862 | 0,9851 | 99,89 |
| Среднее значение выхода – 100,18% | | | | |

Таблица 3

Определение линейности методики

| Содержание, % от нормируемого значения (около) | Концентрация флавоноидов, мкг/мл | Аналитический отклик (оптическая плотность) |
|--|----------------------------------|---|
| 25 | 6,10 | 0,135 |
| 50 | 12,2 | 0,249 |
| 75 | 18,3 | 0,334 |
| 100 | 24,4 | 0,472 |
| 120 | 29,28 | 0,558 |

В ходе анализа установлено: методика легко воспроизводима, доступна, не требу-

ет дорогостоящих реактивов и позволяет объективно оценивать качество исследуемых мазей. Анализ показал, что содержание флавоноидов в трех образцах мазей, полученных с использованием экстрактов из различного лекарственного сырья, составило от 0,0212 до 0,0323 %.

Выводы

1. Методом дифференциальной спектрофотометрии было установлено количественное содержание флавоноидов в различных образцах мазей.

2. Установлены параметры линейности, воспроизводимости, повторяемости и правильности приведенной методики.

Список литературы

1. Беликов, В.В. Избирательный метод анализа флавоноидов в фитохимических препаратах / В.В. Беликов, Т.В. Точкова, Л.Г. Колесник // Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств: материалы докл. Всесоюз. конф. – М., 1991. – Т. 2, ч. 2. – С. 13–14.
2. Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Консервативная терапия острого геморроя // Consilium medicum. – Приложение, 2001. – С. 31–34.
3. Мешковский А.П. Валидация аналитических методов // Современные требования к организации и деятельности контрольно-аналитических лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий: сборник. – М., 2002. – С. 26–30.

Рецензент –

Молчанов Г.И., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры экономики и управления ГОУ ВПО «Российский государственный торгово-экономический университет» Пятигорский филиал, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 22.02.2011.

УДК: 616.155.392.8-036.12:616.419

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ МИКРОСКОПИЯ И ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ)

²Бессмельцев С.С., ¹Козлов А.В., ¹Сяпина Т.В., ²Удальева В.Ю.

¹ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Санкт-Петербург, e-mail: kafedrabb@mail.ru;

²ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии», Санкт-Петербург, e-mail: RNIHT@mail.ru

Проведена сравнительная оценка результатов измерения апоптоза в клетках костного мозга больных хроническим миелолейкозом в условиях индукции двумя методами: флуоресцентной микроскопией и проточной цитометрией. Микроскопия выполнена с применением красителя акридин оранж. Проточная цитометрия выполнена с применением аннексина V и пропидий йодида. В исследование включены две группы больных: группа больных в хронической фазе с полным или частичным цитогенетическим ответом и группа больных в фазе бластного криза. В условиях индукции у больных в хронической фазе обнаружена высокая апоптотическая активность клеток костного мозга, у больных в фазе бластного криза – низкая. Выявлена высокая сопоставимость результатов оценки апоптотических реакций в клетках костного мозга при определении методом флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии.

Ключевые слова: апоптоз, хронический миелолейкоз, флуоресцентная микроскопия, акридин оранж, проточная цитометрия, аннексин V

COMPARATIVE EVALUATION OF METHODS FOR DETECT OF APOPTOTIC ACTIVITY BONE MARROW CELLS AT PATIENTS WITH CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA (FLUORESCENCE MICROSCOPY AND FLOW CYTOMETRY)

²Bessmeltsev S.S., ¹Kozlov A.V., ¹Syasina T.V., ²Udalieva V.U.

¹St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia; St-Petersburg, e-mail: kafedrabb@mail.ru;

²Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg, e-mail: RNIHT@mail.ru

In this report, we describe relative evaluation investigation of apoptosis in bone marrow cells at patients with chronic myelogenous leukemia (CML) measured by two methods: fluorescence microscopy and flow cytometry. The microscopy was conducted using the acridine orange. The flow cytometry were conducted using the Annexin V and propidium iodide. In study it is included two groups of patients: group of patients in a chronic phase with the complete or partial cytogenetic response and group of patients in a blastic phase of CML. In the conditions of an induction apoptosis at patients in a chronic phase it is found out high apoptotic activity cells of bone marrow, in patients in a blastic phase – low. High comparability of results estimation apoptotic reactions in bone marrow cells is revealed at definition by a method of fluorescence microscopy and flow cytometry.

Keywords: apoptosis, chronic myelogenous leukemia, fluorescence microscopy, acridine orange, flow cytometry, Annexin V

Апоптоз представляет собой процесс физиологической клеточной смерти, который контролируется генетически и присущ всем клеткам человека [8]. Понимание молекулярных механизмов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, способствует выяснению нарушений процессов клеточного роста при различных заболеваниях [7]. Факторы, вовлеченные в регуляцию процесса апоптоза, в настоящее время рассматриваются в качестве основных клеточных мишеней целенаправленной терапии в онкогематологии, а изучение характера апоптотических реакций под ее воздействием может служить лабораторным маркером эффективности и помогать в выборе рациональной химиотерапии [3]. Для качественного и количественного определения направленности апопто-

тических реакций в клетке был предложен ряд методов, позволивших раскрыть многие механизмы, лежащие в основе апоптотической и некротической клеточной смерти.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка результатов измерения апоптоза в клетках костного мозга больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в условиях индукции двумя методами: флуоресцентной микроскопией и проточной цитометрией.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на гетерогенной популяции клеток костного мозга (КМ) у больных ХМЛ в хронической фазе (ХФ) (n = 14) – первая группа и в фазе бластного криза (БК) (n = 6) – вторая группа. У больных 1-й группы был получен полный

гематологический ответ и полный или частичный цитогенетический ответ на терапию гливекком. Больные 2-й группы были включены в исследование до начала терапии гливекком. Разделение на группы было проведено на основе цитогенетических и клинико-гематологических данных согласно критериям European Leukemia Net [2].

На момент обследования у больных 1-й группы количество бластных клеток в КМ составило не более $1,2 \pm 0,7\%$, а у больных 2-й группы – $47,1 \pm 11,9\%$. Количество клеток с Ph(+) хромосомой у больных 1-й группы было в пределах 0-26%. У больных 2-й группы Ph(+) хромосома определялась в 100%.

1. Выделение клеток костного мозга

Клетки КМ были выделены с помощью центрифугирования в градиенте плотности раствора фиколл-верографин с относительной плотностью 1,077 г/мл из 2 мл гепаринизированного костномозгового пунктата, полученного при стерильной пункции. После центрифугирования (40 минут при 1500 об./мин) отделяли клеточную фракцию, которую трижды отмывали раствором хлорида натрия 9 г/л. Выделенные клетки суспендировали в среде следующего состава (ммоль/л): NaCl – 119; KCl – 4,69; CaCl₂ – 2,52; MgCl₂ – 1,18; глюкоза – 5,5; K₂HPO₄ – 1,18; HEPES – 25; pH = 7,4 с добавлением 60 г/л раствора ЭДТА в соотношении 1/20 от объема костного мозга из расчета 1 мл раствора на 10⁶ клеток.

На каждом этапе выделения клеток подсчитывали их количество в камере Горяева и определяли жизнеспособность по связыванию трипанового синего. Жизнеспособные клетки составляли в среднем 92–99% от их общего числа.

2. Оценка апоптоза

Интенсивность апоптотических реакций в клетках КМ оценивали двумя методами: флуоресцентной микроскопией и проточной цитометрией.

2.1. Флуоресцентная микроскопия

Интенсивность реакций апоптоза оценивали по количеству клеток, связавших акридин оранж (АО) [1]. На предметное стекло помещали 5 мкл клеточной суспензии, содержащей клетки КМ, смешивали с равным объемом раствора АО (100 мкг/мл), затем накрывали покровным стеклом и просматривали под масляной иммерсией (Микроскоп Leica DM4000B, светофильтр H3). Изображение фиксировали с помощью видеосистемы на основе цифровой камеры. Подсчитывали не менее 100 клеток в разных полях зрения. Количество клеток, связавших АО (АО⁺ клетки), выражали в процентах от общего числа.

2.2. Проточная цитометрия

Интенсивность реакций апоптоза оценивали по связыванию клетками КМ двух маркеров – аннексина V

и пропидий йодида (PI) с помощью набора реактивов ANNEXIN V-FITC APOPTOSIS DETECTION KIT I («BD Pharmingen™», США). Результаты выражали в процентах от общего числа клеток. Аннексин V применяли для выявления клеток, вступивших в апоптоз (аннексин V⁺ клетки). Пропидий йодид (PI) употребляли в качестве маркера жизнеспособности клеток (аннексин V⁻PI⁻ клетки) и клеточного некроза (аннексин V⁻PI⁺ клетки). В каждом образце анализировали 10000 клеток. Мононуклеарные клетки костного мозга идентифицировали на основе CD45 флуоресценции. Анализировали недифференцированный клеточный пул по общему лейкоцитарному маркеру CD34 (CD34⁺ клетки).

3. Индукция апоптоза

Об апоптотической активности клеток КМ судили по разнице в количестве клеток в условиях спонтанного и индуцированного апоптоза. Для оценки спонтанного апоптоза $4 \cdot 10^6$ клеток инкубировали в 1 мл инкубационной среды. Индукцию апоптоза вызывали дефицитом глюкозы в среде инкубации, помещая то же количество клеток в минимальный объем среды (50 мкл). Количество клеток в состоянии апоптоза определяли после 18-часовой инкубации при температуре +37 °С.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0. Сравнение было проведено с использованием непараметрического метода Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении клеток в условиях флуоресцентной микроскопии учитывали следующие признаки: размеры ядра, характер распределения хроматина, наличие хроматиновых тел в цитоплазме, характер свечения ДНК. Акридинсвязывающая способность клеток была изучена во всех образцах КМ больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы. Полученные данные представлены в табл. 1, из которой видно, что уровень спонтанного апоптоза и индуцированного в клетках КМ у больных ХМЛ в 1-й группе намного выше, чем у больных 2-й группы. Прирост количества АО⁺ клеток КМ в условиях индукции апоптоза в 1-й группе более чем в 10 раз превышает их прирост во 2-й группе (9,5 и 0,7% соответственно).

Таблица 1

Связывание акридин оранжа клетками костного мозга при спонтанном и индуцированном апоптозе

| Группы больных | Количество клеток костного мозга связывающих АО, % | | |
|----------------|--|------------------------|------------------------------------|
| | Спонтанный апоптоз | Индуцированный апоптоз | Прирост клеток в условиях индукции |
| 1-я группа | 10,9 ± 1,0* | 20,4 ± 1,3* ** | 9,5 ± 0,9* |
| 2-я группа | 3,8 ± 0,9 | 4,5 ± 0,8** | 0,7 ± 0,4 |

Примечания:

* – достоверность различий $p < 0,005$ по сравнению со 2-й группой;

** – достоверность различий $p < 0,005$ по сравнению со спонтанным апоптозом.

Представленные данные указывают на то, что клетки КМ у больных в фазе БК характеризуются низкой апоптотической активностью и способностью вступать в апоптоз в условиях его индукции.

Способность клеток КМ вступать в апоптоз в условиях индукции у больных ХМЛ в ХФ и фазе БК была оценена путем параллельного измерения числа клеток КМ в апоптозе методом проточной цитометрии.

Поскольку целью исследования была сравнительная оценка методов, характеризующих апоптоз в клетках КМ, при проточной цитометрии направленно ана-

лизировали общеклеточный пул (недифференцированный клеточный пул). Способность клеток связывать аннексин V и пропидий йодид была изучена во всех образцах КМ больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы. Полученные данные представлены в табл. 2. В 1-й группе количество аннексин V⁺ связывающих клеток в условиях спонтанного и индуцированного апоптоза равнялось 14,2 и 23,6% (прирост – 9,8). Во 2-й группе количество аннексин V⁺ клеток в условиях спонтанного и индуцированного апоптоза составляло 4,2 и 4,8% соответственно. Прирост числа клеток в состоянии апоптоза составил 0,6%.

Таблица 2

Связывание аннексина V клетками костного мозга больных 1-й и 2-й групп при спонтанном и индуцированном апоптозе

| Группы | Количество аннексин V ⁺ клеток, (%) | | |
|------------|--|------------------------|------------------------------------|
| | Спонтанный апоптоз | Индуцированный апоптоз | Прирост клеток в условиях индукции |
| 1-я группа | 14,2 ± 2,0* | 24,0 ± 2,8*. ** | 9,8 ± 0,9* |
| 2-я группа | 4,2 ± 0,6 | 4,8 ± 0,8** | 0,6 ± 0,4 |

Примечания:

* – достоверность различий $p < 0,005$ по сравнению со 2-й группой;

** – достоверность различий $p < 0,005$ по сравнению со спонтанным апоптозом.

Как следует из табл. 2, уровень спонтанного и индуцированного апоптоза в клетках КМ, а также прирост количества клеток в условиях индукции у больных 1-й группы значительно выше соответствующих показателей 2-й группы.

Сравнительную оценку результатов, полученных методом флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии, провели на основании того, что клетки для изучения процессов апоптоза в КМ для обоих методов отбирали из одних и тех же образцов клеточной суспензии.

Аналитическую надёжность методов оценивали, сравнивая количество клеток с признаками апоптоза: АО⁺ клетки и аннексин V⁺ клетки. В табл. 3 представлены значения коэффициента корреляции (r) при сопоставлении результатов, полученных методом флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии.

Значения коэффициента корреляции (r) указывают на возможность сравнения результатов, полученных при флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии по количеству клеток в условиях спонтанного и индуцированного апоптоза.

Вопрос оценки способности клеток к апоптозу при различных заболеваниях остается актуальным для решения многих проблем теоретической и практической медицины, в том числе онкогематологии [4].

Изучение процессов апоптоза на клеточных культурах с помощью набора классических биохимических, микроскопических и более современных методов – проточной цитометрии и полимеразной цепной реакции, позволило выявить ряд принципиальных аспектов, касающихся вовлечения апоптоза в процессы гибели опухолевых клеток.

Таблица 3

Значения коэффициента корреляции (r) при сопоставлении результатов, полученных при определении апоптоза методом флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии

| Сравниваемые показатели | Апоптоз | |
|--|------------|--------------|
| | Спонтанный | Индукционный |
| Количество АО ⁺ клеток, % и аннексин V ⁺ клеток, % | 0,84 | 0,94 |

Примечание. * – критерий достоверности $p < 0,05$.

Методы с использованием красителя АО – флуорохрома с характерными максимумами флуоресценции в области 530 нм и 640 нм продолжают с успехом применяться для выявления характера апоптотических изменений в различных клетках. Полага-

ют, что данный краситель при встраивании в молекулу ДНК способствует выявлению апоптотических клеток по характерному яркому желто-зеленому свечению ядра. Жизнеспособные клетки обладают диффузной зеленой флуоресценцией. Клетки, подвергшиеся некрозу, характеризуются выраженным красно-оранжевым свечением [5]. Достоинством примененного нами варианта микроскопического метода является простота и невысокая стоимость реактивов, возможность оценки состояния ДНК по характеру свечения и достаточно четких признаков, подтверждающих факт необратимого вступления клетки в процесс апоптоза. Применение профессионального лабораторного микроскопа Leica DM4000B, оснащенного видеосистемой, позволило нам избежать субъективизма в оценке микроскопической картины, характерного для визуальной оценки.

Метод проточной цитометрии с использованием рекомбинантного аннексина V – белка, конъюгированного с флуорохромом, служит одним из наиболее быстрых и эффективных методов обнаружения апоптотических клеток [6]. При использовании дополнительного красителя – пропидий иодида (PI), метод позволяет одновременно определять интактные клетки, клетки, находящиеся в апоптозе и клетки в состоянии некроза.

К достоинствам данного метода относятся: возможность более раннего обнаружения инициации апоптоза в клетке, подсчет большего количества клеток, надежная стандартизация метода за счет наличия промышленно выпускаемых тест-систем и сертифицированных контрольных материалов.

Таким образом, полученные нами данные указывают на сопоставимость результатов оценки апоптотических реакций в клетках костного мозга. Вполне очевидно, что в клинической практике для изучения направленности апоптотических реакций в клетках предпочтение следует отдавать проточной цитометрии вследствие высокой стандартизации метода. В эксперимен-

тальных исследованиях микроскопический метод, использующий не только **акридино-оранжевый**, но и другие флуоресцирующие **красители**, сохраняют свою актуальность.

Список литературы

1. Зими́на В.А. Особенности апоптотической активности клеток костного мозга у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – С. 61–62, 78–79.
2. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia Net / M. Baccarani, G. Cortes, et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 6041–6051.
3. Endometrial carcinoma in vitro chemosensitivity testing of single and combination chemotherapy regimens using the novel microculture kinetic apoptosis assay: implications for endometrial cancer treatment / K.S. Ballard, H.D. Homesley, C. Hodson et al. // *J. Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 45–49.
4. Tracking infrared signatures of drugs in cancer cells by Fourier transform microspectroscopy / G. Bellisola, M. Della Peruta, M. Vezzalini et al. // *Analyst.* – 2010. – Vol. 135, № 12. – P. 3077–3086.
5. Features of apoptotic cells measured by flow cytometry / Z. Darzynkiewicz, S. Bruno, G. Del Bino et al. // *Cytometry.* – 1992. – Vol. 13, № 8. – P. 795–808.
6. Griffin C., Hamm C., McNulty J., Pandey S. Pancreatistatin induces apoptosis in clinical leukemia samples with minimal effect on non-cancerous peripheral blood mononuclear cells // *Cancer. Cell. Int.* – 2010. – Vol. 10. – PP.6. doi:10.1186/1475-2867-10-6.
7. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death / D. Hockenbery, G. Nucez, C. Millman et al. // *Nature.* – 1990. – Vol. 348 (6299). – P. 334–336.
8. Kerr J.F.R., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics // *Br. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26 – P. 239–257.

Рецензенты:

Максимов А.Г., д.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург;

Богданов А.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК 616-08-06

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПЕГЕЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА2А И РИБАВИРИНОМ И СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ РИБАВИРИНА ИЛИ ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАЗВИТИИ АНЕМИИ

Борзунов В.М., Удилов В.С., Русяков Д.В.

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: 75vit@mail.ru

Противовирусная терапия хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином является высокоэффективной формой лечения данного заболевания и приводит к становлению стойкого вирусологического ответа в 68,9% случаев. У части больных развиваются нежелательные явления, к числу которых относится рибавирин – индуцированная анемия. Снижение дозы рибавирина после 12 недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л на 25–30% от исходной дозы продолжительностью 10–15 недель не приводит к существенному уменьшению частоты стойкой вирусологической ремиссии. Использование эритропоэтина альфа с целью коррекции анемии не повышает процент стойкого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический гепатит С, рибавирин, пегелированный интерферон альфа2а, эритропоэтин альфа, анемия

EFFECTIVENESS OF COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C WITH PEGYLATED INTERFERON ALPHA2A AND RIBAVIRIN AND RIBAVIRIN DOSE REDUCTION OR ERYTHROPOIETIN TO DEMONSTRATE HOW THE DEVELOPMENT OF ANEMIA

Borzunov V.M., Udilov V.S., Rusljakov D.V.

State educational institution of higher professional education «Ural state medical academy» of Ministry public health and social development Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: 75vit@mail.ru

Antiviral therapy of a chronic hepatitis C pegylated interferon alfa2a in a combination with ribavirin is the highly effective form of treatment of the given disease and leads to formation of the proof virologic answer in 68,9% of cases. At a part of patients the undesirable phenomena which number concerns ribavirin is the induced anemia develop. Dose decrease of ribavirin after 12 weeks of therapy with decrease in level of hemoglobin lower than 100 g/l for 25–30% from an initial dose, during 10–15 weeks does not lead to essential reduction of frequency of proof virologic remission. The use of erythropoietin alpha to correct anemia does not increase the percentage of SVR.

Keywords: chronic hepatitis C, ribavirin, pegylated interferon alpha 2a, erythropoietin alpha, anemia

Комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином приводит к стойкому вирусологическому ответу (СВО) в 50–90% случаев [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10].

Несмотря на высокую эффективность данного лечения, у части больных развиваются нежелательные явления (НЯ), снижающие качество их жизни, приверженность лечению и частоту достижения СВО [1, 3, 5, 8]. К НЯ, связанным с лечением рибавирином, относится лекарственно индуцированная анемия.

Механизм побочного действия рибавирина связан с проникновением его в эритроциты, где его концентрация может превышать сывороточную в 60 раз. В эритроцитах рибавирин фосфорилируется до трифосфата, что приводит к истощению запасов аденозинтрифосфата. Недостаток последнего сопровождается уменьшением

защиты клеток от свободных радикалов и усилением уничтожения эритроцитов ретикулоэндотелиальной системой. В связи с этим рибавирин вызывает обратимую дозозависимую гемолитическую анемию у значительной части больных, что часто вынуждает снижать его дозу и отменять препарат [8].

Факторами риска развития рибавирин-индуцированной анемии являются исходно низкие показатели гемоглобина. Снижение дозы рибавирина в первые 12 недель ПВТ в связи с развитием анемии приводит к уменьшению частоты СВО и повышению риска рецидивирования вирусемии [3].

Для коррекции анемии может быть использован рекомбинантный эритропоэтин альфа, который активизирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. По своему составу, биологическим и иммунологическим свойствам эритропоэтин альфа идентичен

природному эритропоэтину человека. Введение препарата приводит к повышению уровня гемоглобина и гематокрита, улучшению кровоснабжения тканей и работы сердца. Однако применение эритропоэтина альфа как возможное решение проблемы анемии не всегда уместно, так как при назначении факторов роста следует учитывать их возможные нежелательные эффекты на сердечно-сосудистую систему и риск развития тромбоэмболических осложнений [8].

Цель исследования – сравнить частоту стойкого вирусологического ответа при снижении дозы рибавирина или использовании эритропоэтина в связи с развитием анемии во время проведения комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином у пациентов хроническим гепатитом С.

Материалы и методы исследования

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет.
2. Серологические признаки хронического гепатита С (ИФА тест на антитела к HCV).
3. Обнаружение RNA HCV в сыворотке более 4000 копий RNA/мл.
4. Повышение активности АЛТ в сыворотке.
5. Отрицательный тест на беременность крови или мочи.

Критерии исключения:

1. Беременные или кормящие женщины.
2. Прием противовирусных, противоопухолевых и иммуномодулирующих препаратов за 6 и менее месяцев до начала лечения.
3. Сопутствующий острый или хронический активный вирусный гепатит другой этиологии, ВИЧ инфекция.
4. Хроническое поражение печени, не обусловленное вирусом гепатита С (гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, метаболические заболевания печени, эндогенные интоксикации).
5. Гепатоцеллюлярная карцинома.
6. Анамнез или симптомы кровотечений из варикозных вен пищевода или другие состояния, свидетельствующие о декомпенсации функций печени.
7. Число нейтрофилов менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или тромбоцитов менее $90 \cdot 10^9/\text{л}$.
8. Уровень креатинина в сыворотке, более чем в 1,5 раза превышающий верхнюю границу нормы.
9. Серьезные психические заболевания, депрессии, прием антидепрессантов, транквилизаторов, психолептиков, суицидальные попытки в анамнезе.
10. Тяжелые судорожные расстройства в анамнезе, прием противосудорожных препаратов.
11. Заболевания иммунной системы, хронические заболевания легких с функциональными нарушениями, тяжелые болезни сердца.
12. Заболевания щитовидной железы, повышенные концентрации тиреотропного гормона, повышенные титры антител к тиреоидной пероксидазе.
13. Тяжелая ретинопатия

14. Наркомания в течение года до включения в исследование.

15. Мужчины партнерши, которых беременны.

16. Уровень гемоглобина меньше 120 г/л у женщин или меньше 130 г/л у мужчин.

17. Любые больные с исходно повышенным риском анемии.

18. Больные с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной патологией.

Наблюдались 45 пациентов в возрасте $27,84 \pm 5,24$ лет (19–52 лет), 26 мужчин (57,8%) и 19 женщин (42,2%) с диагнозом: хронический гепатит С, минимальной (23 чел., 51,1%), умеренной (14 чел., 31,1%), высокой (8 чел., 17,8%) активности. Диагноз подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител HCV, положительным тестом PCR-HCV-RNA. Выявлен 21 больной (46,7%) с генотипом 1 и 24 – с генотипами 2 и 3 (53,3%). Высокую вирусную нагрузку (VL) (больше 2000000 копий RNA/мл) имели 16 чел. (35,6%) и невысокую (меньше 2000000 копий RNA/мл) – 29 чел. (64,4%).

Всем больным проводилась комбинированная противовирусная терапия (ПВТ), включающая пегелированный интерферон альфа2а в дозе 180 мкг один раз в неделю подкожно и рибавирин. Подбор дозы рибавирина осуществлялся в зависимости от массы тела и генотипа [1, 3, 7, 9]. Продолжительность лечения для пациентов с генотипом 2 и 3 составила 24 недели, для больных, инфицированных генотипом, 1–48 недель.

У 15 пациентов (33,3%) (6 чел. с генотипом 1 (28,6%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (37,5%)) во время лечения в связи с развитием анемии снижена доза рибавирина. Среднее снижение доз рибавирина составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели. У 9 больных (20,0%) (4 чел. с генотипом 1 (19,0%) и 5 чел. с генотипами 2 и 3 (20,8%)) для коррекции возникшей анемии использовался эритропоэтин. Уменьшение дозы рибавирина или применение эритропоэтина последовало после 12-й недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л.

Изучение эффективности ПВТ проводилось на основании оценки биохимического и вирусологического ответов. Нормализация уровня АЛТ – биохимический ответ оценивался на 4, 12, 24, 36, 48-й неделе терапии и на 24-й неделе после окончания лечения. Отрицательный тест PCR-HCV-RNA – вирусологический ответ (ВО) анализировался на 12 (ранний – РВО: полный или частичный – снижение VL на 2lg), 24, 48-й неделе терапии и на 24-й неделе после финиширования лечения (стойкий – СВО).

Переносимость и безопасность изучаемой ПВТ оценивалась на основании жалоб, клинических симптомов, показателей периферической крови. Общий анализ крови контролировался на этапе скрининга, на 4, 12, 24, 36, 48-й неделе ПВТ, через 24-й недели после окончания ПВТ. Стартовое число лейкоцитов составило $6,71 \pm 0,21 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,2\text{--}9,8 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофилов – $3,28 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$ ($1,8\text{--}7,3 \cdot 10^9/\text{л}$), эритроцитов – $4,51 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($3,61\text{--}5,96 \cdot 10^{12}/\text{л}$), гемоглобина – $146,11 \pm 3,16$ г/л ($121,0\text{--}188,0$ г/л), тромбоцитов – $238,41 \pm 10,61 \cdot 10^9/\text{л}$ ($118,11\text{--}348,31 \cdot 10^9/\text{л}$).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Office» и Statistica 6,0 фирмы StatSoft Inc. (США). С целью анализа количественных

данных проводилась оценка вида их распределения по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллефорса, Шапиро-Уилка. Нормальным считалось распределение признака, симметричное относительно своего среднего значения. При этом среднее значение, мода и медиана распределения признака совпадали. Приблизительно 68% значений признака находилось в интервале $M \pm \sigma$, 95% – в интервале $M \pm 2\sigma$, 99% – в интервале $M \pm 3\sigma$ [4].

Описание количественных данных в зависимости от вида их распределения выполнялось с использованием модуля «Basic statistics/Tables». Параметрические методы применялись к количественным признакам, имеющим нормальное распределение. Непараметрические методы допускались к количественным признакам независимо от вида их распределения. Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием параметрического метода проверки статистических гипотез – t-критерия Стьюдента для независимых выборок и непараметрических методов проверки статистических гипотез – критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица. В сравнении двух зависимых групп применялся параметрический метод – t-критерий для зависимых выборок и непараметрический метод – вычисление критерия Вилкоксона [4].

Для описания распределения качественных признаков использовался модуль «Nonparametrics/Distrib.» и подмодуль «Ordinal descriptive statistics». Вычисление абсолютных частот и процентов для одного качественного признака выполнялось путём построения таблиц частот и процентов в модуле «Basic statistics / Tables» и подмодуле «Frequency tables». Сравнение групп по качественному признаку реализовалось с помощью построения таблиц сопряженности и дальнейшим анализом на предмет проверки гипотезы о случайности распределения частот с использованием методов – χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера. Критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05 [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Нежелательным явлением комбинации ПВТ оказалась рибавирин-индуцированная анемия. С четвертой недели лечения снижалось число эритроцитов до $4,03 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, $min - 2,75 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$ с start) и уровень гемоглобина до $121,21 \pm 2,53$ г/л, $min - 95,2$ г/л ($p < 0,05$ с start). На данном этапе у 2 чел. (4,44%) уровень гемоглобина опустился ниже 100 г/л, у 2 чел. (6,1%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 8 чел. (17,7%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 11 чел. (24,4%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 24 чел. (53,3%) – выше 130 г/л.

На 12-й неделе ПВТ анемия прогрессировала: снизилось число эритроцитов ($3,82 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, $min - 2,83 \cdot 10^{12}/л$) ($p < 0,05$ с start и 4 нед.) и уровень гемоглобина ($115,81 \pm 2,71$ г/л, $min - 92,0$ г/л) ($p < 0,05$ с start и $p < 0,05$ с 4 нед.). Выявле-

но 7 чел. (15,5%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, у 12 чел. (26,7%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 5 чел. (11,1%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 13 чел. (28,9%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 8 чел. (17,8%) – выше 130 г/л.

На 24-й неделе ПВТ стабилизировалось, число эритроцитов составило $3,71 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/л$, $min - 2,29 \cdot 10^{12}/л$ ($p > 0,05$ с 12 нед.), уровень гемоглобина – $114,54 \pm 3,1$ г/л, $min - 98,0$ г/л ($p > 0,05$ с 12 нед.). Оказался 1 чел. (2,2%) с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л, 15 чел. (33,3%) – ниже 110, но выше 100 г/л, у 7 чел. (15,6%) – ниже 120, но выше 110 г/л, у 12 чел. (26,7%) – ниже 130, но выше 120 г/л, у 10 чел. (22,2%) – выше 130 г/л.

Дальнейшего прогрессирования анемии не произошло: 36-я неделя – эритроциты – $3,91 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/л$, $min - 3,08 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – $120,61 \pm 4,43$ г/л, $min - 99,0$ г/л ($p > 0,05$ с start, $p < 0,05$ с 4, 12, 24 нед.), 48-я неделя – эритроциты – $3,97 \pm 0,23 \cdot 10^{12}/л$, $min - 3,45 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – $123,71 \pm 7,41$ г/л, $min - 102,0$ г/л ($p > 0,05$ с start, $p < 0,05$ с 4, 12, 24 нед.). К концу периода наблюдения число эритроцитов ($4,66 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/л$, $min - 3,97 \cdot 10^{12}/л$) ($p > 0,05$) и уровень гемоглобина ($139,72 \pm 3,51$ г/л, $min - 117,0$ г/л) ($p < 0,05$) не отличались от стартовой величины.

После 12-й недели терапии у 24 пациентов (53,3%) диагностирована клинически выраженная рибавирин-индуцированная анемия, требующая коррекции. У 15 пациентов (33,3%) (6 чел. с генотипом 1 (28,6%) и 9 чел. с генотипами 2 и 3 (37,5%)) в связи с развитием анемии снижена доза рибавирин. Среднее снижение доз рибавирин составило $26,3 \pm 2,1\%$ от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели. У 10 больных (22,2%) (4 чел. с генотипом 1 (19,0%) и 5 чел. с генотипами 2 и 3 (20,8%)) для коррекции возникшей анемии использовался эритропоэтин. Уменьшение дозы рибавирин или применение эритропоэтина последовало после 12-й недели терапии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Введение эритропоэтина (эпокрин) проводили по схеме: 2000 МЕ подкожно один раз в сутки №5, затем 2000 МЕ подкожно один раз через день до повышения уровня гемоглобина на 10 г/л. В дальнейшем эритропоэтин отменялся. При снижении уровня гемоглобина до критических цифр данная схема повторялась.

Биохимический ответ на 4-й неделе ПВТ получен у всех пациентов. Уровень АЛТ составил $54,71 \pm 9,25$ ед. Сократилось число пациентов с активностью АЛТ выше двух

норм – 3 чел. (6,67%) и до двух норм – 10 чел. (27,3%, $n = 33$). Выявлена нормализация биохимической активности АЛТ у 21 чел. (22,2%). При сравнении значения уровня АЛТ на 4 и 12 неделе разница не выявлена, однако число пациентов с активностью АЛТ до 45 ед. увеличилось до 34 чел. (75,6%). На 24 неделе последовало дальнейшее понижение активности фермента до $38,61 \pm 7,81$ ед. с несущественным понижением частоты полного ответа – 35 чел. (77,8%).

Длительно леченые пациенты с генотипом 1 дали хорошие результаты биохимии на 36-й ($35,03 \pm 7,12$ ед.) и 48-й ($25,12 \pm 2,51$ ед.) неделе ПВТ. На 36 неделе полный ответ фиксирован у 19 чел. (90,5%), по окончании лечения – у 20 чел. (95,2%).

Стойкий биохимический ответ на 24 неделе после финиша выявлен у 35 чел. (77,8%). Рецидив повышения АЛТ диагностирован у 10 чел. (22,2%) (до 2 норм у 2 пациентов (4,44%), выше двух норм у 8 чел. (17,7%).

Полный РВО выявлен у 40 пациентов (88,9%) (16 чел. с генотипом 1 (76,2%), 24 чел. с генотипами 2 и 3 (100%)), частичный РВО у 5 чел. (11,1%) (5 чел. с генотипом 1 (23,8%)). Полный ВО на 24 неделе ПВТ наблюдался у 44 чел. (97,8%). Отсутствие ответа выявлено у 1 чел. (2,2%). Вирусологический рецидив отмечен у 2 чел. (4,4%). Все три пациента с наличием VL на 24 неделе ПВТ были инфицированы генотипом 1. 48 недель ПВТ закончили 18 чел. с генотипом 1 (85,7%), при этом в 100% ответили на терапию. СВО после ПВТ регистрировался у 31 чел. (68,9%). Отсутствие СВО наблюдалось у 14 чел. (31,1%) (10 из 21 чел. с генотипом 1 (47,6%), 4 из 20 чел. с генотипом 2 и 3 (16,7%). Таким образом, стойкая вирусологическая ремиссия выявлена у 52,4% больных, инфицированных генотипом 1, и у 83,3% больных, инфицированных генотипами 2 и 3.

Произведен сравнительный анализ влияния снижения дозы рибавирина или назначения эритропоэтина альфа в связи с развитием анемии на процент достижения СВО. Стойкая вирусологическая ремиссия наблюдалась у 15 из 21 пациентов (71,4%), которым не снижалась доза рибавирина, у 10 из 15 больных (66,7%), которым была уменьшена доза препарата на $26,3 \pm 2,1$ % от исходной дозы, продолжительностью $12,3 \pm 1,2$ недели, у 6 из 9 чел. (66,7%), которым с целью коррекции анемии назначался эритропоэтин альфа. Межгрупповая разница по СВО не существенна ($p > 0,05$).

6 из 11 пациентов с генотипом 1 (54,5%), которым не снижалась доза рибавирина, дали СВО, что существенно не отличалось от числа ответивших больных с уменьшением дозы препарата – 3 из 6 чел. (50,0%) ($p > 0,05$) и частоты СВО у больных, которым вводился эритропоэтин – 2 из 4 чел. (50,0%). Подобная закономерность прослеживается и для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3. Так, СВО наблюдался у 9 из 10 чел. без снижения дозы рибавирина (90%), у 7 из 9 чел. со снижением дозы препарата (77,8%), у 4 из 5 пациентов, которым вводился эритропоэтин альфа (80,0%). Несмотря на видимость большей частоты СВО в группе больных без снижения дозы рибавирина или использования эритропоэтина альфа (90,0%), ввиду немногочисленности пациентов в группах, межгрупповая разница по СВО не достоверна ($p > 0,05$).

Выводы

1. Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином приводит к формированию стойкой вирусологической ремиссии в 68,9% случаев.

2. Пациенты, инфицированные HCV генотипом 1, через двадцать четыре недели после окончания лечения сохраняют авиремию в 52,4% случаев.

3. Наиболее высокий процент стойкой вирусологической ремиссии (83,3%) после проведения комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином выявлен у больных, зараженных HCV генотипами 2 и 3.

4. К числу нежелательных явлений комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а в сочетании с рибавирином относится клинически выраженная рибавирин-индуцированная анемия, возникающая в 53,3% случаев и требующая коррекции.

5. В связи с развитием анемии при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л на фоне комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином возникает необходимость снижения доз рибавирина или применения эритропоэтина с целью улучшения показателей красной крови.

6. Снижение доз рибавирина после двенадцатой недели комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином на

26,3 ± 2,1% от исходной дозы, продолжительностью 12,3 ± 1,2 недели не оказывает влияние на частоту стойкой вирусологической ремиссии.

7. Применение эритропоэтина альфа, спустя двенадцать недель комбинированной противовирусной терапии пегелированным интерфероном альфа2а и рибавирином, не влияет на процент стойкого вирусологического ответа.

Список литературы

1. Эффективность и безопасность 48-ми недельной терапии пегинтерфероном альфа2а и рибавирином у первичных больных хроническим гепатитом С / В.Т. Ивашкин, Ю.В. Лобзин, Г.И. Сторожаков и др. // Клинич. фармакол. – 2007. – № 16(11). – С. 1–5.
2. Ковалева Н.Б. Противовирусная терапия хронического гепатита С стандартным (Роферон-А) и пегелированным интерфероном альфа2а в комбинации с рибавирином // Клинич. гепатолог. – 2009. – № 2. – С. 12–14.
3. Лопаткина Т.Н. Нежелательные эффекты противовирусной терапии хронического гепатита С модифицированными и немодифицированными интерферонами и рибавирином // Клинич. гепатолог. – 2007. – № 4. – С. 18–23.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 294 с.
5. Сюткин В.Е., Каленикова Е.И. Современные стратегии лечения хронического гепатита С препаратами пегелированных интерферонов и рибавирина // Инфекц. болезни. – 2004. – № 2(3). – С. 49–60.

6. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизация лечения хронического гепатита С // Клинич. гепатолог. – 2007. – № 3(2). – С. 19–25.

7. Dienstag J., McHutchison J., American Gastroenterological Association medical position statement on the management hepatitis C. // Gastroenterology. – 2006. – №130. – P. 225–230.

8. Dusheiko G., Nelson D., Reddy K. Оптимизация противовирусной терапии – роль рибавирина // Antiviral Therapy. – 2008. – № 13(1). – С. 23–30.

9. Ferenci P. Пегелированный интерферон и рибавирин при хроническом гепатите С, роль комбинированной терапии сегодня, завтра и в будущем // Клинич. гепатолог. – 2006. – № 3. – С. 22–32.

10. Nelson R., Davis G., Jacobson I. et al. Вирусный гепатит С: критическая оценка подходов к лечению // Клинич. гастроэнтеролог. и гепатолог. Русское издание. – 2009. – № 2(5). – С. 339–357.

Рецензенты:

Крупина Н.Е., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург;

Ольховиков А.И., д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 612.42:616-005.4

ЛИМФОТОК И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Ерлан А.Е.

Институт физиологии человека и животных МОН РК, Алматы, e-mail: lbulekbaeva@gmail.com

При ишемии-реперфузии головного мозга крыс, вызванной окклюзией двух общих сонных артерий сроком на 30 мин, отмечено снижение напряжения кислорода в крови, ацидоз крови и лимфы, уменьшение лимфотока из грудного протока и угнетение спонтанной и индуцированной сократительной активности шейных лимфатических узлов. Частота и амплитуда спонтанных сокращений узлов снижались на 30–60%, соответственно. При нанесении на лимфатические узлы после ишемии-реперфузии головного мозга vasoактивных веществ (адреналина, ацетилхолина, гистамина, 10^{-9}M – 10^{-3}M) отмечены сократительные реакции узлов с более низкой частотой и амплитудой, чем в контроле. Применение препарата семакса, обладающего антиоксидантными и антигипоксическими свойствами, повышало гипоксическую устойчивость организма к дефициту кислорода и снижало степень повреждающего действия гипоксии на транспортную функцию лимфатических сосудов и узлов.

Ключевые слова: лимфоток, лимфатические узлы, сократительная активность

LYMPH FLOW AND CONTRACTILE ACTIVITY OF LYMPH NODES IN CEREBRAL ISCHEMIA OF RATS

Bulekbayeva L.E., Demchenko G.A., Yerlan A.E.

The Institute of Human and Animal Physiology, MES RK, Almaty, e-mail: lbulekbaeva@gmail.com

Ischemia-reperfusion in rat brain induced by occlusion of both common carotid arteries for 30 min, decreased oxygen tension in the blood, acidosis of blood and lymph circulation, reduction of the thoracic duct lymph flow and inhibition of spontaneous and induced contractile activity of cervical lymph nodes. The frequency and amplitude of spontaneous contractions of nodes decreased by 30–60%, respectively. When applied to the lymph nodes after ischemia-reperfusion brain vasoactive substances (adrenaline, acetylcholine, histamine, 10^{-9}M – 10^{-3}M) marked contractile responses of nodes with lower frequency and amplitude than in controls. Use of the drug Semax that has antioxidant properties and antihypoxic, increased hypoxic tolerance to oxygen deficiency and reduced the degree of the damaging effect of hypoxia on the transport function of lymphatic vessels and nodes.

Keywords: lymph of flow, lymph nodes, contractile activity

Ишемия является наиболее распространенной причиной нарушения функций мозга и часто встречается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Известно, что ишемия головного мозга и постишемический период приводят к гипоксии, ацидозу, снижению синтеза оксида азота, нарушению микроциркуляции, увеличению количества свободных радикалов и развитию клеточной гипергидратации [1, 2]. Проблемы теоретической и клинической лимфологии привлекают внимание ученых, поскольку ряд важных функций организма как водно-солевой обмен, транспорт воды и белков через трансапиллярный барьер, явления отеков тесно связаны с функциями лимфатической системы [3]. Сведения в литературе о состоянии лимфатической системы при ишемии органов немногочисленны. В наших предыдущих работах при кратковременной окклюзии краниальной брыжеечной артерии у собак и крыс наблюдались сдвиги артериального давления, лимфотока и угнетение сократительной активности брыжеечных лимфатических узлов [4, 5], нарушения реологических свойств крови и лимфы при кратковременной ишемии головного мозга и задней конечности крыс [6]. При ишемии-реперфузии тонкого кишечника у кроликов

породы Шиншилла отмечено увеличение пула свободных жирных кислот в афферентной лимфе по сравнению с нормой [7]. Изучение дренажной функции лимфатической системы при окклюзии магистральных артерий головного мозга в эксперименте поможет пролить свет на механизмы динамики ишемии и разработать способы коррекции гипоксической устойчивости организма к дефициту кислорода.

Цель работы – изучить лимфоток и транспортную функцию шейных лимфатических узлов при ишемии-реперфузии головного мозга крыс и на фоне коррекции семаксом.

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 55 половозрелых крысах-самцах массой тела 170–220 г, наркотизированных эфиром. Ишемию головного мозга крыс проводили путем окклюзии обеих общих сонных артерий в области шеи сроком на 30 мин. Затем у крыс в течение 1–3 часов проводили реперфузию мозга и извлекали шейные лимфатические узлы для исследования. У крыс регистрировали ток лимфы из грудного протока ниже диафрагмы. Были взяты пробы крови и лимфы для анализов. Определяли морфологический состав крови, напряжение кислорода в крови, pH лимфы и крови на гематологическом анализаторе SYSMEX KX-219 9 (Япония) и на анализаторе серии Gastat-600 Techno medica (Япония). Содержание об-

шего белка в плазме крови и лимфе определяли с использованием препаратов фирмы «Витал» на анализаторе «Annalett». В камере Горяева с сеткой Бюркера определяли число лейкоцитов в лимфе, лейкоцитарную формулу – в сухих мазках лимфы, окрашенных по методу С.П. Романовского. Изолированные шейные лимфатические узлы помещали на установку, состоящую из термостатируемой камеры, механотронов 6МХ1С и компьютера с автоматической системой записи результатов. Питательным раствором для изолированных узлов служил оксигенированный раствор Кребса с температурой +37–38 °С. Для вызова сократительных реакций лимфатических узлов использовались растворы вазоактивных веществ: адреналина, ацетилхолина и гистамина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-3} М. Для защиты головного мозга от повреждающего действия гипоксии использовался препарат семакс, представляющий собой синтетический полипептид, лишенный гормональной активности, однако, обладающий антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [8]. Семакс вводился в/б в дозе 150 мкг/100 г массы тела через 15 мин и второй раз через 60 мин от начала окклюзии артерий.

Полученный материал обработан статистическим методом с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что у интактных крыс напряжение кислорода в крови составляло 136 ± 4 мм рт. ст. После ишемии головного мозга оно снижалось до 87 ± 5 мм рт. ст., т.е. уменьшалось на 37%. Лимфоток из грудного протока в состоянии относительного покоя составил $0,30 \pm 0,01$ мл/час и, снижаясь через 60 мин от начала реперфузии, достигал $0,21 \pm 0,01$ мл/час, т.е. снижался на 30%, а через 3 часа равнялся $0,24 \pm 0,01$ мл/час.

Число эритроцитов в крови при ишемии возрастало от $4,32 \cdot 10^6 \pm 0,07$ до $6,9 \cdot 10^6 \pm 0,05$ мкл, число лейкоцитов – от $2,1 \cdot 10^3 \pm 0,01$ до $3,9 \cdot 10^3 \pm 0,01$ мкл, количество тромбоцитов повышалось от $232 \cdot 10^3 \pm 10$ до $412 \cdot 10^3 \pm 17$ мкл. Гематокрит увеличивался от $47,5 \pm 0,6$ в норме до $49,5 \pm 0,8$ после окклюзии артерий и реперфузии мозга, уровень гемоглобина возрастал от $13,8 \pm 0,2$ до $14,9 \pm 0,4$ %. Эти данные свидетельствуют о компенсаторной реакции системы крови в ответ на гипоксию мозга, направленной на ликвидацию дефицита кислорода, что согласуется с данными других авторов [2]. рН крови и лимфы изменялся в сторону ацидоза. Известно, что рН лимфы имеет более щелочную реакцию (7,56–8,7), чем кровь и границы его сдвигов в лимфе более широкие и менее регламентированы, чем для рН крови [9].

Содержание общего белка в плазме крови у крыс снижалось от $69,2 \pm 1,5$ г/л

до $52,6 \pm 1,7$ г/л после реперфузии головного мозга, в лимфе от $46,5 \pm 1,8$ до $33,21 \pm 1,6$ г/л. Согласно лейкоцитарной формуле, клетки в лимфе у крыс на 98–99% представлены лимфоцитами и на 1–2% – моноцитами. Через 30 мин после ишемии мозга число лимфоцитов в лимфе возросло на 20–25%, а через 3 часа снижалось до нормального уровня. Увеличение числа лимфоцитов в лимфе в первые часы ишемии мозга можно оценить как компенсаторный выброс их из лимфатических узлов для доставки в кровеносное русло и пополнения состава крови. По данным литературы, лимфоциты поступают в кровь в основном из лимфоидных органов, поставляющих в кровь основную массу лимфоцитов [9].

У интактных крыс наблюдалась отчетливо выраженная спонтанная сократительная активность изолированных шейных лимфатических узлов в виде фазных ритмических сокращений с частотой $3,0 \pm 0,4$ сокр./мин и амплитудой $8,0 \pm 0,3$ мг. У них на действие вазоактивных веществ были отмечены сократительные реакции шейных лимфатических узлов. Адреналин в концентрации 10^{-8} – 10^{-3} М при нанесении на шейные лимфатические узлы вызывал возрастание их ритма на 162 ± 12 % и увеличение амплитуды сокращений на 129 ± 17 % от исходного фона. Ацетилхолин (10^{-8} – 10^{-3} М) вызывал увеличение частоты сокращений узла на 142 ± 13 % и амплитуды на 130 ± 12 % от исходных значений. Аналогичные реакции вызывал гистамин (10^{-8} – 10^{-3} М) при действии на шейные лимфатические узлы. Пороговая доза вазоактивных веществ для вызова сократительных реакций узлов у интактных крыс составляла 10^{-8} М.

Ишемия-реперфузия головного мозга (через 1 час от начала реперфузии) у крыс вызывала подавление спонтанной сократительной активности узлов и лишь в 55% опытов отмечена спонтанная ритмическая или тоническая активность. Частота сокращений узлов составляла $2,0 \pm 0,1$ сокр./мин, величина амплитуды – $3 \pm 0,2$ мг (рис. 1). Индуцированные сократительные реакции шейных лимфатических узлов в ответ на действие вазоактивных веществ в концентрации 10^{-4} – 10^{-6} М наблюдались в 50% опытов.

После окклюзии сонных артерий сократительные реакции узлов при действии адреналина были выявлены в 55% опытов с уменьшением как амплитуды, так и частоты сокращений узлов. Амплитуда сокращений снижалась на 20%, а частота – на 46% по сравнению с реакциями, которые наблюдались у интактных животных (рис. 2).

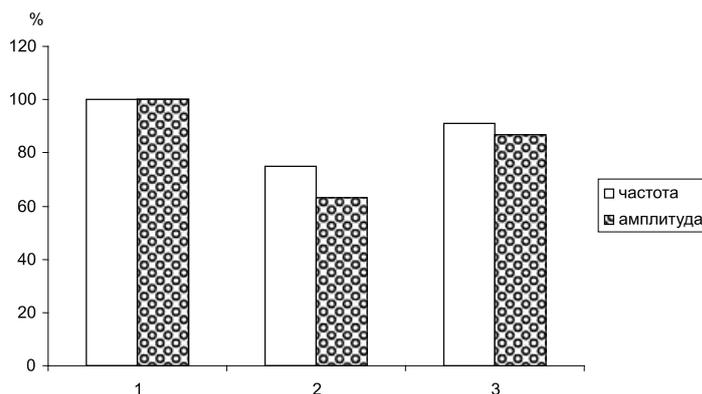


Рис. 1. Частота и амплитуда спонтанных сокращений шейных лимфатических узлов в контроле (1 группа, принята за 100%), после ишемии мозга (2 группа) и на фоне коррекции семаксом (3 группа). Обозначения: по оси ординат – сдвиги сокращения узлов в %, по оси абсцисс: 1, 2, 3 – группы животных

После окклюзии сонных артерий сократительные реакции узлов при действии адреналина были выявлены в 55% опытов с уменьшением как амплитуды, так и частоты

сокращений узлов. Амплитуда сокращений снижалась на 20%, а частота – на 46% по сравнению с реакциями, которые наблюдались у интактных животных (рис. 2).

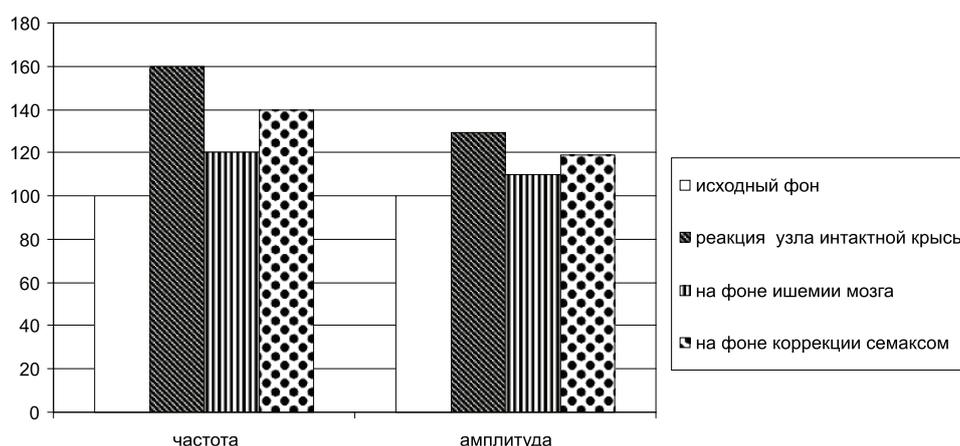


Рис. 2. Сократительная реакция шейных лимфатических узлов на действие адреналина ($1 \cdot 10^{-3}$ M). Обозначения – первый столбик – исходный фон, принятый за 100%, второй – реакция узла у интактной крысы, третий столбик – на фоне ишемии-реперфузии мозга и четвертый столбик – на фоне коррекции семаксом. Обозначения: по оси ординат – величина сдвигов сокращений в %, исходный принят за 100%, по оси абсцисс: частота и амплитуда сокращений

Сократительные реакции шейных лимфатических узлов в ответ на действие ацетилхолина были обнаружены лишь в 35% опытов и их величина была снижена. Уменьшались как частота (на 40%), так и амплитуда сокращений (на 43%) гладкомышечных клеток лимфатических узлов, особенно при реперфузии мозга. Гистамин при нанесении на узел вызывал сократительные реакции узлов в 38% опытов: уменьшались амплитуда и частота сокращений (рис. 3). Пороговые дозы вазоактивных веществ для вызова сокращений узлов после ишемии-реперфузии мозга повышались на два поряд-

ка, до 10^{-6} M по сравнению с контрольным значением 10^{-8} M.

В 10 опытах у животных (3-я группа), подверженных ишемии-реперфузии головного мозга и получавших семакс по вышеизложенной схеме, спонтанная сократительная активность шейных лимфатических узлов была подавлена в меньшей степени, чем у тех крыс, которые не получали вышеуказанный препарат (см. рис. 1). Однако величина индуцированных сокращений узлов в ответ на действие вазоактивных веществ после коррекции семаксом была на 10–12% ниже, чем у интактных крыс (рис. 2, 3).

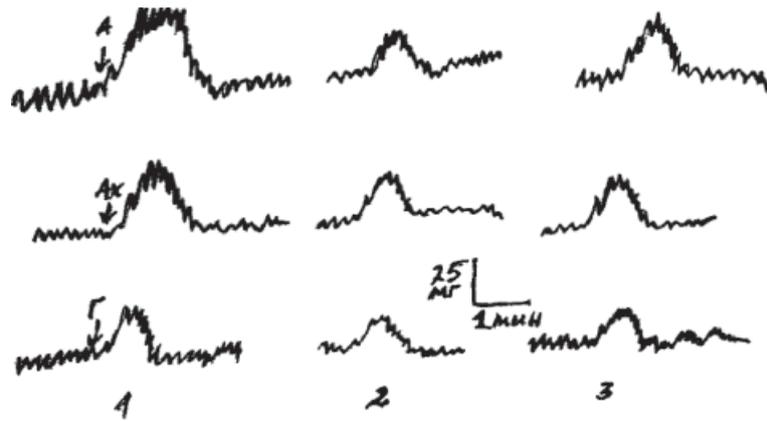


Рис. 3. Сократительные реакции шейных лимфатических узлов до, после ишемии-реперфузии головного мозга и коррекции семаксом. Обозначения: 1 – сократительная реакция узла у интактной крысы; 2 – реакция узла на фоне ишемии-реперфузии головного мозга; 3 – после дачи семакса; А – адреналин, Ах – ацетилхолин, Г – гистамин ($1 \cdot 10^{-6}$, $1 \cdot 10^{-4}$ М)

Лимфоток в этих опытах составил $0,27 \pm 0,01$ мл/час и был на 10% ниже, чем у интактных крыс. При ишемии-реперфузии головного мозга без использования семакса лимфоток снижался на 30% от исходного значения, о чем упоминалось выше. Содержание общего белка в плазме крови и лимфе было на 10% выше, чем во 2-й группе крыс, которые подвергались ишемии головного мозга, но не получали семакса.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при кратковременной окклюзии общих сонных артерий в результате повреждающего действия гипоксии на гладкомышечные клетки лимфатических сосудов и узлов, снижаются лимфоток и транспортная функция шейных лимфатических узлов. Ухудшение дренажа тканей лимфатических узлов при гипоксии негативно отражается на функциональном состоянии гладкомышечных клеток и их сократительной функции. В результате угнетается спонтанная сократительная активность узлов, уменьшается величина индуцированных сократительных реакций, чувствительность рецепторов узлов к действию вазоактивных веществ и повышается их порог раздражения. Применение препарата семакса при ишемии-реперфузии головного мозга в наших опытах оказывало защитный эффект на гомеостаз мозга, повышало гипоксическую устойчивость организма к дефициту кислорода и снижало степень нарушений лимфотока и транспортной функции лимфатических узлов.

Список литературы

1. Петрищев Н.Н., Власов П.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т.86, №2. – С. 148–163.
 2. Власов П.Д. Реактивность сосудов и параметры тромбообразования при постишемической реперфузии. Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1999. – Т.85, №11. – С. 1391–1395.

3. Бородин Ю.И. 50 лет лимфологии // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: материалы науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-педаг. деятельности Ю.И. Бородина (Новосибирск, 1-3 июня 2004 г.). – Новосибирск, 2004. – С. 5–12.
 4. Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Вовк Е.И. Лимфодинамика при ишемии/реперфузии тонкого кишечника // Росс. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, №12. – С. 1441–1444.
 5. Жумадина Ш. М., Булекбаева Л. Э. Развитие механизмов регуляции гемо- и лимфодинамики в филогенезе позвоночных животных. – Алматы: Изд-во Медиа-Пресс, 2007. – 128 с.
 6. Влияние окклюзии сонных артерий на реологические свойства и ионный состав крови и лимфы / Л.Э. Булекбаева, Г.А. Демченко, С.Н. Абдрешов, З.Ш. Смагулова, А.Е. Ерлан // Научно-мед. ж. Российский клинико-фармацевтический вестник. – 2009. – №1. – С. 45–46.
 7. Асташова Т.А., Казакова Е.С. Роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза в норме, при циркуляторных нарушениях и коррекции // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: материалы науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рож. и 50-летию науч.-пед. деятельности Ю.И. Бородина (Новосибирск, 1-3 июня 2004 г.). – Новосибирск, 2004. – С. 230–233.
 8. Защита сердца и мозга от ишемических повреждений с помощью пролин-содержащего пептида семакс / С.А. Гаврилова, А.В. Голубева, Э.Р. Басырова, Т.В. Липина, Е.С. Фоминых, Е.Н. Вареник, Х.Л. Гайнутдинов, В.В. Андрианов, Г.Г. Яфарова // Механизмы функционирования висцеральных систем: тез. докл. VII Всеросс. конфер. с междунар. участием. (Санкт-Петербург, 29 сент. – 02 октяб. 2009 г.). – СПб., 2009. – С. 113–114.
 9. Foldi M., Casley-Smith J.K. Lymphangiology. Springer. – Stuttgart New-York, 1983. – 700 p.

Рецензенты:

Тулеуханов С.Т., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека, животных и биофизики Казахского национального университета им. аль-Фараби Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Алматы;
 Соколов А.Д., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфедиярова, г. Алматы.
 Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК: 614.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МНОГОУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ, ПОСТРАДАВШИМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДОРОЖНО-ТРАНСПОРТНЫХ ПРОИСШЕСТВИЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Быковская Т.Ю.

Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, e-mail: minzdrav@aanet.ru

В Ростовской области функционирует трехэтапная система оказания помощи при дорожно-транспортных происшествиях: первичная медицинская помощь до прибытия медицинских работников, лечебно-эвакуационный этап силами сотрудников скорой помощи, специализированная помощь в травматологических центрах. Необходимость качественного оказания помощи пострадавшим в результате дорожно-транспортных происшествий ставит задачу подготовки кадров, их технического обеспечения, четкой организации совместной работы ГИБДД, МЧС и медицинских работников.

Ключевые слова: дорожный травматизм, оказание медицинской помощи, сочетанная травма

EFFICIENCY OF FUNCTIONING OF MULTILEVEL SYSTEM OF RENDERING OF THE MEDICAL CARE TO THE PERSONS INJURED WITH ROAD AND TRANSPORT INCIDENTS IN THE ROSTOV AREA

Bykowski T.Y.

The Ministry of health of the Rostov region, Rostov-on-Don, e-mail: minzdrav@aanet.ru

In Rostov region has a three-step system for dealing with accidents: primary care prior to the arrival of medical treatment and recovery phase in force by ambulance, special care for trauma centers. The need for high quality assistance to victims of road traffic injuries aims at training, technical support, collaborative work inspectors, Ministry of emergencies and medical professionals.

Keywords: road traffic injuries, medical assistance, combined injury

Обеспечение безопасности дорожного движения в последние годы является значимой проблемой современной России. Высокий уровень автомобилизации, способствуя развитию экономики и обеспечению мобильности населения, имеет ряд негативных последствий. Ежегодно на российских дорогах происходит 200 тысяч дорожно-транспортных происшествий (ДТП), в которых около 250 тысяч человек получают травмы, 30 тысяч погибают [1, 2]. В течение последних лет на территории Ростовской области, как и во всей стране, наблюдается рост количества дорожно-транспортных происшествий, в том числе с участием детей. За последние десять лет в Ростовской области в дорожно-транспортных происшествиях погибло 9119 человек, травмы различной степени тяжести получили 53842 человека. В эту негативную динамику большой вклад вносит федеральная трасса М4 «Дон», которая пересекает Ростовскую область с севера на юг по территории 15 муниципальных образований. Её протяженность составляет 360 км. Ежегодный социально-экономический ущерб от гибели и ранения людей в области составляет более 2,5 млрд рублей. В настоящее время, в Ростовской области в рамках расширения национального проекта «Здоровье», реализуются сбалансированные мероприятия по совершенствованию организации медицинской помощи пострадав-

шим в результате ДТП. С 2006 года согласно Областной целевой программы «Повышение безопасности дорожного движения на территории Ростовской области», регионально был внедрен комплекс радикальных мер по совершенствованию медицинской помощи людям при ДТП. Целью работы явилось изучить эффективность многоуровневой системы оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате ДТП, в Ростовской области.

Для анализа данных официальной статистики использовали целевые показатели деятельности учреждений здравоохранения в субъекте Российской Федерации, участвующем в реализации мероприятий, направленных на совершенствование организации медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях по Ростовской области в соответствии с Приложением № 3 Приказа Минздравсоцразвития России от 11 июля 2008 г. № 332. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft).

Оказание медицинской помощи пострадавшим в ДТП в Ростовской области проходит в три этапа. Первый этап – первичная медицинская помощь, которая оказывается пострадавшим на месте происшествия до прибытия медицинских работников участниками дорожного движения, сотрудника-

ми служб ГИБДД, МЧС. Для подготовки сотрудников служб, участвующих в ликвидации последствий ДТП, а также водителей транспортных средств на базе ГУЗ Ростовской областной клинической больницы за счет средств федерального бюджета создан и оснащен специализированным оборудованием класс, который используется для обучения навыкам оказания первичной медицинской помощи. Из областного бюджета выделены средства на разработку учебно-методических пособий по оказанию первой медицинской помощи для сотрудников поисково-спасательных служб.

Вторым этапом оказания помощи является лечебно-эвакуационный этап, в котором необходимо соблюсти правило «золотого часа». Министерством здравоохранения Ростовской области разработана и реализуется принципиальная схема эвакуации пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Уже на месте аварии проводится медицинская сортировка и эвакуация больных в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) по направлениям в зависимости от тяжести состояния и видов полученных травм, что позволяет, в первую очередь, госпитализировать пострадавшего в то ЛПУ, где он получит в полном объеме квалифицированную и специализированную медицинскую помощь и, в конечном итоге, снизить последствия травм и сохранить его жизнь. Работники скорой медицинской помощи передают сведения в травматологический центр о числе пострадавших, характере травм и т.д. Определены четкие зоны ответственности каждого лечебного учреждения, расположенного вдоль федеральной трассы М4, а также алгоритм их взаимодействия с ГИБДД, МЧС.

Третий этап заключается в оказании госпитальной квалифицированной и специализированной медицинской помощи на базе травматологических центров. В Ростовской области созданы 17 травматологических центров, из них 3 травмоцентра первого уровня и по 7 – второго и третьего уровня. В область в рамках реализации мероприятий по оказанию помощи пострадавшим в ДТП в 2008 году за счет средств федерального бюджета поступило 49 единиц оборудования и 20 реанимобилей Fiat Ducato. За счет средств областного бюджета были приобретены 3 компьютерных томографа и 2 аппарата искусственной вентиляции легких. Это позволило оснастить все травматологические центры 1, 2 и 3-го уровня в соответствии с существующими стандартами.

Современное оборудование и оснащение реанимобилей потребовало дополнительной подготовки кадров. Министерством здравоохранения за счет средств областного бюджет-

та в рамках мероприятий по переподготовке и повышению квалификации врачебных кадров, оказывающих помощь пострадавшим в ДТП, проведено обучение и переподготовка медицинских кадров в количестве 115 чел. на сумму 1,5 млн рублей на базе ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», ГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе» и ГОУ ВПО «Московский медико-стоматологический университет». Кроме того в РУОПК было обучено 90 фельдшеров.

Ведущим учреждением оказания лечебной помощи на третьем этапе является Больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону. Отделение травматологии № 2 (множественной и сочетанной травмы) специализированно для лечения пострадавших с множественными, сочетанными и комбинированными повреждениями, как при единичных, так и при массовых поступлениях. Мощность отделения – 85 коек. Больные при поступлении в отделение разделяются на 3 потока. Первый поток – это пострадавшие, нуждающиеся в экстренном оперативном вмешательстве. После минимальной санитарной обработки больные направляются в операционно-реанимационный блок, состоящий из травматологической, нейрохирургической, трех общехирургических и эндохирургической операционных, соединяющихся через отдельные шлюзы с отделением анестезиологии и реанимации. Здесь выполняются операции реанимационного характера: остановка кровотечения; устранение факторов непосредственно угрожающих жизни. После чего обследование пострадавшего продолжается в условиях операционной, либо отделения анестезиологии и реанимации. Второй поток – это пострадавшие, нуждающиеся в срочной интенсивной терапии или реанимации. Больные направляются в протившоковую палату, где с началом интенсивной терапии проводится необходимое обследование, манипуляции и неотложные операции диагностического и противошокового характера (блокады, пункции, диагностическая лапароскопия, торакокопия, остановка наружного кровотечения). Последовательность данных лечебно-диагностических мероприятий определяется ответственным хирургом дежурной бригады врачей отделения травматологии. Противошоковая палата рассчитана на одновременное пребывание трех пострадавших. В условиях противошоковой палаты в экстренном порядке возможно выполнение общелабораторных методов исследования, УЗИ брюшной полости, диагностической то-

ракоскопии и лапароскопии, рентгенологического исследования. Имеются наборы для плевральной пункции, торакоцентеза, люмбальной пункции, новокаиновых блокад, первичной хирургической обработки ран и открытых переломов, скелетного вытяжения, иммобилизации переломов аппаратами наружной фиксации. В третий поток входят пострадавшие, общее состояние которых позволяет выполнить обследование в условиях приемного отделения, которое имеет все необходимые возможности для обследования пострадавших, визуализации повреждений.

В таблице представлены показатели, характеризующие объем медицинской помощи лицам, пострадавшим в ДТП в Ростовской области за 2008–2009 гг. Основной объем пострадавших приходился на сочетанную травму: в 2008 г. – 371 чел. из 579 (64,1%), в 2009 году – 491 чел. из 723 (67,9%).

Показатели медицинской помощи лицам, пострадавшим в ДТП в Ростовской области, в 2008–2009 гг.

| Показатель | 2008 | 2009 | Δ% |
|--|------|------|-------|
| Число погибших в результате дорожно-транспортных происшествий, всего | 131 | 111 | -15,3 |
| Число погибших на месте дорожно-транспортного происшествия | 105 | 77 | -26,7 |
| Число пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях, умерших на догоспитальном этапе, всего | 6 | 15 | 150 |
| Число умерших во время перевозки (транспортировки) бригадами скорой медицинской помощи | 0 | 1 | - |
| Число выездов, на дорожно-транспортные происшествия, выполненные бригадами скорой медицинской помощи | 408 | 503 | 23,3 |
| Число пострадавших, которым оказана медицинская помощь бригадами скорой медицинской помощи | 579 | 723 | 24,9 |
| Число пострадавших с сочетанной травмой, доставленных в травмоцентр: | | | |
| – 1 уровня | 371 | 491 | 32,3 |
| – 2 уровня | 48 | 45 | -6,3 |
| – 3 уровня | 113 | 123 | 8,8 |
| | 210 | 323 | 53,8 |
| Число оперативных вмешательств при | | | |
| – множественной травме | 134 | 213 | 59 |
| – сочетанной травме | 31 | 48 | 54,8 |
| – нейротравме | 95 | 142 | 49,5 |
| | 8 | 23 | 187,5 |
| Число пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях, умерших в стационаре | 20 | 19 | -5,0 |

Анализ данных таблицы, позволил обобщить, что несмотря на повышение числа выездов на дорожно-транспортные происшествия, выполненные бригадами скорой медицинской помощи на 23,3%, числа пострадавших, которым оказана медицинская помощь бригадами скорой медицинской помощи на 24,9%, числа пострадавших с сочетанной травмой, доставленных в травмоцентр, на 32,3%, оперативных вмешательств на 59%, общая летальность в результате ДТП за год с 2008 по 2009 г. снизилась на 15,3%, а число погибших на месте дорожно-транспортного происшествия снизилось на 26,7%.

Выводы

1. При реализации Областной целевой программы «Повышение безопасности дорожного движения на территории Ростовской области» и мероприятий, направленных на совершенствование организации медицинской помощи пострадавшим при ДТП, осуществляемых в рамках национального проекта «Здоровье», основные усилия должны быть сосредоточены на группе пострадавших с сочетанной травмой.

2. Качественное оказание медицинской помощи пострадавшим в результате ДТП должно осуществляться на всех этапах помощи от места происшествия до травмоцентра как структурного подразделения крупного многопрофильного стационара, что ставит задачу адекватной подготовки кадров, их технического обеспечения, четкой организации совместной работы ГИБДД, МЧС и медицинских работников.

Список литературы

1. Гончаров С.Ф., Колдин А.В. Анализ функционирования системы экстренной медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях в Волгоградской, Воронежской, Мурманской и Нижегородской областях // Медицина катастроф. – 2007. – № 4. – М., ВЦМК «Защита». – С. 35–39.
2. Борисенко Л.В., Колдин А.В., Акиншин А.В. Разработка и внедрение статистической документации – одно из направлений совершенствования первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях // Медицина катастроф. – 2010. – № 1. – М.: ВЦМК «Защита». – С. 47–49.

Рецензенты:

Терентьев В.П., д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Ростов-на-Дону;
Пакус И.А., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Областная больница №2», зав. кафедрой управления и экономики здравоохранения ФПК и ППС ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.

УДК 616.333-009.12-089.818.3

КОМПЛЕКСНАЯ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭЗОФАГОКАРДИОМИОТОМИИ ПРИ АХАЛАЗИИ КАРДИИ

Волчкова И.С.

АО «Медицинский университет Астана», Астана, e-mail: VolchkovaIS@mail.ru

Автором проведено сравнение результатов применения различных подходов к оперативному лечению ахалазии кардии, с последующей их оценкой. Установлено, что лапароскопическая эзофагокардиомиотомия по сравнению с лапаротомной характеризуется меньшей продолжительностью операции ($96 \pm 18,2$ против $129 \pm 27,8$ минут); меньшей кровопотерей ($87 \pm 7,4$ мл против $279 \pm 56,1$ мл); ранней активизацией ($19,0 \pm 1,4$ часов против $49,7 \pm 6,2$ часов); коротким сроком послеоперационного стационарного пребывания ($5,0 \pm 1,15$ к/дней против $9,9 \pm 1,95$ к/дней) и меньшим числом послеоперационных осложнений ($6,9\%$ против $58,3\%$).

Ключевые слова: ахалазия кардии, эзофагокардиомиотомия

A COMPREHENSIVE COMPARATIVE EVALUATION OF THE ESOPHAGEAL KARDIA ESOPHAGOKARDIOMIOTOMIA

Volchkova I.S.

JSC «Astana Medical University», Astana, e-mail: VolchkovaIS@mail.ru

The author compared the effects of use of different approaches to surgical treatment of achalasia cardia, followed by their assessment. It is founded that laparoscopic ezofagokardiomiomotomia compared to laparotomic is characterised by less continuation of an operation ($96 \pm 18,2$ vs $129 \pm 27,8$ minutes); less blood loss ($87 \pm 7,4$ ml versus $279 \pm 56,1$ ml); early activization ($19,0 \pm 1,4$ hours versus $49,7 \pm 6,2$); shorter postoperative hospital stay ($5,0 \pm 1,15$ ved-days versus 9.9 1,95 ved-days) and a smaller number of postoperative complications ($6,9\%$ versus $58,3\%$).

Keywords: Achalasia cardia, esophagokardiomiomotomia

Ахалазия пищевода – хроническое заболевание, основой которого является поражение нервно-мышечного аппарата пищевода, при котором нарушается прохождение пищевых масс из пищевода в желудок вследствие стойкого нарушения расслабления кардиального отдела пищевода, ослабления и дискоординации перистальтики пищеводной стенки [1].

В последние годы при оперативном лечении больных ахалазией кардии стали применяться видеоэндоскопические технологии. Наиболее широкое распространение получила видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллеру в сочетании с передней фундопликацией [2, 3, 4].

Цель исследования: сравнение результатов применения различных подходов к оперативному лечению ахалазии кардии с последующей их оценкой.

Материалы и методы исследования

Сравнительному анализу подлежали больные, которым была выполнена эзофагокардиомиотомия по поводу ахалазии 2–3 стадии. Все больные ($n = 53$) по использованному методу эзофагокардиомиотомии были разделены на две группы: первая – *основная (лапароскопическая) группа* ($n = 29$), где использован лапароскопический доступ (ЛЭКМТ), вторая – *контрольная (открытая) группа* ($n = 24$), в которой применялась открытая (лапаротомная) эзофагокардиомиотомия. В свою очередь первая – *основная (лапароскопическая) группа* ($n = 29$) была разделена на две подгруппы А ($n = 15$) – где операция выполнялась без

предшествующей баллонной пневмокардиомиотомии и подгруппа Б ($n = 14$), где лапароскопическая операция выполнялась после пневмокардиомиотомии.

Критериями эффективности той или иной антирефлюксной методики были субъективная послеоперационная оценка самим пациентом излечения от проявлений ахалазии в виде устранения дисфагии и отсутствие послеоперационного рефлюкс-эзофагита; объективные данные эндоскопического обследования, данных суточной рН-метрии о состоянии пищеводной проходимости и антирефлюксной функции, и других показателей анатомио-функционального состояния пищевода и желудка; количество интра- и послеоперационных осложнений и других клинических исходов после каждой из методик.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проанализированы результаты применения усовершенствованной техники выполнения эзофагокардиомиотомии при ахалазии пищевода в лапароскопическом варианте выполнения по сравнению со стандартной открытой техникой выполнения. Особое внимание при оценке результатов и их анализе уделено восстановлению проходимости, восстановлению потерянной массы тела, а также вероятности рецидива заболевания и осложнению в виде послеоперационного рефлюкс-эзофагита. Немаловажное внимание было уделено сравнению травматичности лапароскопической и открытой операции.

Основные результаты операций отражены в табл. 1.

Таблица 1

Основные результаты операций по группам сравнения

| Послеоперационный показатель | Сравниваемые группы | | | | Статистическая значимость различий между группами |
|---|--|----------------------|-------------------------|---------------------------------------|---|
| | Первая группа (лапароскопическая) (n = 29) | | | Вторая группа (лапаротомная) (n = 24) | |
| | Подгруппа А (n = 15) | Подгруппа Б (n = 14) | Всего в группе (n = 29) | | |
| Продолжительность операции (в минутах) | 89,2 ± 16,1 | 102 ± 24,4 | 96 ± 18,2 (p < 0,05) | 129 ± 27,8 | t = -19,5 (p < 0,001) |
| Интраоперационная кровопотеря (в мл) | 81 ± 6,2 | 94 ± 8,1 | 87 ± 7,4; (p > 0,05) | 279 ± 56,1 | t = -28,1; (p < 0,001) |
| Сроки активизации (часы) | 19,3 ± 1,2 | 19,8 ± 1,9 | 19,0 ± 1,4; (p > 0,05) | 49,7 ± 6,2 | t = -25,3; (p < 0,001) |
| Дисфагия через 6 месяцев после операции | 1 | 1 | 2(6,9%); (p > 0,05) | 8(33,3%) | χ ² = 3,8; (p = 0,05) |
| Дисфагия через 12 месяцев | 0 | 0 | 0 | 5(20,8%) | χ ² = 4,45; (p = 0,035) |
| Рефлюкс-эзофагит | 0 | 1 | 1(3,4%) | 6(25%) | χ ² = 4,9; (p = 0,025) |
| Послеоперационный к/день | 5,0 ± 1,15 | | | 9,9 ± 1,95 | t = -11,5; (p < 0,001) |

Как видно из табл. 1, продолжительность операции в лапароскопической группе была статистически значимо меньше ($P < 0,001$), чем в открытой группе ($96 \pm 18,2$ минут против $129 \pm 27,8$ минут). Это было связано с тем, что при лапароскопии не требовались диафрагмотомия, рассечение левой треугольной связки и выполнение лапаротомии. Показателем меньшей операционной травмы явилось значение операционной кровопотери, которое при лапароскопии не превышало средние значения, равные $87 \pm 7,4$ мл против $279 \pm 56,1$ мл при лапаротомном доступе ($P < 0,001$).

В связи с применением видеоэндоскопической техники, увеличивающей обзор области оперативного воздействия процент осложнений в виде интраоперационной перфорации полого органа снижен с 16,7 до 7% ($P > 0,05$). Если сравнить подгруппу А в первой группе, где не использована предшествующая пневмокардиодилатация в отличие от подгруппы Б, где она использована и соответственно имеется различной степени рубцовый процесс, значительно усложняющий кардиомиотомию, то можно заметить, что в подгруппе А не было ни одного случая перфорации.

Исходя из этого, мы считаем, что при 2-3 стадии ахалазии пищевода методом выбора, особенно у молодых до 40 лет, должна быть эзофагокардиомиотомия без предварительной кардиодилатации. В связи с тем, что при выполнении эзофагокардиомиотомии после длительных предшествующих пневмокардиодилатаций повышается тех-

ническая сложность выполнения миотомии и имеется значительная степень рубцевания в стенке полого органа, следует ожидать большую вероятность повреждения слизистой оболочки пищевода и желудка. Поэтому целесообразно выставлять более ранние показания к проведению данной операции при II и III стадиях ахалазии пищевода.

Другим показателем операционной травмы явились сроки активизации пациентов (начало активного вставания с постели и хождения) при использовании лапароскопической технологии – это составило значение $19,0 \pm 1,4$ часов против $49,7 \pm 6,2$ часов при лапаротомном доступе ($p > 0,05$). Отсутствие большого разреза и ранние сроки активизации обусловили более ранние сроки выписки из стационара после лапароскопической операции – на $5,0 \pm 1,15$ койко-день после операции против $9,9 \pm 1,95$ койко-день после лапаротомной операции.

Кардинальным вопросом для больных с ахалазией являются степень и сроки избавления от одного из наиболее главных симптомов заболевания – дисфагии. При использовании усовершенствованной методики эзофагокардиомиотомии через год после операции полностью (в 100% случаев) устранялись нарушения проходимости в области кардиоэзофагеального перехода по сравнению со стандартной методикой, где данный показатель составил значение 79,2% случаев от всех клинических случаев.

Важным критерием эффективности кардиомиотомии являлся показатель восстановления массы тела. Дефицит массы тела

до 10 кг наблюдался у 16 (30,2%) из 53 человек (9 человек в первой группе и 7 во второй группе), от 10 до 15 кг – у 19 (36,84%) (11 человек в первой группе и 8 во второй группе), от 16 до 20 кг – у 18 (33,96%) пациентов (9 человек в первой группе и 9 во второй группе).

Эндоскопически полный антирефлюксный эффект нами наблюдался у 96,6% оперированных в первой группе против 75% в группе сравнения. Эндоскопически позитивный ГЭР выявлен у 1 (3,4%) пациента основной и у 6 (25%) контрольной группы ($\chi^2 = 4,9$; $P = 0,025$).

Суточная рН-метрия, являясь «золотым стандартом» диагностики желудочно-пищеводного рефлюкса, позволяла объективно определить его наличие до и после кардиомиотомии. Суточная рН-метрия проведена 10 пациентами в основной и 8 пациентами в контрольной группе. До операции по пово-

ду ахалазии мы не выявили ни в одном случае наличие длительного патологического рефлюкса. После операции в контрольной группе отмечено увеличение показателя общего времени с $pH < 4$ до $5,9 \pm 3,1$ против $3,3 \pm 2,0$ в основной группе ($P < 0,05$). Показатель процент времени с $pH < 4$ стоя после операции был в пределах нормы как в основной ($8,3 \pm 2,8$) так и в контрольной группах ($8,4 \pm 2,4$) ($P > 0,05$). А послеоперационный процент времени с $pH < 4$ лежа, несколько выше нормы оказался во второй группе группы ($3,9 \pm 3,2$) чем в первой группе ($3,5 \pm 1,3$), хотя данная разность была статистически не значима ($P > 0,05$).

Интраоперационные и послеоперационные осложнения: летальных исходов в обеих группах мы не наблюдали, но при выполнении оперативной коррекции ахалазии пищевода возник ряд серьезных осложнений, показанных в табл. 2.

Таблица 2

Интраоперационные и послеоперационные осложнения

| Вид осложнения | Сравниваемые группы | | | Статистическая значимость различий между группами |
|--|--|----------------------|---------------------------------------|--|
| | Первая группа (лапароскопическая) (n = 29) | | Вторая группа (лапаротомная) (n = 24) | |
| | Подгруппа А (n = 15) | Подгруппа Б (n = 14) | | |
| Перфорация стенки пищевода или желудка | 0 | 1(желудок) | 1 (p > 0,05) | 5 (2 – пищевод, 3 – желудок) $\chi^2 = 2,4$ $P = 0,12$ ($P > 0,05$) |
| Реахалазия | 0 | 0 | 0 | 5 (20,83%) $\chi^2 = 4,4$ $P = 0,035$ ($P > 0,05$) |
| Рефлюкс-эзофагит (эндоскопически позитивный) | 0 | 1 | 1(3,4%) | 6(25%) $\chi^2 = 3,6$ (p = 0,05) |
| Нагноение послеоперационной раны | 0 | 0 | 0 | 3 2 $\chi^2 = 1,8$ (p = 0,17) |
| Послеоперационная центральная грыжа | 0 | 0 | 0 | 21 $\chi^2 = 0,74$ (p = 0,39) |
| Всего осложнений | | | 2 | 14(58,3%) |
| Всего пациентов с осложнениями | | | 2(6,9%) | $\chi^2 = 14,13$ (p < 0,001) |

Таким образом, как видно из табл. 2, наибольшее число осложнений возникло в контрольной группе – у 14 (58,3%) пациентов возникло 21 осложнение различной степени тяжести. В основной группе только у 2 (6,9%) пациентов возникли осложнения ($\chi^2 = 14,13$; $P < 0,001$). Это говорит в пользу преимуществ использования лапароскопической технологии и превосходства усовершенствованной нами методики хирургической коррекции ахалазии кардии. В пользу последнего аргумента говорит отсутствие в основной группе реахалазий и меньшего числа случаев рефлюкс-эзофагитов.

При выполнении эзофагокардиомиотомии после длительных предшествующих пневмокардиодилатаций повышается техническая сложность выполнения миотомии ввиду высокой степени рубцевания в стенке полого органа и увеличивает вероятность повреждения слизистой оболочки пищевода и желудка до 15,8% случаев (у 6 из 38 пациентов) (включены пациенты контрольной группы (n = 24) и пациенты подгруппы Б (n = 14, которым эзофагокардиомиотомия выполнена после пневмокардиодилатаций). В связи с чем целесообразно выставлять более ранние показания к

проведению данной операции при II и III стадиях ахалазии пищевода, особенно у молодых пациентов ввиду большей устойчивости их мышечной оболочки пищевода к растяжению.

Заключение

При выполнении лапароскопической эзофагокардиомиотомии по сравнению с лапаротомной лучшие условия визуализации позволяют прецизионно выделить мышечную оболочку пищевода от слизистой, особенно в диафрагмальной и наддиафрагмальной части пищевода без диафрагмотомии и рассечения связочного аппарата печени. Лапароскопическая эзофагокардиомиотомия по сравнению с лапаротомной характеризуется меньшей продолжительностью операции ($96 \pm 18,2$ против $129 \pm 27,8$ мин); меньшей кровопотерей ($87 \pm 7,4$ мл против $279 \pm 56,1$ мл); ранней активизацией ($19,0 \pm 1,4$ часов против $49,7 \pm 6,2$ часов); коротким сроком послеоперационного стационарного пребывания ($5,0 \pm 1,15$ к/дней против $9,9 \pm 1,95$ к/дней) и меньшим чис-

лом послеоперационных осложнений (6,9% против 58,3%).

Список литературы

1. Оскретков В.И., Гурьянов А.А., Климова Г.И. Функциональные результаты эзофагокардиомиотомии с передней эзофагофундопликацией при ахалазии пищевода // Эндоскопическая хирургия. – 2009. – №3. – С. 39–43.
2. Оскретков В.И., Казарян В.М., Ганков В.А. Сравнительная характеристика открытых и видеоэндоскопических операций у больных ахалазией кардии // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – №1. – С. 3–8.
3. Hunter J.G. Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication for achalasia / J.P. Waring, G.D. Branum, T.L. Trus // Ann Surg. – 1997. – Vol. 64, № 3. – P. 785–789.
4. Rosati R., Fumagalli U., Bonavina L. Evaluating results of laparoscopic surgery for esophageal achalasia // Surg Endosc. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 270–273.

Рецензент –

Оспанов О.Б., д.м.н., профессор, руководитель отдела восстановительной хирургии и интенсивной терапии «Национальный научный медицинский центр» МЗ РК, г. Астана.

Работа поступила в редакцию 29.11.2010.

УДК 616. 127-005.8

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕНИЯ РАЗНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СХЕМАМИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА

Гафурова Р.М., Исламова У.А., Абдуллаев А.А.

ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия», Махачкала,
e-mail: dgma@list.ru

По результатам исследования установлено, что наибольшей эффективностью в профилактике суммарного критерия, включающего смерть, нестабильную стенокардию и повторный инфаркт миокарда в постинфарктном периоде, обладает комбинация рамиприла, карведилола и триметазидина. Проведен фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность». Высокие прямые затраты на медикаменты не всегда определяют отсутствие предпочтений для их выбора в состав комбинационной терапии пациентов.

Ключевые слова: карведилол, метопролол, постинфарктный период, рамиприл, триметазидин, фармакоэкономический анализ, эналаприл

COMPARATIVE FARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE TREATMENT DIFFERENT MEDICINAL SCHEME PATIENT, AFTER Q-VAVE MYOCARDIAL INFARCTION

Gafurova R.M., Islamova U.A., Abdullaev A.A.

GOU VPO «Dagestan State Medical Academy», Makhachkala, e-mail: dgma@list.ru

On result of the study is installed by that most efficiency in preventive maintenance total criterion, including death, unstable angina pectoris and the repeated myocardial infarction in after myocardial infarction period, possesses the combination a ramipril, carvedilol and trimetazidin. Farmacoeconomic analysis «expenses-efficiency» is organized. The High direct expenses on medication not always define the absence of the preferences for their choice in composition combinational therapy patient.

Keywords: carvedilol, metoprolol, after myocardial infarction period, ramipril, trimetazidin, farmacoeconomic analysis, enalapril

Лечение пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда, несмотря на достижения медикаментозной терапии в последние годы, все еще остается актуальной задачей кардиологии. Включение новых препаратов в традиционные схемы лечения в постинфарктном периоде (по одному из препаратов группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторов, статинов и антиагрегантов) требует определения новых научных исследований для определения их эффективности и безопасности [1, 6]. Необходимо проведение фармакоэкономических исследований для изучения экономической целесообразности использования этих препаратов [4]. Это оправдано ограниченностью финансирования лечебных учреждений и, в большинстве случаев, материальных ресурсов у самого больного. Для разрешения данной проблемы в сложившейся ситуации требуется учитывать не только клиническую эффективность и безопасность того или иного препарата, но также и его экономический эффект на пациента и на здравоохранение [3, 8].

Цель исследования – сравнить результаты фармакоэкономического анализа при лечении разными лекарственными схемами (эналаприл + метопролол и рамиприл + карведилол + триметазидин) в сочетании со стандартным лечением в постинфарктном периоде.

Материал и методы исследования

Исследование было рандомизированным открытым проспективным, выполненным в 2003–2010 гг. Проведение его основано на Хельсинкской декларации 1964 года, пересмотренной в 2000 году, а также на руководстве GCP «Good Clinical Practices» для исследований, проводимых в Европейском Сообществе.

Критерии включения пациентов в исследование: верифицированный первичный Q-ИМ 18-21-дневной давности; информированное письменное согласие пациента на участие в исследовании. **Критерии исключения из исследования:** повторный и не-Q-ИМ; фракция выброса ЛЖ < 40%, сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких и тяжелые болезни, способные повлиять на выживаемость; нарушения внутрижелудочковой проводимости сердца и фибрилляция предсердий; клапанные пороки сердца; частота сердечных сокращений в покое более 100 в 1 мин, возраст ≥ 75 лет; участие в любом другом исследовании. **Критерии преждевременного выбытия пациентов из исследования:** появление побочных действий лекарственных препаратов; отказ от продолжения участия в исследовании; несоблюдение протокола исследования (режима приема лекарственных препаратов).

При наличии критериев включения пациенты с Q-ИМ методом случайных чисел были рандомизированы в две группы, сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД, индексу курьшика, ИМТ, сопутствующим заболеваниям ($p > 0,05$). При этом принималось такое правило: числа от 1 до 33 соответствовали контрольной группе, от 34 до 66 – 1-й группе и от 67 до 99 – 2-й группе. Для включения в исследование всех пациентов это же правило повторяли еще три раза.

На начальном этапе (визит 1) в исследование было включено 209 больных, перенесших Q-ИМ. В повтор-

ном обследовании через 6 мес. (визит 2) приняли участие 99 пациентов 1-й и 103 – 2-й групп наблюдения. Посещение клиники прекратили семь (3,3%) пациентов. Во время второго визита оценивали выраженность и характер субъективной симптоматики, проводили общеклиническое обследование, включавшее измерение роста и массы тела, расчет индекса массы тела и другие исследования по намеченному плану.

В 1-й группе ($n = 103$) применялась стандартная терапия, включавшая ацетилсалициловую кислоту, симвастатин (вазилип; KRKA, Словения), эналаприл (эднит; Gedeon Richter, Венгрия), метопролол (эгилок; Egis, Венгрия) и по показаниям – другие средства. Во 2-й группе ($n = 106$) назначали препараты ОАО фармацевтической компании Egis (Венгрия): рамиприл (хартил) и карведилол (таллитон) в сочетании с триметазидином (предуктал MB; Servier, Франция). Препараты назначались в стартовой дозировке (эналаприл в дозе по 2,5 мг дважды в сутки, метопролол – по 25 мг дважды в сутки, рамиприл – 2,5 мг, карведилол – 6,25 мг, триметазидин – по 35 мг дважды в сутки) с последующим титрованием доз при отсутствии целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) или частоты сердечных сокращений в покое (50–60 в 1 мин). Целевая доза эналаприла соответствовала 10 мг, метопролола – 50 мг, рамиприла – 5 мг, карведилола – 25 мг и триметазидина – 70 мг (в сутки). Испытуемое лечение в обеих группах вмешательства проводили в течение 6 мес. после выписки из стационара.

При исходном и повторном визитах всем пациентам проводили оценку результатов общеврачебного и лабораторных методов исследования (клинические анализы крови и мочи, общий холестерин, глюкоза и др.). В течение всего периода наблюдения регистрировали конечные точки: смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия и суммарный критерий – сумму всех этих событий, для чего ежеквартально собирали сведения из амбулаторных карт пациентов в городских и районных поликлиниках.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc, США). Количественные параметрические данные представлены через среднюю величину и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций в процентах. При проведении параметрического анализа исходных данных использовали парный и непарный t -критерий Стьюдента. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Уилкоксоу. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического U -критерия Манна-Уитни. Критическим считали уровень значимости $p = 0,05$.

Анализ первичной эффективности был основан на изменении суммарного критерия – суммы всех осложнений постинфарктного периода (смерть, повторный ИМ, нестабильная стенокардия) в конце лечения (табл. 1).

Фармакоэкономический анализ проводили методом «затраты-эффективность» [7, 9]. Используя результаты исследования, рассчитали затраты на лечение 209 пациентов в течение 180 дней. При расчете прямых медицинских затрат учитывали стоимость основной испытуемой терапии (предуктал MB, хартил, таллитон, эднит, эгилок) без учета препаратов, входящих в состав стандартной терапии. Для этого исполь-

зовали средние розничные цены в аптеках г. Москвы, опубликованные на сайте www.AptekaMos.ru по состоянию на май 2011 г. С учетом различных схем лечения за единицу лекарственного препарата при проведении фармакоэкономических расчетов была принята одна таблетка каждого из них, входящего в испытуемые схемы. Расчет ее стоимости проводили по формуле:

$$C = C_{\text{уп}} / n,$$

где C – стоимость одной таблетки; $C_{\text{уп}}$ – стоимость упаковки препарата (руб.); n – количество таблеток в упаковке (штук).

Прямые немедицинские затраты, стоимость лабораторных и инструментальных исследований не учитывались вследствие идентичности таковых для всех пациентов. Соотношение затраты/эффективность рассчитывали по формуле:

$$CER = DC/EF,$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на один процент суммарного критерия); DC – прямые медицинские затраты; E – эффективность лечения (относительное число суммарного критерия – %). Данный анализ позволил определить, насколько затраты на тот или иной препарат соответствовали его эффективности.

На заключительном этапе анализа затрат определяли экономическую выгоду при использовании анализируемых сочетаний препаратов. С целью наглядного представления результатов рассчитывали «упущенные возможности» при лечении более затратным ЛС (Q) по формулам:

$$\Delta C = C_{\text{high}} - C_{\text{low}}; Q = \Delta C / C_{\text{low}},$$

где ΔC – экономия денежных средств при применении менее затратного препарата (руб.); Q – упущенные возможности; C_{high} – затраты на лечение более затратным препаратом (руб.); C_{low} – затраты на лечение менее затратным препаратом (руб.).

Результаты исследования и их обсуждение

Обе исследуемые схемы сочетания препаратов оказывали незначительный эффект в изменении анализируемой конечной точки исследования (суммарный критерий). В то же время схема рамиприл + карведилол + триметазидин имела некоторое преимущество в этом. 6-месячный постинфарктный период у пациентов 1-й группы (табл. 1) характеризовался частотой суммарного критерия, равной – 11,7%. Следовательно, за все время наблюдения они либо перенесли повторный ИМ, либо – НС или умерли. Без учета случаев неблагоприятного течения заболевания, которое проявилось в остром и подостром периодах Q -ИМ, за 6 мес. постинфарктного периода конечной суммарной точки достиг каждый десятый пациент этой группы.

В то же время у пациентов 2-й группы, получавших рамиприл, карведилол и триметазидин, после выписки из стационара частота достижения суммарной конечной точки не превышала 5,7%, т.е., в два раза меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 1
Суммарный критерий и его составляющие
через 6 мес. у пациентов, перенесших
ИМ, *n* (%)

| Конечная точка | Группы наблюдения | | Всего, <i>n</i> = 209 |
|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| | 1-я, <i>n</i> = 103 | 2-я, <i>n</i> = 106 | |
| Повторный ИМ | 5 (4,7) | 2 (1,9) | 7 (3,3) |
| Нестабильная стенокардия | 4 (3,9) | 2 (1,9) | 6 (2,9) |
| Смерть | 3 (2,8) | 2 (1,9) | 5 (2,4) |
| Суммарный критерий | 12 (11,7) | 6 (5,7)* | 18 (8,6) |

Примечание: межгрупповые сравнения – по критерию Манна-Уитни, * – изменения статистически значимы ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии рамиприла, карведилола и триметазидина на функциональные расстройства и повреждения ишемического происхождения у пациентов, перенесших Q-ИМ. Оказывая отчетливое антиишемическое действие, снижая потребность миокарда в кислороде, и, вероятно, устраняя эндотелиальную дисфункцию и восстанавливая потенциал оксида азота и других вазодилатирующих субстанций, эти лекарственные средства существенно снижают риск возникновения повторных нарушений коронарного кровотока и связанных с ними летальных исходов заболевания, в том числе внезапной сердечной смерти. Эффективность рамиприла и карведилола у пациентов, перенесших Q-ИМ, связана с их влиянием на процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ и прогрессирование хронической сердечной недостаточности [1].

Переносимость обеих схем лечения у всех пациентов была хорошей, различий по ней в группах выявлено не было. Побочные эффекты препаратов и НЯ за 6 мес. лечения не отмечены. В то же время в исследовании было показано, что существуют статистически значимые различия между двумя схемами лечения во влиянии на показатели метаболизма. Карведилол, рамиприл и триметазидин в отличие от метопролола и эналаприла снижали содержание глюкозы в крови, уровень мочевой кислоты, улучшали показатели липидного спектра. Таким образом, лечение во 2-й группе оказывало значительно более благоприятный эффект на показатели метаболизма. Аналогичные данные получены и другими исследователями, сравнившими эффективность и безопасность лечения карведилолом и метопрололом у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением [5].

Средняя стоимость лечения одного пациента в 1-й группе обошлась в 1584 руб., во 2-й – 13 574 руб. Экономическая выгода при использовании эналаприла и метопролола у 100 пациентов, перенесших Q-ИМ, составила: $13\ 574 - 1584 = 9083$ руб. Расчет «упущенных возможностей»: $9083/1584 \cdot 100 = 573\%$. Тем самым показано, что переход в лечении пациентов в постинфарктном периоде от комбинации препаратов во 2-й группе к таковой в 1-й группе позволит дополнительно пролечить почти в шесть раз больше пациентов.

В качестве основного фармакоэкономического показателя нами был рассчитан коэффициент «затраты-эффективность», показывающий, какие затраты (*C*) необходимы для достижения единицы эффективности (*E*), в данном случае – достижение профилактики одного процента осложнений, составляющих суммарный критерий. Расчет показал, что через 6 мес. лечения во 2-й группе стоимость дополнительного снижения суммарного критерия на 1% составила для одного пациента 14 970 руб. Выявлено, что соотношение «затраты-эффективность» для 1-й группы оказалось значительно меньше по сравнению со 2-й группой (табл. 2).

Не исключено также, что мы недооценили истинные затраты при лечении в 1-й группе, большие которой по сравнению со 2-й группой чаще имели стенокардию и ишемию миокарда, аритмию. Они могут требовать дополнительного контроля состояния больного, и соответственно дополнительных затрат.

При расчете стоимости курса лечения следует принимать во внимание все затраты за определенный период времени. Нужно учитывать, что этот временной промежуток нередко весьма продолжителен и может быть гораздо больше времени непосредственного лечения (длительности приема лекарственного препарата). Такой подход обязателен при выполнении фармакоэкономических расчетов, поскольку применение какого-либо лекарственного средства может увеличить расходы непосредственно на лекарственные препараты, однако по прошествии времени дать экономии по другим статьям – уменьшение койко-дней со снижением расходов на содержание больного в стационаре, уменьшение частоты и тяжести «дорогостоящих» осложнений, снижения количества визитов пациента в поликлинику и т.п. [7]. Такое перераспределение средств может не только полностью компенсировать рост расходов на лекарственные препараты, но и экономить финансы.

Таблица 2

Сравнительные прямые медицинские затраты и эффективность при лечении пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда

| Показатель | 1-я группа, n = 103 | | 2-я группа, n = 106 | | |
|--|------------------------|--------|---------------------|---------|--------------|
| | Эгилок | Эднит | Таллитон | Хартил | Предуктал МВ |
| | 25 мг | 5 мг | 12,5 мг | 5 мг | 35 мг |
| Прямые медицинские затраты, руб | | | | | |
| Стоимость 1 таблетки, руб | 1,80 | 2,60 | 12,93 | 7,89 | 20,83 |
| Количество таблеток, штук | 360 | 360 | 360 | 180 | 360 |
| Затраты на медикаменты, руб | 64 800 | 93 600 | 484 099 | 147 701 | 779 875 |
| Затраты и эффективность (профилактика осложнений, составляющих суммарный критерий) | | | | | |
| C, руб | 158 400 | | 1 411 675 | | |
| E, Δ | 88,3 | | 94,3 | | |
| CER (затраты на снижение суммарного критерия на 1%) | 1 794 | | 14 970 | | |

Примечание: в первой строке приведены дозы таблеток для разового приема.

Необходимо помнить, что экономическая эффективность лечения в постинфарктном периоде определяется не только ценой конкретных препаратов, необходимо учитывать влияние терапии на сопутствующие заболевания и факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Возможно, что подобные свойства во 2-й группе привели к несколько большему снижению суммарного критерия в нашем непродолжительном исследовании. На данный момент мы не можем отвергнуть гипотезу, что более длительное лечение, основанное на рамиприле, карведилоле и триметазидине, приведет к более значимому снижению суммарного критерия, а стоимость лечения или коррекция метаболических нарушений, в том числе и новых случаев СД, при приеме обычных БАБ может существенно отразиться на результатах фармакоэкономической оценки лечения в постинфарктном периоде.

Заключение

Фармакоэкономический анализ результатов нашего исследования показал, что лечение в постинфарктном периоде, основанное на рамиприле, карведилоле и триметазидине на фоне стандартной терапии в отличие от эналаприла и метопролола сопровождается большими затратами на достижение эффекта по снижению суммарного критерия, но в определенной мере они компенсируются благоприятным эффектом на показатели метаболизма и другие клинические проявления ИБС. Это позволяет отдавать предпочтение схеме сочетания лекарственных препаратов рамиприл + карведилол + триметазидин в постинфарктном периоде.

Список литературы

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца // Сердце. – 2005. – №2. – С. 103–107.

2. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.

3. Оценка соотношения цены и эффективности лечения кардиологических больных (по материалам XIX и XX конгрессов Европейского общества кардиологов) / А.И. Мартынов, С.Р. Гиляревский, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев, Э.В. Аранович, М.В. Нестерова // Кардиология. – 2001. – №4. – С. 63–67.

4. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №5. – С. 34–38.

5. Исследование КАМЕЛИЯ: сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Е.В. Шилова, А.Д. Деев, С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов от имени рабочей группы исследования КАМЕЛИЯ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №2(5). – С. 33–38.

6. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив. – 2008. – №8. – С. 11–16.

7. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / под ред. проф. П.А.Воробьева. – М.: Нью-диамед, 2000 – 80 с.

8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. – 2007. – №9. – С. 73–78.

9. Ontague-Parra S. Principal components of conducting and reporting a cost-effectiveness Analysis // Cardiology management. – 2008. – №1. – С. 15–16.

Рецензенты:

Ахмедханов С.Ш., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «ДГМА МЗ СР РФ», г. Махачкала;
Минкайлов К.О., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО «ДГМА МЗ СР РФ», г. Махачкала.

Работа поступила в редакцию 25.07.2011.

УДК: 616.36-002.2-022:578.891]-037-078.33:575

АССОЦИАЦИИ HLA-АНТИГЕНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Донцов Д.В., Романова Е.Б., Амбалов Ю.М.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону,
e-mail: d_dontcov@mail.ru

Изучен характер распределения HLA-антигенов среди 94 больных хроническим гепатитом С в сопоставлении с региональным контролем – лицами русской национальности (400 человек), являющимися представителями коренного населения Ростова-на-Дону. Установлено, что генетическая предрасположенность к HCV-инфекции ассоциируется с наличием в фенотипе HLA антигенов A10, B12, B35, Cw1, Cw5, а также их сочетаний в фено- и гаплотипах (B35/B7; B35/B12; A1B5; A2B7; A2,B12; A2,B35). Иммуногенетическими маркерами риска развития цирроза печени являются HLA-B7, B27 и Cw1.

Ключевые слова: хронический гепатит С, HLA-антигены, способ прогноза

ASSOCIATIONS OF HLA ANTIGENS WITH DIFFERENT VARIANTS OF CHRONIC HEPATITIS C

Dontsov D.V., Romanova E.B., Ambalov Y.M.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d_dontcov@mail.ru

The distribution of HLA antigens among 94 patients with chronic hepatitis C was studied in comparison with the regional control group of ethnic Russians (n = 400) who were representatives of the indigenous population of Rostov-on-Don. The genetic predisposition to HCV infection was ascertained to be associated with the presence of the HLA phenotypes A10, B12, B35, Cw1, Cw5, as well as their combinations in pheno- and haplotypes (B35/B7, B35/B12, A1,B5, A2,B7, A2,B12, A2,B35). The immunogenetic markers of a risk for hepatic cirrhosis are HLA B7, B27, and Cw1.

Keywords: chronic hepatitis C, HLA antigens, a method of prognosis

Хронический гепатит С (ХГС) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и представляет собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с широким распространением этого заболевания и высоким риском развития неблагоприятных исходов – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3, 4, 6, 7, 8].

Активное изучение механизмов прогрессирования хронической HCV-инфекции позволило разработать ряд критериев неблагоприятного течения заболевания с быстрым темпом фиброзирования печени [1, 2]. К наиболее важным из них относят пол, возраст пациента в момент инфицирования, избыточную массу тела, алкоголизм, исходную стадию фиброза, наличие жировой дистрофии гепатоцитов и др. Однако в большинстве работ не дана оценка прогностической значимости корреляций между различными вариантами естественного течения ХГС и указанными факторами.

Недостаточно ясным остается вопрос о роли генетической предрасположенности, в частности HLA-фенотипа, в развитии неблагоприятных исходов хронической HCV-инфекции. Данные литературы, касающиеся взаимосвязи ХГС и его различных вариантов течения с системой HLA, малочисленны и довольно противоречивы [5, 9, 10]. Вместе с тем установление HLA-ассоциаций с темпом прогресси-

рования заболевания может стать реальной основой для разработки достоверных и высокоинформативных способов прогноза неблагоприятного течения ХГС.

Цель исследования – изучить характер распределения антигенов HLA-системы у больных ХГС для определения иммуногенетической предрасположенности различных вариантов течения хронической HCV-инфекции и оптимизации индивидуального прогноза риска развития неблагоприятной формы заболевания.

Материал и методы исследования

У 94 пациентов с хронической HCV-инфекцией проведено HLA-типирование антигенов сублокусов А, В и С стандартным двухступенчатым микролимфоцитотоксическим методом (Terasasaki P., McClelland, 1964) с использованием 112 типизирующих сывороток, идентифицирующих 23 антигена HLA сублокуса А, 29 антигенов HLA сублокуса В и 5 антигенов HLA сублокуса С (АО «Гисанс» НИИ гематологии и переливания крови, Санкт-Петербург). Контрольную группу составили 400 практически здоровых лиц русской национальности, являющихся представителями коренного населения г. Ростова-на-Дону.

Верификация диагноза осуществлялась с использованием стандартных диагностических методов (раздельная индикация анти-HCV-IgG, качественное определение в крови РНК HCV с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, пункционная биопсия печени).

Для определения иммуногенетических параметров применяли программу Immunogenetik VO 5.04.89 V.F.P. IKI SB AMS (Новосибирск). Оценку

достоверности различий между частотой выявления антигенов HLA-системы у больных ХГС и в здоровой популяции проводили с помощью критерия χ^2 . Для определения силы ассоциации между изучаемыми иммуногенетическими признаками и HCV-инфекцией использовали критерий относительного риска (RR). При значениях показателей RR больше 1 мы определяли атрибутивный риск или этиологическую фракцию (EF), которую вычисляли по формуле:

$$EF = RR - RR \cdot F,$$

где EF – этиологическая фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Если величина RR была меньше 1, проводили расчет превентивной фракции (PF) по формуле:

$$PF = (1 - RR) \cdot F / (1 - F) \cdot RR + F,$$

где PF – превентивная фракция; RR – показатель относительного риска; F – частота встречаемости антигена HLA у обследованного контингента больных.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее часто в здоровой популяции г. Ростова-на-Дону встречались HLA-антигены A1 (23,4%), A2 (49,3%), A3 (24%), A9 (22%), A19 (22,7%), B7 (21,3%), B35 (20%), Cw2 (30,7%) и Cw4 (42,8%), значительно реже – A28 (8%), B14 (6,7%), B17 (8%), B22 (3,4%) и Cw6 (3,4%) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у больных ХГС достоверно чаще, чем в здоровой популяции, встречались HLA-антигены Cw1, Cw5, а также фенотип B35/B12.

Иной характер распределения имели HLA-антигены A19, B8, B15, Cw2, а также фенотипы A9/A10 и B35/B12, которые достоверно реже регистрировались у обследованных нами пациентов, чем в группе здоровых лиц.

В нашем исследовании у больных ХГС наиболее значимые ассоциативные связи выявлены с HLA-антигенами A10 (RR = 1,5, EF = 7,7), B12 (RR = 1,3, EF = 4,1), B27 (RR = 1,3, EF = 1,7), B35 (RR = 1,3, EF = 5,0), Cw1 (RR = 2,2, EF = 10,9), Cw5 (RR = 2,4, EF = 16,4), Cw6 (RR = 1,8, EF = 2,5) и фенотипами B35/B7 (RR = 11,4, EF = 1,8), B35/B12 (RR = 28,9, EF = 4,7), Cw1/Cw4 (RR = 8,2, EF = 1,7), Cw1/Cw6 (RR = 2,8, EF = 3,7). При этом следует отметить, что наибольшие значения этиологической фракции регистрировались у «носителей» антигенов A10, B12, B35, Cw1 и Cw5.

При изучении распределения HLA-гаплотипов у больных ХГС в сравнении со здоровой популяцией также были обнаружены достоверные различия (табл. 2).

Установлено, что у больных ХГС с наибольшей частотой встречались гаплотипы A1, B5 (10,9%, $\chi^2 = 6,6$), A2, B7 (20%, $\chi^2 = 36,2$), A2, B12 (27,3%, $\chi^2 = 7,3$), A2,

B16 (16,4%, $\chi^2 = 2,3$) и A2, B35 (16,4%, $\chi^2 = 10,4$). Достоверное повышение частоты встречаемости выявлено и в отношении гаплотипа A10, B5 (7,3% у больных ХГС против 2% в группе здоровых лиц, $\chi^2 = 3,1$).

Таблица 1

Частота выявления HLA-антигенов и их фенотипов у больных ХГС в сравнении с популяционным распределением антигенных специфичностей

| HLA-антигены | Фенотипическая частота, % | | RR | ER | PF |
|--------------|---------------------------|-------------------------|------|------|-----|
| | больные хгс (n = 94) | здоровые лица (n = 400) | | | |
| A1 | 20,4 | 23,4 | 0,8 | | 0,8 |
| A2 | 45,6 | 49,3 | 0,9 | | 0,9 |
| A3 | 18,4 | 24,0 | 0,7 | | 0,8 |
| A9 | 13,6 | 22,0 | 0,6 | | 0,9 |
| A10 | 24,3 | 18,0 | 1,5 | 7,7 | |
| A11 | 8,7 | 11,3 | 0,8 | | 0,7 |
| A19 | 5,6 | 22,7* | 0,2 | | 0,8 |
| A28 | 5,8 | 8,0 | 0,7 | | 0,6 |
| A1/A2 | 11,3 | 18,0 | 0,6 | | 0,8 |
| A2/A28 | 7,0 | 9,0 | 0,8 | | 0,6 |
| A9/A10 | 8,5 | 22,0* | 0,3 | | 0,9 |
| B5 | 8,7 | 15,3 | 0,5 | | 0,8 |
| B7 | 18,4 | 21,3 | 0,8 | | 0,8 |
| B8 | 5,8 | 13,3* | 0,4 | | 0,8 |
| B12 | 19,4 | 16,0 | 1,3 | 4,1 | |
| B13 | 6,8 | 10,1 | 0,7 | | 0,7 |
| B14 | 1,9 | 6,7 | 0,3 | | 0,6 |
| B15 | 3,9 | 12,0* | 0,3 | | 0,7 |
| B16 | 14,6 | 8,7 | 1,1 | 0,8 | |
| B17 | 8,7 | 8,0 | 1,3 | 0,8 | |
| B18 | 7,8 | 10,0 | 0,5 | | 0,8 |
| B21 | 1,9 | 5,3 | 0,8 | | 0,2 |
| B22 | 2,9 | 3,4 | 0,4 | | 0,6 |
| B27 | 7,8 | 7,3 | 1,3 | 1,7 | |
| B35 | 24,0 | 20,0 | 1,3 | 5,0 | |
| B40 | 12,6 | 12,0 | 1,1 | 0,7 | |
| B35/B7 | 1,9 | 0,2 | 11,4 | 1,8 | |
| B35/B12 | 4,9* | 0,2 | 28,9 | 4,7 | |
| B16/B12 | 2,9 | 2,7 | 1,1 | 0,2 | |
| Cw1 | 19,4* | 9,5 | 2,2 | 10,9 | |
| Cw2 | 9,7 | 30,7* | 0,2 | | 0,9 |
| Cw3 | 19,2 | 18,6 | 0,2 | | 0,9 |
| Cw4 | 42,0 | 42,8 | 0,9 | | 0,6 |
| Cw5 | 28,1* | 14,1 | 2,4 | 16,4 | |
| Cw6 | 5,8 | 3,4 | 1,8 | 2,5 | |
| Cw1/Cw4 | 1,9 | 0,2 | 8,2 | 1,7 | |
| Cw1/Cw6 | 1,9 | 0,7 | 2,8 | 3,7 | |

Примечание. * – различия достоверны при сравнении группы больных ХГС со здоровой популяцией ($p < 0,05$).

Таблица 2
Распределение HLA-гаплотипов у больных ХГС и здоровых лиц

| HLA-гаплотипы | Частота выявления, % | | RR | χ^2 |
|---------------|----------------------|-------------------------|-----|----------|
| | больные ХГС (n = 94) | здоровые лица (n = 400) | | |
| A1, B5 | 10,9 | 3,7 | 3,2 | 6,6 |
| A1, B12 | 9,1 | 3,7 | 2,6 | 0,08 |
| A2, B7 | 20,0 | 12,7 | 1,8 | 36,2 |
| A2, B12 | 27,3 | 11,5 | 2,3 | 7,3 |
| A2, B16 | 16,4 | 3,5 | 5,4 | 2,3 |
| A2, B18 | 7,3 | 2,0 | 3,8 | 1,9 |
| A2, B35 | 16,4 | 9,5 | 1,9 | 10,4 |
| A9, B16 | 9,1 | 3,0 | 3,2 | 0,5 |
| A10, B5 | 7,3 | 2,0 | 3,8 | 3,1 |
| A10, B12 | 9,1 | 2,5 | 3,9 | 0,5 |
| A11, B12 | 9,1 | 2,2 | 4,5 | 1,0 |
| A28, B12 | 7,3 | 0,8 | 9,3 | 0,3 |

Важно отметить, что показатели превентивной фракции исследованных иммуногенетических маркеров не достигали значимого уровня, т.е. оказались меньше 1.

Таким образом, выявленные нами ассоциативные связи HLA-антигенов с хронической HCV-инфекцией свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности данного заболевания. К числу факторов, определяющих предрасположенность к данному заболеванию, следует отнести наличие в фенотипе HLA A10, B12, B35, Cw1, Cw5, а также их сочетаний в фено- и гаплотипах (B35/B7; B35/B12; A1, B5; A2, B7; A2, B12; A2, B16; A2, B35; A10B5 и A28, B12). В то же время в нашем исследовании не удалось выявить антигенов HLA-системы, являющихся маркерами устойчивости к HCV-инфекции.

Для выяснения роли генетических факторов в механизмах фиброобразования печени при ХГС нами проведен сравнительный анализ иммуногенетических показателей в двух группах больных. В 1-ю группу включили 61 пациента с клинически незначимым фиброзом (F_0, F_1), во 2-ю группу – 25 пациентов с выраженными фибротическими изменениями в печени (F_3, F_4).

Исследования показали, что у пациентов с отсутствием фиброза и слабым фиброзом (табл. 3) достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречается HLA-антиген A2 (соответственно 54,1 и 24%; $p < 0,05$).

HLA-антиген Cw3 почти в 4 раза чаще регистрируется у больных ХГС с минимальной выраженностью фибротических

изменений в печени, чем в группе больных циррозом печени (соответственно 26,2 и 4%; $p < 0,05$).

Аналогичный характер распределения имел HLA-антиген Cw4, частота встречаемости которого также была достоверно выше у больных со слабовыраженным фиброзом, чем в группе больных циррозом печени (соответственно 47,5 и 12,0%; $p < 0,05$). У последних отмечена и более высокая частота регистрации HLA-антигена Cw1 (20 против 4,9% в группе сравнения; $p < 0,05$).

В результате проведенных исследований установлена взаимосвязь ряда лейкоцитарных антигенов HLA-системы с выраженностью фибротических изменений в печени у больных хронической HCV-инфекцией. Так, наибольший риск развития цирроза печени ассоциирован с наличием в HLA-фенотипе антигенов B7 (RR = 2,1, EF = 9,6), B27 (RR = 1,8, EF = 5,2) и Cw1 (RR = 2,4, EF = 11,7). Полученные результаты свидетельствуют о генетической детерминированности такого исхода ХГС.

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, HLA-антиген A10 определяет генетическую предрасположенность к HCV-инфекции и его присутствие в HLA-фенотипе в значительно меньшей мере влияет на интенсивность фиброобразования печени при этом заболевании. Об этом свидетельствуют довольно высокие значения показателя EF как в группе больных с минимальной выраженностью фиброза, так и у пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени (соответственно 4,1 и 2,6).

Наличие в фенотипе HLA антигенов B12, Cw5 и Cw6 также следует рассматривать как фактор предрасположенности к HCV-инфекции. Что касается этих антигенных специфичностей, то убедительных доказательств их участия в фиброгенезе печени при ХГС не получено.

Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании не удалось выявить статистически значимых ассоциаций HLA-антигенов у больных ХГС с устойчивостью к интенсивному фиброобразованию печени при ХГС. По крайней мере показатели RF для всех исследованных нами антигенных специфичностей не превышали 1. Однако этот вывод нельзя считать окончательным в связи с малочисленностью группы больных циррозом печени.

Как отмечено выше, HLA-антиген A2 с наибольшей частотой регистрируется у больных ХГС с минимальной выраженностью фиброза. При этом показатель EF составил 9,5. Однако частота встречаемости этого антигена в общей группе больных ХГС по сравнению с таковой в здоровой популя-

ции достоверно не различалась ($p > 0,05$). Кроме того, численность группы пациентов с минимальными фибротическими изменениями в печени была в 2 раза больше обще-

го числа обследованных больных циррозом печени. Поэтому мы не склонны переоценивать значение антигена A2 как маркера благоприятного течения HCV-инфекции.

Таблица 3

Распределение HLA-антигенов (в %) у обследованного контингента больных в зависимости от выраженности фиброза

| HLA-антигены | Здоровые лица (n = 400) | Больные с F ₀ , F ₁ | RR | EF | PR | Больные с F ₃ , F ₄ | RR | EF | PF |
|--------------|-------------------------|---|-----|------|-----|---|-----|------|-----|
| A1 | 23,4 | 14,8 | 0,6 | | 0,9 | 20,0 | 0,8 | | 0,8 |
| A2 | 49,3 | 54,1 | 1,2 | 9,5 | | 24,0 | 0,3 | | 0,9 |
| A3 | 24,0 | 21,3 | 0,9 | | 0,8 | 8,0 | 0,3 | | 0,9 |
| A9 | 22,0 | 16,4 | 0,7 | | 0,8 | 20,0 | 0,9 | | 0,7 |
| A10 | 18,0 | 18,0 | 1,2 | 4,1 | | 20,0 | 1,2 | 2,6 | |
| A11 | 11,3 | 9,8 | 0,9 | | 0,6 | 0 | | | |
| A19 | 22,7 | 0 | | | | 0 | | | |
| A28 | 8,0 | 9,8 | 1,3 | 2,0 | | 0 | | | |
| B5 | 15,3 | 0 | | | | 0 | | | |
| B7 | 21,3 | 14,8 | 0,6 | | 0,8 | 28,8 | 2,1 | 9,6 | |
| B8 | 13,3 | 9,8 | 0,7 | | 0,7 | 8,0 | 0,8 | | 0,6 |
| B12 | 16,0 | 18,0 | 1,2 | 2,4 | | 28,8 | 2,1 | 15,3 | |
| B13 | 10,1 | 9,8 | 0,9 | | 0,2 | 8,0 | 0,8 | | 0,6 |
| B14 | 6,7 | 3,3 | 0,5 | | 0,6 | 0 | | | |
| B15 | 12,0 | 4,9 | 0,4 | | 0,8 | 0 | | | |
| B16 | 8,7 | 19,7 | 1,9 | 9,2 | | 12,0 | 1,1 | 0,6 | |
| B17 | 8,0 | 4,9 | 0,6 | | 0,7 | 0 | | | |
| B18 | 10,0 | 0 | | | | 0 | | | |
| B21 | 5,3 | 3,3 | 0,6 | | 0,6 | 0 | | | |
| B27 | 7,3 | 8,2 | 1,1 | 1,0 | | 12,0 | 1,8 | 5,2 | |
| B35 | 20,0 | 24,6 | 1,3 | 5,8 | | 12,0 | 0,6 | | 0,8 |
| B40 | 12,0 | 13,1 | 1,9 | 6,1 | | 0 | | | |
| Cw1 | 9,5 | 4,9 | 0,5 | | 0,7 | 20,0 | 2,4 | 11,7 | |
| Cw2 | 30,7 | 9,8 | 0,3 | | 0,9 | 8,0 | 0,2 | | 0,9 |
| Cw3 | 18,6 | 26,2 | 1,6 | 9,4 | | 4,0 | 0,2 | | 0,8 |
| Cw4 | 42,8 | 47,5 | 1,2 | 8,2 | | 12,0 | 0,2 | | 0,9 |
| Cw5 | 14,1 | 22,9 | 1,8 | 10,3 | | 40,0 | 4,1 | 30,2 | |
| Cw6 | 3,4 | 6,6 | 2,0 | 3,3 | | 12,0 | 3,9 | 8,9 | |

При изучении особенностей распределения лейкоцитарных антигенов у больных ХГС с минимальной выраженностью фиброза наиболее значимые ассоциации были обнаружены с HLA-антигенами A28 (RR = 1,3, EF = 2,0), B35 (RR = 1,3, EF = 5,8), B40 (RR = 1,9, EF = 6,1), Cw3 (RR = 1,6, EF = 9,4) и Cw4 (RR = 1,2, EF = 8,2). Возможно, указанные HLA-антигены осуществляют генетический контроль механизмов фиброзирования печени и могут быть отнесены к числу факторов, определяющих относительно благоприятное течение заболевания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об иммуногенетической детерминированности различных вариантов течения хронической HCV-инфекции и ее исходов. При этом присутствие в фенотипе отдельных антигенов может существенно повысить риск быстрого фиброгенеза с развитием цирроза печени. С другими же антигенами HLA-системы ассоциируется относительно медленное прогрессирование заболевания и более благоприятный прогноз.

Выявленные ассоциации HLA-антигенов с различной выраженностью фиброза печени могут быть использованы для разработки способов прогноза направленности течения ХГС.

Список литературы

1. Арямкина О.Л. Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Ульяновск, 2006.
2. Никитин И.Г. Клиника, диагностика и этиопатогенетическое лечение хронического HCV-гепатита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – М., 2004.
4. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
5. Попов Е.А., Левитан Б.Н., Алексеев Л.П. и др. // Тер. арх. – 2005. – №2. – С. 54.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб., 1998.
7. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М., 1999.
9. Aguilar R. J. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 32, №2. – P. 129.
10. Svejgaard A., Ruder L.P. // Tissue Antigens. – 1994. – Vol. 43. – P. 18–27.

Рецензенты:

Ермолова Н.В., д.м.н., с.н.с. ФГУ «Ростовского НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Яговкин Э.А., д.м.н., с.н.с., зам. директора Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 26.05.2011.

УДК 612.17+612.8+612.2

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОГЕННОЙ ТРЕНИРОВКИ СТУДЕНТОВ ПО ПАРАМЕТРАМ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА

Дробышева О.М., Бондина В.М.

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

У 30 студентов по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма был определен уровень стрессоустойчивости до аутогенной тренировки и после нее. Одновременно уровень стрессоустойчивости был установлен методами психологического тестирования. Результаты исследования показали, что оценка эффективности аутогенной тренировки по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма явилась более информативной, чем при помощи методов психологического тестирования.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, стрессоустойчивость, аутогенная тренировка

THE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF AUTOGENIC TRAINING OF THE STUDENTS VIA THE PARAMETERS OF THE CARDIORESPIRATORY SYNCHRONISM PROBE

Drobysheva O.M., Bondina V.M.

GOU VPO «Kuban State Medical University», Krasnodar, e-mail: volju@pochta.ru.

In 30 students there was evaluated the level of stress resistance via the parameters of the cardiorespiratory synchronism probe before the autogenic training and after it. At the same time the level of stress resistance was being evaluated via the methods of psychological testing. The research results showed that the evaluation of the efficiency of autogenic training via the parameters of the cardiorespiratory synchronism probe was more informative, than that with the help of the psychological testing methods.

Keywords: cardiorespiratory synchronism, stress resistance, autogenic training

Современные студенты испытывают высокие интеллектуальные и эмоциональные нагрузки в процессе обучения в вузе. Это часто приводит к отрицательному отношению к учебной деятельности. Одной из причин такого положения является снижение уровня их стрессоустойчивости в учебной деятельности, что выражается в нарушении эмоциональной, мотивационной и поведенческой сфер деятельности личности студента [6].

Формирование стрессоустойчивости в учебной деятельности студентов является малоизученной проблемой [5]. Имеется большое количество различных способов повышения стрессоустойчивости. Для выбора требуется оценка их эффективности. Существующие психологические методы субъективны. В качестве объективного метода может использоваться проба сердечно-дыхательного синхронизма [2].

Целью работы явилось улучшение оценки повышения уровня стрессоустойчивости студентов после прохождения ими курса аутогенной тренировки по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Материал и методы исследования

У 30 студентов на приборе «ВНС-Микро» посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [3] автоматически осуществляли регистрацию дыхания и электрокардиограммы, проводили пробу сердечно-дыхательного

синхронизма. Уровень стрессоустойчивости оценивали по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма в исходном состоянии и после аутогенной тренировки. Последнюю проводили по методике Шульца [1]. Уровень стрессоустойчивости определяли методами психологического тестирования. Использовали тест на самооценку стрессоустойчивости личности по Н.В. Киршевой, Н.В. Рябчиковой; тест самооценки стрессоустойчивости по С. Коухену и Г. Виллиансону; методику определения стрессоустойчивости и социальной адаптации Холмса и Раге; методику определения нервно-психической устойчивости, риска дезадаптации в стрессе «Прогноз» [4]. Полученные данные и расчетные величины обрабатывали методами вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Все испытуемые по регуляторно-адаптивному статусу были разделены на три группы.

Испытуемые первой группы в исходном состоянии имели самый большой диапазон синхронизации, наименьшую длительность развития синхронизации, наибольший индекс регуляторно-адаптивного статуса. Они были отнесены к лицам с высоким уровнем стрессоустойчивости. После прохождения курса аутогенной тренировки диапазон синхронизации увеличивался на 15,8%, длительность развития синхронизации уменьшалась на 13,5%. Индекс регуляторно-адаптивного статуса увеличивался на 33,9%. Регуляторно-адаптивные возможности оценивались как «хорошие» (табл. 1).

Испытуемые второй группы в исходном состоянии имели диапазон синхронизации меньше, чем лица первой группы. Длительность развития синхронизации у них была больше. Эти студенты были отнесены к лицам с умеренным уровнем стрессоустойчивости. После прохождения курса аутогенной

тренировки диапазон синхронизации увеличился на 33,8% циклов, длительность развития синхронизации уменьшалась на 7,3%. Индекс регуляторно-адаптивного статуса увеличился на 44,1%. Регуляторно-адаптивные возможности возросли с «удовлетворительных» до «хороших» (табл. 2).

Таблица 1

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с высоким уровнем стрессоустойчивости в исходном состоянии и после аутогенной тренировки ($M \pm m$)

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Исходное состояние $n = 10$ | После пробы аутогенной тренировки $n = 10$ |
|---|--------------------------------|---|
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $80,6 \pm 0,8$ | $80,9 \pm 0,6$ $P > 0,05$ |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $92,0 \pm 1,0$ | $94,1 \pm 0,3$ $P < 0,001$ |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $11,4 \pm 0,2$ | $13,2 \pm 0,2$ $P < 0,001$ |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $17,8 \pm 0,2$ | $15,4 \pm 0,1$ $P < 0,001$ |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | $64,0 \pm 0,1$ | $85,7 \pm 0,1$ |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | Хорошие | Хорошие |

Таблица 2

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с умеренным уровнем стрессоустойчивости в исходном состоянии и после аутогенной тренировки ($M \pm m$)

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Исходное состояние $n = 11$ | После пробы аутогенной тренировки $n = 11$ |
|---|--------------------------------|---|
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $76,4 \pm 0,5$ | $75,3 \pm 0,9$ $P > 0,05$ |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $84,4 \pm 0,4$ | $86,0 \pm 0,8$ $P > 0,05$ |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $8,0 \pm 0,2$ | $10,7 \pm 0,3$ $P < 0,001$ |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $19,2 \pm 0,3$ | $17,8 \pm 0,1$ $P > 0,05$ |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | $41,7 \pm 0,1$ | $60,1 \pm 0,1$ |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | Удовлетворительные | Хорошие |

У испытуемых третьей группы в исходном состоянии диапазон синхронизации был самым маленьким, длительность развития синхронизации наибольшая, а индекс регуляторно-адаптивного статуса наименьший. Студенты этой группы были отнесены к лицам с низким уровнем стрессоустойчивости. После прохождения курса аутогенной тренировки диапазон синхронизации увеличился на 25,3%, длительность развития синхронизации уменьшалась на 11,4%. Индекс регуляторно-адаптивного статуса увеличился на 59,2%. Регуляторно-адаптивные возможности возрастали с

«удовлетворительных» и оценивались как «хорошие» (табл. 3).

Сравнение результатов оценки повышения уровня стрессоустойчивости после аутогенной тренировки по динамике параметров сердечно-дыхательного синхронизма и по данным психологических методов не показало полного их совпадения. Результаты оценки разными психологическими методами у одних и тех же студентов динамики уровня стрессоустойчивости были не всегда однонаправленными в отличие от результатов определения по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Таблица 3

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с низким уровнем стрессоустойчивости в исходном состоянии и после аутогенной тренировки ($M \pm m$)

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Исходное состояние $n = 9$ | После пробы аутогенной тренировки $n = 9$ |
|---|-------------------------------|--|
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $79,0 \pm 0,7$ | $78,2 \pm 0,4$ $P > 0,05$ |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $87,5 \pm 0,9$ | $87,6 \pm 0,3$ $P > 0,05$ |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $7,5 \pm 0,3$ | $9,4 \pm 0,2$ $P < 0,001$ |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $23,4 \pm 0,5$ | $18,4 \pm 0,5$ $P < 0,001$ |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | $32,1 \pm 0,2$ | $51,1 \pm 0,2$ $P < 0,001$ |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | Удовлетворительные | Хорошие |

Вывод

Сравнение результатов определения повышения уровня стрессоустойчивости после аутогенной тренировки по динамике

параметров сердечно-дыхательного синхронизма и психологическим тестам показало, что первые являются более информативными.

Список литературы

1. Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Федосеев В.А. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство / под общ. ред. Б.В. Михайлова. – Харьков: Прапор, 2002. – 128 с.
2. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010. – 243 с.
3. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент № 86860 от 20 сентября 2009 года / В.М. Покровский, В.В. Пономарев, В.В. Артюшков, Е.В. Фомина, С.Ф. Гриценко, С.В. Полищук.
4. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. – Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2000. – 672 с.
5. Хуторная М.Л. Особенности проявления стрессоустойчивости студентов различных специальностей / Вестник Тамбовского университета. – 2007. – №11 (55). – С. 223–227.
6. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. – СПб.: Питер, 2007. – 256 с.

Рецензенты:

Линченко С.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Краснодар;
Бердическая Е.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии ФГОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта, туризма и молодежной политики РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 27.06.2011.

УДК 616.155.392.2-036.12-078.33(045)

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Царева О.Е.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru

В статье представлен анализ результатов исследования клеточного состава и цитокинового профиля периферической крови больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом различной степени тяжести. Выявлено увеличение показателей содержания в сыворотке крови интерлейкина-6 и интерлейкина-7 независимо от тяжести клинических проявлений хронического лимфолейкоза. Последние могут быть использованы в качестве дополнительных критериев верификации диагноза. В то же время обнаружен параллелизм между усугублением гематологических сдвигов, тяжести течения заболевания и прогрессирующим увеличением в крови уровня интерлейкина-4, что позволяет рекомендовать мониторинг содержания интерлейкина-4 в крови больных хроническим лимфолейкозом для оценки опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, цитокины

REGULARITY OF BLOOD CYTOKINE PROFILE CHANGE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA OF DIFFERENT SEVERITY

Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Tsarjova O.E.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: zhevakt@rambler.ru

There is analysis of results of blood cytokine profile investigation in patients with B-cellular chronic lymphocytic leukaemia of different severity. Increase of interleukine-6 and interleukine-7 content in the blood serum despite severity of clinical manifestations is revealed. Indices of interleukine-6 and interleukine-7 content in blood of patients with chronic lymphocytic leukaemia may be used as additional criteria in diagnosis verification. In the same time, parallelism between aggravation of pathology and progressive increase of interleukine-4 level in the blood is discovered. Monitoring of interleukine-4 content in the blood in patients with chronic lymphocytic leukaemia may be recommended for characteristic of tumor progression.

Keywords: chronic lymphocytic leukaemia, cytokines

Проблемы патогенеза и патогенетического обоснования новых принципов диагностики и комплексной терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) остаются актуальными до настоящего момента. По данным мировой литературы, ежегодно регистрируется 11,5% заболевших ХЛЛ среди всех гемобластозов. Это наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки, где на его долю приходится около 30% от всех лейкозов. В то же время среди лимфатических опухолей частота развития ХЛЛ составляет приблизительно 7% [4, 5].

Большинство работ, посвященных этиологии, патогенезу, клинике ХЛЛ, направлены на изучение качества мутаций, клеточного атипизма, характера гематологических и гистохимических сдвигов, иммунофенотипа В-лимфоцитов, но практически не изучаются закономерности системных паранеопластических расстройств при заболевании различной степени тяжести. Тем не менее выявление сдвигов метаболического, цитокинового и иммунного статусов, гормонального дисбаланса позволило бы сформулировать новые объективные диагностические критерии развития ХЛЛ, степени его

тяжести, оценки эффективности комплексной терапии патологии.

В литературе практически отсутствуют сведения о роли эндогенных и экзогенных этиологических факторов (физических, химических и биологических канцерогенов) в патогенезе указанной патологии, однако, имеются данные, отражающие важное значение наследственного фактора в генезе заболевания, а также закономерности формирования генных мутаций и хромосомных aberrаций при ХЛЛ. Оригинальной является точка зрения относительно активации фермента теломеразы, обеспечивающей восстановление размеров теломер после митотического цикла и развитие феномена immortalization лимфоидной ткани [4]. Тем не менее до настоящего момента не разработана единая концепция относительно инициирующих факторов малигнизации лимфоидной ткани при ХЛЛ и характера динамических сдвигов причинно-следственных отношений в процессе опухолевой прогрессии при указанном заболевании.

Отсутствие унифицированной концепции патогенеза ХЛЛ, безусловно, определяет и факт недостаточности патогенетического обоснования классификации ХЛЛ, отражаю-

щего не только качественные и количественные изменения со стороны лимфоидной ткани, костного мозга и периферической крови, но и характер системных метаболических расстройств, нарушений гормонального баланса, цитокинового и иммунного статусов, препятствующих или, наоборот, способствующих опухолевой прогрессии.

Как известно, в практической работе гематологических стационаров используются классификации К.Р. Rai (1975) и J.L. Binet (1981), которые были модифицированы А.И. Воробьевым (2007). В основу вышеуказанных классификаций положены учет массы опухоли и степень её распространения, наличие или отсутствие угнетения нормальных ростков кроветворения. Причем, в ряде исследований установлена корреляционная взаимосвязь между массой онкогенно трансформированной лимфоидной ткани, общим содержанием лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, размерами лимфатических узлов, печени и селезенки. Вышеописанные классификации ХЛЛ характеризуются относительной четкостью признаков, лежащих в основе стадирования заболевания, но не определяют характер и степень выраженности системных метаболических и функциональных паранеопластических расстройств. На основании существующих классификаций ХЛЛ далеко не всегда представляется возможным дать оценку эффективности комплексной терапии заболевания и прогнозирования его течения, поскольку не сформулированы патогенетически обоснованные закономерности формирования системных реакций адаптации и дезадаптации, соотношенные с характером и тяжестью гематологических сдвигов при указанной патологии.

Как известно, ХЛЛ затрагивает В-систему, функциональная активность которой определяется, с одной стороны, степенью продукции иммунных и аллергических антител, а с другой стороны, лимфоидная ткань, наряду с макрофагальной системой, обеспечивает синтез цитокинов – биологически активных соединений белковой природы, обладающих локальным и системным плейотропным и мультипотентным действием [3].

В последнее время уделяется достаточно большое внимание значению цитокинов в патогенезе онкологических заболеваний различной локализации [2]. В то же время отсутствуют систематизированные данные относительно характера и механизмов изменения цитокинового профиля при ХЛЛ, которые позволили бы в значительной мере расширить представления о патогенезе и классификационную характеристику указанного заболевания, патогенетически обосновать новые принципы оценки систем-

ных паранеопластических расстройств и методы оценки эффективности комплексной терапии при данной патологии.

Целью данного исследования явилось изучение цитокинового профиля у больных В-ХЛЛ по уровню содержания в сыворотке крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7, а также установление патогенетической взаимосвязи между содержанием в крови указанных цитокинов, характером гематологических сдвигов со стороны периферической крови и тяжестью клинических проявлений заболевания.

Обоснованием цели исследования являются данные литературы, в соответствии с которыми важная роль в механизмах индукции пролиферации лимфоидных клеток В-линейной принадлежности, развитии стадии промоции в случае онкогенной трансформации клеток может быть отведена таким цитокинам, как интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-6 (ИЛ-6). В то же время созревание лимфоидного ростка кроветворения связано с действием ИЛ-7 – ростового фактора для предшественников как Т-, так и В-лимфоцитов [1, 10].

Материалы и методы исследования

В данной статье представлены результаты собственных исследований и наблюдений общесоматического статуса, клеточного состава периферической крови и цитокинового профиля крови больных В-ХЛЛ, находившихся на обследовании и стационарном лечении в клинике гематологии и профпатологии г. Саратова в период с 2007 по 2010 год, а также анализ данных литературы о роли цитокинов в патогенезе В-ХЛЛ.

Было обследовано 60 больных с В-ХЛЛ в возрасте от 48 до 83 лет, среди которых были 31 мужчина и 29 женщин. Для решения поставленных в работе целей и задач исследования больные рандомизированы в 4 группы наблюдения в соответствии со стадией заболевания по классификации Rai K.R., 1975 [4, 5]. В группу контроля вошли 15 практически здоровых доноров. В целях диагностики ХЛЛ наряду с общепринятыми методами оценки общесоматического статуса и гематологических показателей использовался метод проточной цитометрии, с помощью которого устанавливался иммунофенотип В-лимфоцитов. Для определения показателей периферической крови использовался гематологический автоматический анализатор «Micros-60» (ABX, Франция). Для оценки степени выраженности пролиферации периферической лимфоидной ткани применялась компьютерная томография (КТ). Иммунофенотип В-лимфоцитов устанавливался на проточном цитометре «Facs-Calibur» (BD, США, 2006). Уровень цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», Санкт-Петербург) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия, 2006).

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе комплексного клинико-лабораторного обследования больных проведена

сравнительная оценка клеточного состава периферической крови и содержания вышеуказанных цитокинов в 4-х группах наблюдения больных с различной степенью тяжести ХЛЛ. Пальпация и КТ-исследование периферической лимфоидной ткани больных I группы наблюдения с легкой формой ХЛЛ позволили обнаружить у большинства больных увеличение лимфоузлов, в частности подчелюстных и шейных. Температура у всех пациентов этой группы наблюдения, а также размеры селезенки и печени оставались в пределах нормы.

При изучении картины периферической крови было выявлено следующие изменения: развитие умеренного лейкоцитоза и абсолютного лимфоцитоза (табл. 1). В то же время отмечено относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови. Количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина у пациентов данной группы наблюдения не отличались от показателей группы контроля.

Таблица 1

| Группы наблюдения Показатели | Контрольная группа | Стадия I | Стадия II | Стадия III | Стадия IV |
|--|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| WBC, 10 ³ /mm ³ | 6,51 ± 0,17 | 20,58 ± 3,27 <i>p</i> < 0,001 | 39,33 ± 5,09 <i>p</i> < 0,001 | 39,43 ± 6,65 <i>p</i> < 0,001 | 56,96 ± 10,36 <i>p</i> < 0,001 |
| RBC, 10 ⁶ /mm ³ | 4,39 ± 0,11 | 4,38 ± 0,11 <i>p</i> > 0,5 | 4,79 ± 0,16 <i>p</i> > 0,1 | 3,37 ± 0,13 <i>p</i> < 0,001 | 3,73 ± 0,23 <i>p</i> < 0,005 |
| HGB, g/L | 135,9 ± 2,42 | 132,1 ± 3,93 <i>p</i> > 0,1 | 135,1 ± 4,38 <i>p</i> > 0,5 | 99,27 ± 1,81 <i>p</i> < 0,001 | 121,0 ± 8,32 <i>p</i> > 0,1 |
| HCT, % | 36,64 ± 1,17 | 36,35 ± 1,25 <i>p</i> > 0,5 | 39,27 ± 1,07 <i>p</i> < 0,05 | 29,07 ± 1,10 <i>p</i> < 0,02 | 31,76 ± 1,43 <i>p</i> < 0,02 |
| PLT, 10 ³ /mm ³ | 200,9 ± 16,63 | 200,7 ± 17,71 <i>p</i> > 0,5 | 171,9 ± 9,60 <i>p</i> > 0,1 | 186,3 ± 17,24 <i>p</i> > 0,1 | 73,20 ± 5,20 <i>p</i> < 0,001 |
| <i>Лейкоцитарная формула:</i> | | | | | |
| %LYM, % | 31,89 ± 1,08 | 69,67 ± 3,78 <i>p</i> < 0,001 | 78,09 ± 3,30 <i>p</i> < 0,001 | 76,94 ± 2,61 <i>p</i> < 0,001 | 77,52 ± 4,81 <i>p</i> < 0,001 |
| %MON, % | 6,43 ± 0,34 | 3,71 ± 0,32 <i>p</i> < 0,001 | 4,06 ± 0,48 <i>p</i> < 0,001 | 5,17 ± 1,20 <i>p</i> > 0,1 | 6,34 ± 1,18 <i>p</i> > 0,5 |
| %GRA, % | 61,67 ± 1,34 | 26,61 ± 3,81 <i>p</i> < 0,001 | 17,65 ± 3,38 <i>p</i> < 0,001 | 17,14 ± 2,89 <i>p</i> < 0,001 | 16,15 ± 4,83 <i>p</i> < 0,001 |
| #LYM, 10 ³ /mm ³ | 2,06 ± 0,05 | 15,92 ± 3,21 <i>p</i> < 0,001 | 27,98 ± 3,63 <i>p</i> < 0,001 | 27,08 ± 5,51 <i>p</i> < 0,001 | 27,75 ± 5,44 <i>p</i> < 0,001 |
| #MON, 10 ³ /mm ³ | 0,41 ± 0,02 | 0,79 ± 0,19 <i>p</i> > 0,1 | 1,52 ± 0,33 <i>p</i> < 0,001 | 2,12 ± 0,71 <i>p</i> < 0,001 | 1,99 ± 0,57 <i>p</i> < 0,001 |
| #GRA, 10 ³ /mm ³ | 4,04 ± 0,18 | 4,48 ± 0,40 <i>p</i> > 0,1 | 5,40 ± 0,72 <i>p</i> > 0,1 | 3,83 ± 0,50 <i>p</i> > 0,1 | 3,15 ± 0,46 <i>p</i> > 0,1 |

Примечание. *p* – по сравнению с показателями группы контроля.

Изменение количественного и качественного состава белой крови у пациентов I группы наблюдения сочеталось с увеличением продукции исследованных цитокинов, в частности, содержание ИЛ-4 достоверно превышало аналогичный показатель группы контроля (табл. 2).

Относительно происхождения избыточной концентрации ИЛ-4 в крови следует отметить, что основными продуцентами ИЛ-4 являются активированные Т-лимфоциты хелперы 2-го типа (Th2), уровень которых в крови, в соответствии с данными литературы, значительно возрастает при В-ХЛЛ [4]. ИЛ-4 может также вырабатываться базофилами и тучными клетками, и в меньшей степени цитотоксическими Т-лимфоцитами, Т_γδ-лимфоцитами, эозинофилами и некоторыми другими клетками. Экспрессия гена и синтез ИЛ-4 в Т-лимфоцитах возникают

под влиянием антигенного воздействия через Т-клеточный антигенный рецептор [3].

Касаясь значимости выявленного нами повышения содержания ИЛ-4, следует отметить, что к числу особенностей биологического действия данного цитокина относится не только усиление функциональной и пролиферативной активности В-лимфоцитов, но и подавление спонтанного апоптоза в культуре лимфоцитов больных ХЛЛ, коррелирующее с повышением уровня BCL-2 в лимфоцитах [1, 4]. В то же время у больных ХЛЛ обнаружена повышенная восприимчивость лейкоцитарных лимфоцитов к антиапоптотическому действию ИЛ-4 [4].

Как показали проведенные нами исследования в группе больных с начальной стадией ХЛЛ, уровень ИЛ-6 в сыворотке крови также оказался резко повышенным (см. табл. 1).

Таблица 2

| Группы наблюдения | Контрольная группа | Стадия I | Стадия II | Стадия III | Стадия IV |
|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ИЛ-4, пг/мл | 1,80 ± 0,19 <i>p</i> < 0,001 | 3,99 ± 0,15 <i>p</i> < 0,001 | 6,67 ± 0,32 <i>p</i> < 0,001 | 6,29 ± 0,21 <i>p</i> < 0,001 | 7,01 ± 0,25 <i>p</i> < 0,001 |
| ИЛ-6, пг/мл | 1,38 ± 0,12 <i>p</i> < 0,001 | 12,52 ± 0,26 <i>p</i> < 0,001 | 10,36 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001 | 10,46 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001 | 9,45 ± 0,63 <i>p</i> < 0,001 |
| ИЛ-7, пг/мл | 2,09 ± 0,18 <i>p</i> < 0,001 | 22,93 ± 1,12 <i>p</i> < 0,001 | 19,24 ± 1,21 <i>p</i> < 0,001 | 20,77 ± 0,85 <i>p</i> < 0,001 | 19,02 ± 1,26 <i>p</i> < 0,001 |

Примечание: *p* – по сравнению с показателями группы контроля.

Характеризуя биологическую активность ИЛ-6, необходимо обратить внимание на тот факт, что, по данным литературы, ИЛ-6 – это медиатор межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов, вызывающий пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов и дальнейшую активацию плазматических клеток с усилением синтеза антител. В то же время ИЛ-6 активизирует пролиферацию и CD4-положительных Т-лимфоцитов за счет индукции экспрессии рецепторов ИЛ-2 и увеличения продукции ИЛ-2, а также повышает функциональную активность CD8-положительных Т-киллеров [3, 9].

Далее представлялось целесообразным изучение содержания в крови больных с легкой степенью тяжести ХЛЛ ИЛ-7, стимулирующего в большей степени пролиферативную активность Т-системы лимфоцитов, чем В-системы [3]. В ходе исследования был обнаружен чрезвычайно повышенный уровень ИЛ-7 в сыворотке крови (см. табл. 2).

Оценивая значимость обнаруженного нами феномена, следует отметить, что ИЛ-7 стимулирует пролиферацию про-В и пре-В-лимфоцитов при отсутствии других ростовых факторов, а также может действовать синергично с SCF и fit3-лигандом [6]. Известно также, что ИЛ-7 усиливает пролиферацию ранних тимоцитов, независимо от ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и других цитокинов. Отсутствие ИЛ-7 приводит к блоку Т-клеточной дифференцировки на ранней стадии еще до начала реаранжировки бета-цепи Т-клеточного антигенного рецептора, но при этом лимфоцитоз не заблокирован полностью, и малая часть зрелых Т- и В-лимфоцитов (1% от нормы) появляется в периферических лимфоидных органах [7]. В отличие от влияния на развитие В-лимфоцитов, ИЛ-7 оказывает воздействие и на поздние стадии развития Т-лимфоцитов, обеспечивая антиген-зависимую пролиферацию зрелых лимфоцитов, продукцию ИЛ-2 и экспрессию рецепторов ИЛ-2 на зрелых Т-лимфоцитах [8].

Таким образом, при развитии I стадии В-ХЛЛ выраженные изменения клеточного состава периферической крови, в частности развитие абсолютного лимфоцитоза и относительной нейтропении, сочетаются с воз-

растанием уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 в крови больных, играющего важную роль в механизмах развития стадии промоции, активации малигнизированных клеток лимфоидной ткани. Очевидно, что показатели содержания в крови указанных цитокинов могут дополнить существующие классификационные признаки I стадии ХЛЛ и соответственно использоваться в процессе верификации диагноза на начальной стадии ХЛЛ, наряду с традиционными методами клинико-лабораторной оценки гематологических сдвигов.

Обследование второй группы наблюдения (пациенты со II стадией ХЛЛ по Rai) позволило обнаружить следующие клинические признаки заболевания: у всех больных имели место спленомегалия и/или гепатомегалия, отсутствующие у больных I-й группы наблюдения, у большинства пациентов выявлено увеличение лимфоузлов.

На II стадии заболевания нарастали лейкоцитоз и лимфоцитоз, выявлено относительное снижение содержания гранулоцитов и моноцитов в периферической крови, в то время как количество эритроцитов и тромбоцитов, показатель гематокрита и содержание гемоглобина не изменены.

Обращает на себя внимание тот факт, что содержание ИЛ-4 у больных на II стадии ХЛЛ было увеличено в большей степени по сравнению с аналогичными показателями пациентов с легкой степенью тяжести (I-й стадией) (см. табл. 2).

Таким образом, сравнительная оценка качественного и количественного состава периферической крови у пациентов II группы наблюдения позволила обнаружить параллелизм между увеличением содержания лейкоцитов периферической крови, развитием абсолютного лимфоцитоза и уровня ИЛ-4. Между тем, уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 в сыворотке крови на II стадии заболевания также превышали показатели группы контроля, не отличаясь в то же время от таковых при I стадии заболевания (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание и тот факт, что на I-й и II-й стадиях ХЛЛ показатели красной крови и содержание тромбоцитов остаются стабильными.

При обследовании больных III группы наблюдения визуально обнаруживалась

бледность кожных покровов, у части больных имело место повышение температуры тела. У большинства больных отмечалось также увеличение лимфатических узлов, печени и селезенки. Гематологическая картина характеризовалась лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом. Впервые у больных III группы наблюдения обнаружена анемия. Количество тромбоцитов практически не изменялось по сравнению с показателями контрольной группы больных.

Содержание ИЛ-4 в крови пациентов с III стадией развития данного гемобласта было увеличенным по сравнению с показателями группы контроля и пациентов с I стадией заболевания (см. табл. 2). Уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 в сыворотке крови оставались стабильно высокими у больных III группы наблюдения (см. табл. 2).

У больных IV группы наблюдения отмечались увеличение лимфатических узлов, гепато- и спленомегалия. Картина крови на IV стадии характеризовалась лейкоцитозом, абсолютным лимфоцитозом. У большинства пациентов отмечалась анемия. У пациентов этой группы наблюдения впервые фиксировалась тромбоцитопения.

Цитокиновый статус больных с тяжелой формой ХЛЛ (IV стадия) характеризовался стабильно высоким содержанием в крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 (см. табл. 2).

Резюмируя приведенные выше данные, следует заключить, что закономерным признаком развития ХЛЛ является изменение цитокинового профиля крови. Причем, содержание ИЛ-4 в крови прогрессирующе возрастает при I и II стадиях ХЛЛ, оставаясь стабильно высоким на III и IV стадиях. Уровни ИЛ-6 и ИЛ-7 резко возрастали независимо от тяжести клинических проявлений патологии. Выявленные нами закономерности изменения цитокинового профиля периферической крови при I, II, III и IV стадиях развития ХЛЛ значительно расширяют существующие представления о молекулярно-клеточных механизмах развития ХЛЛ и позволяют патогенетически обосновать новые классификационные признаки В-ХЛЛ в динамике развития опухолевой прогрессии и соответственно расширить существующие в отечественной и зарубежной литературе принципы классификации В-ХЛЛ.

Оценка цитокинового профиля на различных стадиях В-ХЛЛ позволила сделать следующие выводы:

1. Закономерной особенностью изменения цитокинового статуса на различных стадиях В-ХЛЛ является увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7, обладающих полипотентным локальным и системным действием.

2. Обнаружен параллелизм между прогрессирующим увеличением содержания

ИЛ-4, усугублением тяжести патологии и нарушением клеточного состава периферической крови, что в соответствии с данными литературы является следствием усиления супрессорных влияний ИЛ-4 на процесс апоптоза трансформированных клеток и соответственно активации пролиферации малигнизированных лимфоидных клеток.

3. Мониторинг показателей содержания в крови ИЛ-4 может быть использован в качестве объективного диагностического и прогностического критерия течения В-ХЛЛ, оценки эффективности комплексной терапии.

4. Увеличение содержания в крови ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 при различной степени тяжести течения заболевания свидетельствует о важной роли указанных цитокинов в механизмах аутокринной и паракринной стимуляции пролиферативных процессов лимфоидной ткани и изменении функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов. Одномоментное возрастание в крови уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7 может быть использовано в качестве дополнительного диагностического критерия при верификации диагноза ХЛЛ различной степени тяжести.

Список литературы

1. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов. – Книга 1-я. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. – 507 с.
2. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. – 600 с.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. проф. М.А. Волковой. – 2-е изд. – М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2007. – 1120 с.
5. Руководство по гематологии / под ред. академика А.И. Воробьева. – 4-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
6. The FLK2/FLT3 ligand synergizes with interleukine-7 in promoting stromal-cell-independent expansion and differentiation of human fetal pro-B-cells in vitro / Namikawa R., Muench M., de Vries J. et al. // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 1881–1890.
7. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukine-7 receptor deficient mice / Peschon J., Morrissey P., Grabstein K. et al. // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 180. – P. 1955–1960.
8. Webb L., Foxwell B., Feldmann M. Interleukine-7 activates human naïve CD4+ cells and primes for interleukine-4 production // Eur. J. Immunol. – 1997. – Vol. 27. – P. 633–640.
9. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine // Arthritis Res. Ther. – 2006. – Vol. 8, supp 1.2. – P. 2–14.
10. Adenovirus-mediated cytokine gene transfer at tissue sites: overexpression of IL-6 induces lymphocytic hyperplasia in the lung / Xing Z., Braciak T., Jordana M. et al. // J. Immunol. – 1994. – Vol. 153. – P. 4059–4069.

Рецензенты:

Аниенко Т.Г., д.б.н., профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», г. Саратов;

Барсуков В.Ю., д.м.н., зав. операционным отделением, хирург-онколог дорожной клинической больницы на станции Саратов-II, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 22.07.2011.

УДК 616-002-008.953-092

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМОГО МЕТАБОЛИЗМА И АПОПТОЗА НЕЙТРОФИЛОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МОЭКСИПРИЛА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Ильин М.В., Мальцева П.А., Волкова А.С., Романов В.А., Хрусталеv О.А.

ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, e-mail: dissovet@yuma.ac.ru

Проведено исследование показателей окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов у 50 больных системной красной волчанкой и 32 больных системной склеродермией, принимавших ингибитор АПФ моэксиприл в дополнение к стабильной терапии. Функциональную активность нейтрофилов исследовали хемиллюминесцентным методом, для определения экспрессии антигена bak на поверхности нейтрофилов использовали стрептавидин-биотиновый метод. Установлено, что применение моэксиприла в дополнение к стабильной терапии системной красной волчанки способствует уменьшению экспрессии нейтрофилами активных форм кислорода и не оказывает влияние на уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов. Эффекты моэксиприла у больных системной склеродермией связаны со значительным ростом резерва образования активных форм кислорода нейтрофилами, а также увеличением резерва продукции супероксид-аниона.

Ключевые слова: нейтрофилы, кислородзависимый метаболизм, апоптоз, моэксиприл

THE EFFECT OF MOEXIPRIL ON THE DYNAMICS OF PARAMETERS OF REDOX REGULATION AND APOPTOSIS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLEROSIS

Ilyin M.V., Maltseva P.A., Volkova A.S., Romanov V.A., Khrustalev O.A.

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: dissovet@yuma.ac.ru

In this study we evaluated the effect of moexipril on the dynamics of parameters of redox regulation and apoptosis of neutrophils in 50 patients with systemic lupus erythematosus and 32 patients systemic sclerosis. Redox regulation of neutrophils was quantified by chemiluminescent method. The expression of protein bak was estimated using streptavidin-biotin method. It was established, that oral moexipril promotes the decrease of oxidative stress of neutrophils and does not influence the level of apoptosis of the cells in systemic lupus erythematosus. The effect of moexipril in scleroderma is connected to the significant increase of superoxide reserve and free radicals production by neutrophils.

Keywords: neutrophils, redox regulation, apoptosis, moexipril

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных исследованию спонтанного и индуцированного апоптоза нейтрофилов, его роль и механизмы регуляции при аутоиммунных заболеваниях остаются недостаточно изученными. Существует противоречивость данных, описывающих состояние апоптоза нейтрофилов при различных ревматических заболеваниях. Большинство исследований сводится к количественной характеристике изменений экспрессии факторов апоптозной гибели клеток, в то время как клинический аспект чаще остается вне пределов рассмотрения.

Ингибиторы АПФ обладают широким спектром влияний, к которым относятся подавление экспрессии тканевого фактора роста- β_1 и провоспалительных цитокинов [3], а также утилизация супероксид-аниона, продуцируемого нейтрофилами [5]. Применение ингибиторов АПФ способствует модификации функции нейтрофилов путем подавления синтеза активных форм кислорода стимулированными клетками и уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов.

Целью настоящего исследования является изучение динамики показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов под влиянием моэксиприла у больных системной красной волчанкой (СКВ) и системной склеродермией (ССД). Выбор моэксиприла в качестве дополнения к стабильной терапии СКВ и ССД обусловлен способностью данного препарата уменьшать деградацию брадикинина посредством активации V_1 и V_2 рецепторов, играющих главную роль в мобилизации нейтрофильных гранулоцитов [2].

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 50 больных системной красной волчанкой, в возрасте от 18 до 73 лет (в среднем $39,9 \pm 11,3$ года), и 32 пациента с системной склеродермией в возрасте от 18 до 72 лет (в среднем $45,5 \pm 16,2$ лет). Принимая во внимание, что в группу больных СКВ были рандомизированы только женщины, для обеспечения корректности статистического анализа контрольную группу СКВ составили 11 женщин. В группу контроля ССД были включены 25 относительно здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с контингентом данной группы.

Диагноз СКВ устанавливали на основании клинических проявлений заболевания, данных лабораторных, инструментальных методов исследования и классификационных критериев Американской ассоциации ревматологов (1982). Для верификации диагноза ССД использовали критерии Американской ревматологической ассоциации (1980).

В зависимости от нозологии, на госпитальном этапе назначалась стабильная терапия, соответствующая современным рекомендациям по лечению данного заболевания. Дополнительно к стабильной терапии в течение трех недель у 29 (58%) больных СКВ и 21 (65,6%) больного ССД применялся моэксиприл. Моэксиприл рекомендовался в стартовой дозе 7,5 мг/сут. В зависимости от динамики АД, доза препарата увеличивалась до 15 мг/сут. Средняя суточная доза составила $11,3 \pm 3,75$ мг. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден Этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. До начала исследования пациенты были осведомлены о его процедуре и подписали информированное согласие. Рандомизация больных осуществлялась методом случайной выборки, на основании предшествующей селекции по характеру течения, длительности, тяжести заболевания, возрастному и половому признакам.

Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фикола-урографина. Функциональную активность (ФА) клеток исследовали хемилюминесцентным методом. Для усиления хемилюминесценции (ХЛ) использовали люминол (ЛЛ), а также люцигенин (ЛН), который является селективным индикатором супероксид-аниона. О функциональном резерве клеток судили по коэффициентам активации хемилюминесценции (КА ХЛлл и КА ХЛлн), которые рассчитывали как отношение индуцированного показателя (иХЛлл и иХЛлн) к спонтанному (сХЛлл и сХЛлн). В качестве индуктора кислородзависимого метаболизма нейтрофилов использовали $1 \cdot 10^9$ взвесь убитых нагреванием клеток *S. aureus* штамма p-209.

Для определения экспрессии проапоптозного антигена bak на поверхности нейтрофилов использовали стрептавидин-биотиновый метод (реагенты «ДАКОС cytometry», Дания). Исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом, учитывая процент bak-положительных клеток. Использовали моноклональные мышьиные антитела к гранулоцит-ассоциированному антигену CD15 для положительного контроля и разводящую жидкость для антител в качестве отрицательного контроля.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для количественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов (Me (25; 75%)). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерий Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. При установлении референтного интервала для количественных признаков использовалось процентильное определение нормы, основанное на измерениях, предпринятых на здоровой популяции. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку группы больных СКВ и ССД составляли преимущественно женщины, фактор половой принадлежности учитывался при выборе препарата. По результатам проведения рандомизированных плацебо контролируемых исследований были получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности применения моэксиприла в группе больных женского пола. Моэксиприл не оказывал отрицательного действия ни на один метаболический фактор риска развития сердечно-сосудистой и церебральной патологии. Принималось во внимание, что, несмотря на отсутствие тяжелых случаев нейтропении при использовании моэксиприла, опыт применения других ингибиторов АПФ свидетельствовал о необходимости постоянного контроля уровня лейкоцитов крови при системных заболеваниях соединительной ткани с поражением сосудов, особенно при наличии нарушения функции почек.

Результаты исследования изменения показателей окислительного стресса и уровня экспрессии проапоптозного фактора bak нейтрофилами под влиянием стабильной терапии, а также комбинации препаратов стабильной терапии с ингибитором АПФ моэксиприлом у больных СКВ представлены в табл. 1.

При сравнительном анализе динамики изучаемых показателей под влиянием терапии установлено, что применение моэксиприла способствовало снижению интенсивности процессов респираторного взрыва. В группе больных СКВ, дополнительно получавших ингибитор АПФ, наблюдалось снижение уровня образования активных форм кислорода нейтрофилами, по показателю сХЛлл ($1,05 (1,0; 5,4) < 4,8 (1,0; 7,6)$; $p = 0,02$), который приближался к результату группы контроля, не отличаясь от него статистически значимо. В группе пациентов, получавших стабильную терапию, выявлено статистически значимое увеличение резерва продукции нейтрофилами супероксидного анион-радикала, по данным иХЛлн ($1,0 (0,7; 1,2) > 0,8 (0,1; 1,0)$; $p = 0,01$).

В результате лечения в группе больных, получавших моэксиприл, обнаружено снижение продукции и резерва образования супероксид-аниона нейтрофилами, по показателям сХЛлн и иХЛлн ($1,1 (0,4; 2,0) < 1,6 (0,75; 2,9)$ и $0,7 (0,2; 1,0) < 1,0 (0,1; 1,0)$; $p > 0,05$), значимо отличавшихся от показателей группы контроля. В то же время в группе больных, находившихся на стабильной терапии, наблюдался противоположный эффект, вы-

ражавшийся в дальнейшем увеличении генерации O_2^{\bullet} и ростом резерва его образования ($1,6 (1,0; 2,8) > 0,9 (0,5; 1,7); p > 0,05$ и $1,0 (0,7; 1,2) > 0,8 (0,1; 1,0); p < 0,05$).

Под влиянием стабильной терапии происходило незначительное увеличение экс-

прессии нейтрофилами проапоптозного белка bak ($15,1 (12,3; 15,2) > 13,3 (11,2; 15,6); p > 0,05$), в отличие от группы больных, получавших моэксиприл, где данный показатель оставался стабильным ($13,7 (12,4; 14,9)$ против $13,5 (11,4; 17,4); p > 0,05$).

Таблица 1

Изменение показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов под влиянием моэксиприла у больных системной красной волчанкой

| Показатели | Контроль (n = 11) | Системная красная волчанка | | | | | | |
|---------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|------|--|
| | | А. Стабильная терапия (n = 21) | | | p | В. Стабильная терапия и моэксиприл (n = 29) | | |
| | | И. При поступлении | II. При выписке | И. При поступлении | | II. При выписке | p | |
| сХЛлл, 10^4 , имп/мин | 1,1 (0,5; 1,8) | 2,0* (1,0; 8,7) | 2,0 (1,0; 6,0) | 0,58 | 4,8* (1,0; 7,6) | 1,05 (1,0; 5,4) | 0,02 | |
| иХЛлл, 10^4 , имп/мин | 1,1 (0,2; 3,0) | 1,1 (0,6; 4,1) | 1,1 (1,0; 4,0) | 0,61 | 1,0 (0,9; 6,4) | 1,0 (0,3; 7,5) | 0,23 | |
| сХЛлн, 10^4 , имп/мин | 0,55 (0,2; 1,1) | 0,9* (0,5; 1,7) | 1,6 (1,0; 2,8) | 0,14 | 1,6 (0,75; 2,9) | 1,1* (0,4; 2,0) | 0,36 | |
| иХЛлн, 10^4 , имп/мин | 0,3 (0,1; 0,9) | 0,8 (0,1; 1,0) | 1,0 (0,7; 1,2) | 0,01 | 1,0 (0,1; 1,0) | 0,7* (0,2; 1,0) | 0,33 | |
| КА ХЛлл, Ед | 1,69 (0,92; 3,3) | 1,2 (0,3; 2,5) | 1,0 (0,3; 1,9) | 0,46 | 0,88 (0,18; 1,4) | 0,9 (0,3; 2,5) | 0,52 | |
| КА ХЛлн, Ед | 0,75 (0,25; 1,5) | 0,6 (0,3; 1,0) | 0,7 (0,36; 1,2) | 0,32 | 0,45 (0,28; 0,9) | 0,5 (0,31; 1,7) | 0,27 | |
| бак-положит. нейтр., % | 18,0 (17,4; 18,8) | 13,3* (11,2; 15,6) | 15,1* (12,3; 15,2) | 0,94 | 13,5* (11,4; 17,4) | 13,7* (12,4; 14,9) | 0,68 | |

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Исследование динамики показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов у больных

ССД под влиянием моэксиприла продемонстрировало следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Изменение показателей кислородзависимого метаболизма и апоптоза нейтрофилов под влиянием моэксиприла у больных системной склеродермией

| Показатели | Контроль (n = 25) | Системная склеродермия | | | | | | |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|---|------|--|
| | | А. Стабильная терапия (n = 11) | | | p | В. Стабильная терапия и моэксиприл (n = 21) | | |
| | | И. При по- ступлении | II. При выписке | И. При по- ступлении | | II. При выписке | p | |
| сХЛлл, 10^4 , имп/мин | 1,15 (0,5; 1,8) | 0,9 (0,5; 2,5) | 1,8* (1,0; 4,6) | 0,23 | 1,5 (0,4; 5,6) | 4,0* (0,9; 5,2) | 0,71 | |
| иХЛлл, 10^4 , имп/мин | 1,1 (0,3; 2,75) | 4,1* (3,6; 12,0) | 6,3* (4,1; 13,0) | 0,09 | 1,1 (0,5; 5,8) | 0,9 (0,3; 7,0) | 0,81 | |
| сХЛлн, 10^4 , имп/мин | 0,7 (0,35; 1,3) | 0,9 (0,5; 1,7) | 1,2 (0,5; 2,0) | 0,75 | 1,5 (0,2; 2,5) | 1,2 (0,2; 4,1) | 0,50 | |
| иХЛлн, 10^4 , имп/мин | 0,75 (0,11; 1,0) | 1,0 (0,1; 1,7) | 1,2 (0,4; 1,8) | 0,27 | 0,1 (0,1; 0,9) | 0,3 (0,1; 1,0) | 0,04 | |
| КА ХЛлл, Ед | 1,1 (0,7; 1,83) | 4,0* (1,2; 10,3) | 3,2* (1,4; 5,6) | 0,39 | 0,77 (0,1; 3,6) | 0,57 (0,1; 3,0) | 0,61 | |
| КА ХЛлн, Ед | 0,69 (0,3; 1,75) | 0,5 (0,2; 2,7) | 0,6 (0,3; 7,4) | 0,14 | 0,31 (0,1; 1,0) | 0,42 (0,2; 1,1) | 0,42 | |
| бак-положит. нейтр., % | 17,6 (16,7; 18,6) | 12,4* (10,5; 14,7) | 12,5* (11,1; 13,8) | 0,86 | 13,4* (8,5; 19,2) | 11,3* (10,8; 13,5) | 0,58 | |

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, в группе больных, которым наряду с основными препаратами назначался моэксиприл, в результате лечения наблюдалось увеличение резерва продукции супероксид-аниона (0,3 (0,1; 1,0) > 0,1 (0,1; 0,9); $p = 0,04$). В группе пациентов, которым назначалась стабильная терапия, отмечено повышение резерва образования активных форм кислорода нейтрофилами, по данным иХЛлл (4,1 (3,6; 12,0) < 6,3 (4,1; 13,0); $p = 0,09$). Вне зависимости от характера назначенного лечения у больных ССД при выписке было выявлено повышение интенсивности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, по данным сХЛлл (1,8 (1,0; 4,6) > 0,9 (0,5; 2,5); $p > 0,05$ и 4,0 (0,9; 5,2) > 1,5 (0,4; 5,6); $p > 0,05$).

Снижение интенсивности процессов кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных СКВ, принимавших моэксиприл, очевидно, связано с подавлением цитозольной р47phox, чувствительной к ангиотензину II и участвующей в активации НАДФ-оксидазы [6]. В то же время увеличение образования супероксид-аниона у больных ССД может быть связано с активацией мембранной НАДФ-оксидазы на фоне сохраненной активности супероксиддисмутазы, что подтверждается результатами исследований, в которых показано повышение активности антиоксидантной защиты под влиянием ингибиторов АПФ [1, 4].

Заключение

Таким образом, применение моэксиприла в дополнение к стабильной терапии системной красной волчанки способствует уменьшению экспрессии нейтрофилами активных форм кислорода и не оказывает влияния на уровень спонтанного апоптоза нейтрофилов. Эффекты моэксиприла у больных системной склеродермией связаны

со значительным ростом резерва образования активных форм кислорода нейтрофилами, а также увеличением резерва продукции супероксид-аниона.

Список литературы

1. Subchronic exposure to high-dose ACE-inhibitor moexipril induces catalase activity in rat liver / E. Adeghate, M. Hasan, A. Ponery et al. // *Mol Cell Biochem.* – 2005. – № 280(1-2). – P. 159–163.
2. A novel inflammatory pathway involved in leukocyte recruitment: role for the kinin B1 receptor and the chemokine CXCL5 / J. Duchene, F. Lecomte, S. Ahmed et al. // *J Immunol.* – 2007. – № 179(7). – P. 4849–4856.
3. Ford C., Li S., Pickering J. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Involvement of the AT1 receptor, transforming growth factor- β , and tyrosine phosphorylation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. – № 19. – P. 1843–1851.
4. Han L., Yu D., Xie Y. Effects of lisinopril on diabetic peripheral neuropathy: experiment with rats // *Zhonghua.* – 2008. – № 88(35). – P. 2513–2515.
5. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers effectively and directly potentiate superoxide scavenging by polymorphonuclear leukocytes from patients with type 2 diabetes mellitus / T. Inukai, N. Yoshida, S. Wakabayashi et al. // *Am J Med Sci.* – 2005. – № 329(5). – P. 222–227.
6. Reduced NAD(P)H oxidase in low renin hypertension: link among angiotensin II, atherogenesis, and blood pressure / M. Zhou, I. Hernandez, P. Pagano et al. // *Hypertension.* – 2006. – № 47(1). – P. 81–86.

Рецензенты:

Баранов А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Ярославль;

Малафеева Э.В., д.м.н., профессор кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Ярославль.

Работа поступила в редакцию 18.04.2011.

УДК 616.314+616.716.11/[]-007.-06:616.724]-08-084-073.756.2

ИЗУЧЕНИЕ ЭТАПНЫХ ОРТОПАНТОГРАММ ПРИ КОРРЕКЦИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНЫХ АНОМАЛИЙ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Ишмурзин П.В., Данилова М.А.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава»,
Пермь, e-mail: rector@psma.ru

Проведен анализ вертикальных и сагиттальных параметров элементов височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с зубочелюстными аномалиями по данным ортопантограмм. Изучены и выявлены особенности размеров суставной ямки и мышечкового отростка нижней челюсти при нейтральном и дистальном смыкании моляров в сагиттальной плоскости, наличии или отсутствии дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Предложено использование универсальных вертикального и сагиттального суставных соотношений для выявления и профилактики нарушения положения и размеров суставных элементов на этапах ортодонтического лечения.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, ортопантомография

STUDY OF STAGES O.P.G. X-RAYS IN ORTHODONTIC CORRECTION OF OCCLUSION ABNORMALITIES IN ASPECT OF PREVENTION OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Ishmurzin P.V., Danilova M.A.

We've carried out analysis, according to data from O.P.G x-rays, of vertical and sagittal parameters of temporomandibular joint's elements in patients who have occlusion abnormalities. We've also studied and detected features of size of articular fossa and mandibular condylar in conditions of neutral and distal occlusion, existence or absence of disfunction of temporomandibular joint. It was offered to use a universal proportion of vertical and sagittal parameters of articular components – sagittal and vertical joint ratio – to detect and prevent abnormal localization and size of temporomandibular joint's elements at different stages of orthodontic treatment.

Keywords: temporomandibular joint, O.P.G. x-ray

Лечение аномалий окклюзии может быть успешным лишь в том случае, если врач-ортодонт на этапах планирования может оценить круг потенциальных проблем-осложнений ортодонтической коррекции и составить план профилактических мероприятий для их нивелировки. Дисфункция височно-нижнечелюстного сустава может быть как осложнением нерационального ортодонтического лечения, так и быть симптомом аномалии окклюзии [4]. Наиболее часто суставные проблемы встречаются у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов, что обусловлено не только специфическим положением челюстных костей, но и определенными особенностями строения частей височно-нижнечелюстного сустава [2].

На заключительных этапах ортодонтической коррекции зубочелюстных аномалий для достижения множественных фиссурно-бугорковых контактов практически всегда используется межчелюстная эластическая тяга с вектором по II классу. Применение данного вида тяги рационально при лечении аномалий окклюзии с дистальным смыканием моляров в сагиттальной плоскости. Позитивный эффект применения данного вида тяги обусловлен как изменением торка резцов, так и смещением нижней челюсти в сагиттальной плоскости. У «нерастущих» пациентов смещение нижней челюсти кпереди

происходит в основном за счет изменений, происходящих в височно-нижнечелюстном суставе. Помимо переднего положения мышечка, происходят процессы моделирующей резорбции, по передней поверхности головки и остеогенеза в области заднего полюса мышечка. При неадекватном, чрезмерном использовании эластических тяг реконструкция костной ткани по задней поверхности суставной головки замедляется, а скорость резорбции по передней поверхности остается на прежнем уровне или усиливается. Это приводит к нарушению пропорциональности размеров элементов височно-нижнечелюстного сустава и их положения, что является одним из этиологических факторов развития дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [5].

Цель исследования – определить параметры, характеризующие морфологическое состояние элементов височно-нижнечелюстного сустава по данным ортопантограмм. Выявить характерные особенности взаимоотношений суставных элементов у лиц с различным смыканием моляров в сагиттальной плоскости в зависимости от нарушений функции височно-нижнечелюстного сустава.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 108 пациентов в возрасте 18–32 года. Все пациенты находи-

лись на ортодонтическом лечении зубочелюстных аномалий с использованием вариантов системы Damon. Согласно зубоальвеолярному классу и наличию суставных проблем были выделены четыре группы:

1А группа – пациенты с нейтральным смыканием моляров и физиологической функцией височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) – 24 человека;

1Б группа – пациенты с нейтральным смыканием моляров и дисфункцией ВНЧС – 29 человек;

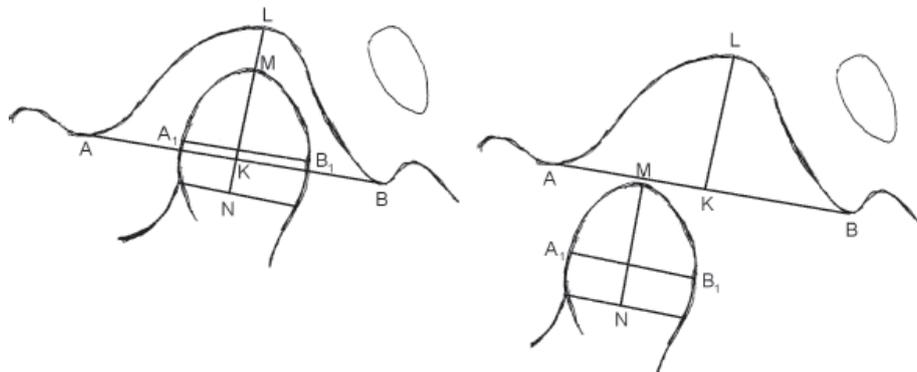
2А группа – пациенты с дистальным смыканием моляров и физиологической функцией ВНЧС – 26 пациентов;

2Б группа – пациенты с дистальной окклюзией зубных рядов, ассоциированной с дисфункцией ВНЧС – 29 пациентов.

Рентгенологическое исследование – ортопантомографию (ОПТГ) проводили согласно рекомендованному протоколу лечения с использованием безлигатурной техники Damon – до лечения, перед установкой основных прямоугольных нитиноловых дуг, перед установкой полноразмерных стальных дуг с применением межчелюстных эластиков и перед

снятием систем с зубных рядов [1]. Оценку состояния сустава осуществляли по ортопантомограммам, выполненным перед началом лечения, это позволило нам выявить характерные нарушения взаимоотношения суставных элементов и осуществлять мониторинг этих признаков при анализе этапных ОПТГ.

Известно, что существуют различные методики выполнения ортопантомограмм, в том числе, когда рот открыт или закрыт, в связи с чем определение общепринятых линейных параметров – ширины суставной щели в верхнем, переднем и заднем отделах – становится нерациональным [3, 6]. В исследовании мы проводили измерение следующих линейных показателей ортопантомограмм: AB – ширина суставной ямки височной кости, A_1B_1 – ширина суставной головки нижней челюсти, NM – высота суставной головки мышелкового отростка, KL – глубина суставной ямки височной кости (рисунок). Данные показатели являются определяемыми при наиболее распространенных методах позиционирования головы пациента при проведении ортопантомографии.



Измеряемые отрезки элементов височно-нижнечелюстного сустава на ортопантомограммах, выполненных, когда:

a – рот закрыт, б – рот открыт. AB – ширина суставной щели (по наиболее выступающим костным структурам, ограничивающим суставную ямку),

A_1B_1 – ширина мышелкового отростка (между передним и задним полюсами), LK – глубина суставной ямки (длина перпендикуляра, опущенного из наиболее глубокой точки ямки на линию AB),

MN – высота мышелкового отростка (длина перпендикуляра, опущенного из верхнего полюса мышелка на линию шейки мышелкового отростка)

Кроме того, нами предложено определение относительных параметров: вертикальное суставное соотношение (VJR – vertical joint ratio) и сагиттальное суставное соотношение (SJR – sagittal joint ratio) по соответствующим формулам:

$$VJR = \frac{\text{ширина суставной щели}}{\text{ширина мышелкового отростка}};$$

$$SJR = \frac{\text{глубина суставной щели}}{\text{высота мышелкового отростка}}.$$

Данные относительные показатели позволили нам определить пропорциональность элементов височно-нижнечелюстного сустава в выделенных нами группах.

Статистическая обработка материала осуществлена с использованием программного пакета BioStat 2008 (AnalystSoft Inc.), достоверность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных диагностических методов и U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные измерения предложенных показателей ортопантомограмм пациентов, выпол-

ненных перед началом лечения, в выделенных нами группах представлены в таблице.

Как показал анализ полученных результатов, у пациентов с дисфункцией ВНЧС и нейтральным смыканием моляров (1Б группа) определяется увеличение размеров суставной ямки височной кости по сравнению с 1А группой. Установлено статистически значимое различие в ширине суставной щели у пациентов 1А и 1Б групп ($p = 0,05$). Так же статистически значимым оказалось различие в этих группах сагиттального суставного соотношения ($p < 0,01$).

Выявлены различия линейных параметров у пациентов с нормальной функцией ВНЧС и различным смыканием моляров в сагиттальной плоскости (1А и 2А группы). Так, у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов нами выявлено достоверное увеличение вертикальных и горизонтальных размеров суставной ямки ($p < 0,01$), не-

значительное увеличение высоты суставного отростка ($p = 0,02$) и значения сагиттального суставного соотношения ($p = 0,05$).

Дальнейший анализ результатов показал, что у пациентов с дистальной окклюзией, ассоциированной с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава (группа 2Б), происходит усиление диспропорции

Линейные и относительные показатели ортопантограмм пациентов 1 и 2 групп наблюдения, выполненных до начала ортодонтического лечения

| Показатель | Группы наблюдения | | | |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1А группа ($n = 24$) | 1Б группа ($n = 29$) | 2А группа ($n = 26$) | 2Б группа ($n = 29$) |
| Ширина суставной ямки, мм | $22,54 \pm 0,81$ | $24,31 \pm 0,51$ | $25,81 \pm 0,76$ | $24,62 \pm 0,73$ |
| Глубина суставной ямки, мм | $15,58 \pm 0,52$ | $16,76 \pm 0,85$ | $17,61 \pm 0,42$ | $15,62 \pm 0,69$ |
| Ширина суставной головки, мм | $13,58 \pm 0,48$ | $11,89 \pm 0,65$ | $13,65 \pm 0,41$ | $11,51 \pm 0,50$ |
| Высота суставной головки, мм | $13,04 \pm 0,62$ | $13,10 \pm 0,59$ | $15,15 \pm 0,46$ | $13,34 \pm 0,59$ |
| <i>SJR</i> | $1,68 \pm 0,06$ | $2,21 \pm 0,65$ | $1,93 \pm 0,07$ | $2,21 \pm 0,08$ |
| <i>VJR</i> | $1,22 \pm 0,04$ | $1,31 \pm 0,08$ | $1,18 \pm 0,03$ | $1,19 \pm 0,05$ |

Интересным представляется тот факт, что статистически достоверных различий ($p > 0,05$) по всем измеряемым параметрам ОПТГ пациентов 1Б и 2А групп не выявлено, за исключением вертикального суставного соотношения ($p = 0,05$). Таким образом, можно сделать предположение, что изменения линейных размеров и относительных показателей, имитирующих состояние сустава при дистальной окклюзии и компенсацией аномалии по нейтральному смыканию моляров, служит значимым фактором появления дисфункции ВНЧС. Также обращает внимание факт идентичности сагиттального суставного соотношения у пациентов с дисфункцией ВНЧС вне зависимости от сагиттального смыкания моляров ($p > 0,05$).

Заключение

Рассматривая целесообразность применения в практической деятельности полученных нами результатов исследования, необходимо отметить, что ориентироваться на абсолютные вертикальные и горизонтальные параметры элементов ВНЧС можно лишь при уверенности в идентичности выполнения этапных ортопантограмм. Это связано как с различием абсолютных размеров частей челюстно-лицевого комплекса, так и с различием технических особенностей получения снимков. Относительные показатели, предложенные в нашей работе, наиболее объективны, не зависят от вариативности абсолютных показателей. Увеличение сагиттального суставного соотношения более $1,93 \pm 0,07$ является достоверным признаком возможности нарушения функции височно-нижнечелюстного сустава в процессе ортодонтического лечения.

горизонтальных параметров суставных элементов. Так, нами выявлено статистически значимое различие суставных параметров пациентов 2А и 2Б групп, выражающееся в уменьшении высоты суставной впадины височной кости ($p = 0,05$) и суставной головки ($p = 0,02$), а также различие сагиттального суставного соотношения ($p = 0,02$).

Измерение размеров и относительных показателей элементов ВНЧС на этапных ортопантограммах, выполненных в процессе ортодонтического лечения, является мерой, позволяющей своевременно диагностировать диспропорцию размеров суставной ямки и мышечкового отростка, тем самым предупредить влияние одного из провоцирующих факторов развития дисфункции ВНЧС.

Список литературы

1. Деймон, Д. Рабочая тетрадь ортодонта. Руководство по применению системы пассивного самолигирования Damon System 2. – С.Пб.: МЦ «Дентал Комплекс», 2005. – 67 с.
2. Насибуллин Г.Г. Клинико-рентгенологические и морфологические исследования височно-нижнечелюстного сустава при ортопедических вмешательствах и сагиттальных аномалиях прикуса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 1975. – 27 с.
3. Рабухина, Н.А. Рентгенодиагностика в стоматологии / Н.А. Рабухина, А.П. Аржанцев. – М.: ООО МИА, 2003. – 452 с.
4. Сергеева, Т.А. Диагностика и лечение дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 23 с.
5. Морфологические изменения в околозубных тканях при ортодонтическом лечении: методические рекомендации / сост. Ю.С. Халова, М.А. Данилова, П.В. Ишмурзин; ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. – Пермь, 2009. – 22 с.
6. http://www.stomport.ru/articlepro_show_id_208 (дата обращения: 01.06.2011).

Рецензенты:

Аверьянов С.В., д.м.н., доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Уфа;

Еловицова А.Н., д.м.н., доцент, врач-ортодонт МУЗ ГСП №2, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 05.07.2011.

УДК 618.11-08

ДОГЕСТАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Калинкина О.Б.

ГОУ ВПО «СамГМУ Минздравоуразвития России», Самара, e-mail: Maiorof@mail.ru

Проведена оценка течения беременности у 55 женщин с бесплодием эндокринного генеза, обусловленным синдромом поликистозных яичников в анамнезе. Оценены результаты пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии у 46 пациенток с синдромом поликистозных яичников на этапе догестационной подготовки как критерий эффективности терапии. Выявлено, что степень длительности сохранения сосудистой дисфункции коррелировала с длительностью времени, прошедшего с момента менархе.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, дисфункция эндотелия

PRE-CONCEPTIONAL CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Kalinkina O.B.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: Maiorof@mail.ru

The assessment of gestational complications development in 55 women with polycystic ovary syndrome and history of infertility has been done. The results of reactive hyperemia of brachial artery test performed in 46 women with PCOS at the stage of pre-conceptional preparation were considered as a criteria of effectiveness of the outgoing treatment. The correlation between duration of the retention of endothelial dysfunction and time passed from menarche has been revealed.

Keywords: polycystic ovary syndrome, endothelial dysfunction

Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс эндотелиальных факторов, регулирующих процессы гемостаза, пролиферации и сосудистый тонус [1]. При синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) доказано наличие дислипидемии, повышения коэффициента атерогенности, наличие инсулино-резистентности [4]. Данные факторы обладают повреждающим действием на эндотелий сосудов, вызывая его дисфункцию. Доказана роль дисфункции эндотелия в патогенезе осложнений гестации [2, 5, 6, 7].

Цель исследования – оценить эффективность догестационной коррекции, направленной на коррекцию дисфункции эндотелия, у пациенток с СПКЯ для снижения осложнений беременности.

Объектом нашего исследования послужили 46 женщин в возрасте 23–35 лет с СПКЯ и бесплодием на этапе догестационной подготовки (1 группа). Для изучения эндотелиозависимой дилатации сосудов всем пациенткам была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой артерии. В качестве контроля оценивались результаты пробы с реактивной гиперемией у 30 здоровых женщин в возрасте 23–35 лет.

Нами проведен также анализ течения беременности у 55 женщин в репродуктивном возрасте (23–35 лет) с СПКЯ после хирургической стимуляции овуляции (2-я группа).

Определение необходимого числа объектов наблюдений мы осуществляли с заданной вероятностью $P = 0,95$ и допустимой ошибкой $= 0,05$. Сопоставление значимости

данных с использованием критериев Фишера – Снедекора и Стьюдента [3].

Ретроспективный анализ исходов беременностей у 55 женщин 2-й группы показал, что у них в большем количестве встречаются осложнения беременности и родов. Гестоз развился у всех 55 пациенток, преждевременные роды произошли у 7, самопроизвольным выкидышем закончилось 11 беременностей.

При оценке результатов пробы с реактивной гиперемией у контрольной группы нами была выявлена следующая динамика диаметра плечевой артерии: через 1 минуту – вазодилатация (увеличение диаметра сосуда), через 3–5 минут – возвращение к исходному диаметру, что свидетельствует о нормальном выбросе эндотелием сосудистых релаксирующих факторов. У женщин 1 группы с СПКЯ отмечалось уменьшение диаметра плечевой артерии через 1 минуту после проведения пробы, затем на 3–5-й минуте происходило увеличение диаметра артерии (вазодилатация) и возвращение к исходному диаметру сосуда на 7–8–10-й минуте. Причем степень длительности сохранения сосудистой дисфункции коррелировала с длительностью времени, прошедшего с момента менархе.

Нами была проведена догестационная подготовка пациенток с учетом выявленных метаболических нарушений, дислипидемии, изменения гормонального баланса. Терапия проводилась в течение 3–6 месяцев. Нами выявлено, что у 18 пациенток 1-й группы уже через 3 месяца отмечалась

нормализация показателей гормонального статуса, липидного спектра крови, метаболических показателей. Результаты пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии не отличались от результатов пробы у здоровых женщин. У этих пациенток с момента менархе (реализация клинических проявлений СПКЯ) прошло не более 10 лет.

У 28 женщин 1-й группы через 6 месяцев показатели гормонального статуса, липидного спектра крови, толерантность к глюкозе, результаты пробы с реактивной гиперемией не отличались от контрольных.

Следующим этапом лечения проводилась стимуляция овуляции. Беременность наступила у 35 пациенток 1-й группы. Ретроспективный анализ исходов беременности у этих пациенток показал, что гестоз развился у 15 (42,8%) пациенток, преждевременные роды произошли у 3 (8,6%) пациенток, а самопроизвольным выкидышем закончилось 5 (14,2%) беременностей. Характер осложнений гестации у женщин с синдромом поликистозных яичников после хирургической стимуляции овуляции и после комплексной догестационной подготовки представлен в таблице.

Характер осложнений гестации у женщин с СПКЯ после хирургической стимуляции овуляции и после комплексной догестационной подготовки

| Осложнения гестации | Группа женщин с СПКЯ после комплексной догестационной подготовки ($n = 35$) | Группа женщин с СПКЯ после хирургической стимуляции овуляции ($n = 55$) |
|--------------------------|---|---|
| Гестоз | 15 | 55* |
| Преждевременные роды | 3 | 7* |
| Самопроизвольный выкидыш | 5 | 11* |

Примечание. * – различия между показателями значимы при заданном уровне ($p = 0,05$).

Таким образом, проведенное нами исследование показало что при отсутствии комплексной догестационной подготовки количество осложнений беременности значительно превышает таковые после ее проведения. Проба с реактивной гиперемией плечевой артерии, позволяющая выявить наличие эндотелиозависимых дилагирующих факторов, является простым диагностическим тестом, который может быть рекомендован для контроля эффективности догестационной подготовки пациенток с СПКЯ.

Список литературы

1. Банин В.В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: тезисы международного симпозиума. (СПб. 1994 г.). – СПб., 1994. – С. 10–17.
2. Гушин И.В. Гомеостаз при гестозе и способы коррекции его изменений: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 25 с.
3. Углов Б.А. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова. – Самара, 1994. – 70 с.
4. Чернуха Г.Е. Особенности липидного спектра крови у больных с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. – 2003. – №1. – С. 34–39.
5. Ackerman M., Evans N., Ecklund M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support // Crit. Care Nurs Clin. of North Am. – 1994. – Vol. 6. – P. 321–340.
6. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia / B. Adam, E. Malatyalioglu, M. Alvur et al. // Matern. – Fetal. Invest. – 1998. – Vol. 8, №2. – P. 85–88.
7. Bernstein I.M., Meger M.C., Osol G. et Ward K. Intolerance to volume expansion: A theorized mechanism for the development of reeclampsia // Obst. Gynec. – 1998. – Vol. 92, №2. – P. 306–308.

Рецензенты:

Линева О.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ «Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., врач ММУ ГКБ №3, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК 612.17+612.8+612.2

**РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТУДЕНТОВ
С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ К УЧЕБНОЙ НАГРУЗКЕ****Кашина Ю.В.**

*ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Краснодар,
e-mail: yulia-kashina@yandex.ru.*

У 89 студентов с разным уровнем личностной тревожности определяли регуляторно-адаптивные возможности путем проведения пробы сердечно-дыхательного синхронизма в начале и в конце учебного года. Установлено, что под действием учебной нагрузки регуляторно-адаптивные возможности студентов снижаются тем сильнее, чем выше уровень тревожности. На это указывало уменьшение индекса регуляторно-адаптивного статуса за счет снижения диапазона сердечно-дыхательного синхронизма и увеличения длительности регуляторно-адаптивного статуса.

Ключевые слова: сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивные возможности, уровень личностной тревожности

**THE REGULATORY-ADAPTIVE ABILITIES OF THE STUDENTS
WITH THE DIFFERENT LEVELS OF ANXIETY WITH THE STUDY PROCESS****Kashina Y.V.**

Kuban State Medical University, Russia, e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

In the 89 students with the different levels of personal anxiety there were determined the regulatory-adaptive abilities vi the performance of the probe of the cardiorespiratory synchronism in the beginning and at the end of the school year. It was determined, that at the effect of the study process the regulatory-adaptive abilities of the students are decreasing the more, the bigger is the anxiety level. This was pointed at by the decrease of the level of regulatory-adaptive status by the decrease of cardiorespiratory synchronism span and the increase of the regulatory-adaptive status duration.

Keywords: cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive abilities, the level of personal anxiety

В последние годы все большую тревогу вызывает здоровье студентов. Поэтому актуальным является приведение образовательного процесса в соответствие с психофизиологическими возможностями студентов. Для решения этой задачи необходимо знание особенностей адаптации студентов к учебным нагрузкам [1, 5].

В этом плане интерес представляет определение личностной тревожности студентов [1] и их регуляторно-адаптивных возможностей. Последнее осуществимо по индексу регуляторно-адаптивного статуса, определяемого по параметрам пробы сердечно-дыхательного синхронизма [2].

Целью работы явилось изучение влияния учебной годичной нагрузки на регуляторно-адаптивные возможности студентов с разными уровнями тревожности.

Материал и методы исследования

Было обследовано 89 здоровых студентов, юношей и девушек, второго курса. У испытуемых на приборе «ВНС-Микро» посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [4] автоматически осуществляли регистрацию дыхания и электрокардиограммы, проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма с последующим расчетом параметров сердечно-дыхательного синхронизма: диапазона синхронизации, длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона и индекса регуляторно-адаптивного статуса [2, 3]. Уровень личностной тревожности определяли по шкале само-

оценки Ч.Д. Спилбергера, адаптированной Ю.Л. Ханиным [6]. Наблюдения выполняли у одних и тех же студентов в начале и в конце учебного года. Полученные данные обрабатывали статистическими методами прямых и непрямых разностей.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

По уровню личностной тревожности в начале учебного года 89 наблюдаемых студентов были разбиты на три группы. Первую группу – 7 человек – составили лица с низким уровнем личностной тревожности (менее 30 баллов). Вторая группа – 40 студентов – имели умеренный уровень личностной тревожности (31–45 баллов). Третья группа состояла из лиц – 42 человека с высоким уровнем личностной тревожности (более 45 баллов).

В начале учебного года у студентов первой группы диапазон сердечно-дыхательного синхронизма, индекс регуляторно-адаптивного статуса были наибольшими, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона наименьшей (табл. 1, 2, 3).

У студентов второй группы диапазон и индекс регуляторно-адаптивного статуса были меньше таковых параметров у студентов первой группы на 32,4 и 54,0% соответственно. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона была больше на 47,1%.

У студентов третьей группы диапазон сердечно-дыхательного синхронизма, индекс регуляторно-адаптивного статуса были наименьшими, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона наибольшей (см. табл. 1, 2, 3).

Диапазон и индекс были соответственно меньше диапазона и индекса у студентов первой группы на 47,1 и 72,8%, а длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона была больше на 94,3%.

Таблица 1

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с низким уровнем тревожности в начале и в конце учебного года

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Статистические показатели | Начало года <i>n</i> = 7 | Конец года <i>n</i> = 7 |
|---|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 90,3 ± 1,4 | 85,7 ± 1,3 > 0,05 |
| Исходная частота дыхания в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 20,7 ± 0,6 | 20,3 ± 0,5 > 0,05 |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 91,4 ± 2,0 | 88,1 ± 0,9 > 0,05 |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 111,8 ± 1,9 | 106,0 ± 1,0 < 0,01 |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 20,4 ± 0,3 | 17,9 ± 0,3 < 0,001 |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $M \pm m$ <i>P</i> | 8,7 ± 0,2 | 9,6 ± 0,2 < 0,001 |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | | 234,5 ± 0,2 | 186,5 ± 0,2 < 0,001 |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | | Высокие | Высокие |

Таблица 2

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с умеренным уровнем тревожности в начале и в конце учебного года

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Статистические показатели | Начало года <i>n</i> = 40 | Конец года <i>n</i> = 30 |
|---|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 84,3 ± 0,3 | 82,5 ± 0,4 < 0,001 |
| Исходная частота дыхания в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 20,0 ± 0,6 | 21,0 ± 0,2 > 0,05 |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 85,9 ± 0,3 | 84,0 ± 0,5 < 0,01 |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 99,6 ± 0,4 | 93,9 ± 0,5 < 0,001 |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 13,8 ± 0,1 | 9,9 ± 0,1 < 0,001 |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $M \pm m$ <i>P</i> | 12,8 ± 0,1 | 17,6 ± 0,2 < 0,001 |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | | 107,8 ± 0,1 | 56,3 ± 0,2 < 0,001 |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | | Высокие | Хорошие |

Из полученных данных следует, что при возрастании тревожности регуляторно-адаптивные возможности уменьшаются. Тем не менее у основной массы студентов в начале года регуляторно-адаптивные возможности по значениям индекса регуляторно-адаптивного статуса расценивались как «Высокие» и «Хорошие».

В конце учебного года количество студентов с умеренным уровнем тревожности умень-

шалось на 10 человек и на столько же студентов увеличивалась группа лиц с высоким уровнем тревожности. Количество студентов с низким уровнем тревожности не менялось.

В конце учебного года у студентов первой группы с низким уровнем тревожности диапазон и индекс регуляторно-адаптивного статуса были меньше таковых параметров в начале года на 12,7 и 20,5% соответственно. Длительность развития синхронизации

Таблица 3

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у студентов с высоким уровнем тревожности в начале и в конце учебного года

| Параметры сердечно-дыхательного синхронизма | Статистические показатели | Начало года <i>n</i> = 42 | Конец года <i>n</i> = 52 |
|---|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 82,8 ± 0,3 | 81,1 ± 0,2 < 0,01 |
| Исходная частота дыхания в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 19,5 ± 0,1 | 20,2 ± 0,1 < 0,001 |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 82,8 ± 0,3 | 82,6 ± 0,2 > 0,05 |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 93,6 ± 0,3 | 89,6 ± 0,2 < 0,001 |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | $M \pm m$ <i>P</i> | 10,8 ± 0,1 | 7,0 ± 0,1 < 0,001 |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | $M \pm m$ <i>P</i> | 16,9 ± 0,2 | 24,5 ± 0,2 < 0,001 |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | | 63,9 ± 0,1 | 44,6 ± 0,1 < 0,001 |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | | Хорошие | Удовлетворительные |

на минимальной границе диапазона была больше на 10,3%. Регуляторно-адаптивные возможности оставались «высокими».

У студентов второй группы с умеренным уровнем тревожности диапазон синхронизации уменьшился на 28,3%, а индекс регуляторно-адаптивного статуса – на 37,5%. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона увеличилась на 37,5%. Регуляторно-адаптивные возможности уменьшались и с «высоких» становились «хорошими».

У студентов третьей группы с высоким уровнем тревожности диапазон синхронизации уменьшился на 35,2%, а индекс регуляторно-адаптивного статуса – на 55,4%. Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона увеличилась на 45,0%. Регуляторно-адаптивные возможности уменьшались и с «хороших» переходили в «удовлетворительные».

Выводы

1. Учебная нагрузка приводит к повышению уровня личностной тревожности.
2. Чем более высок уровень тревожности у студентов, тем меньше их регуляторно-адаптивные возможности.
3. У студентов с более высоким уровнем тревожности учебная нагрузка вызывает большее понижение регуляторно-адаптивных возможностей.

Список литературы

1. Буловская Л.К. Адаптация студентов и школьников к учебным нагрузкам // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 1 – С. 38–38.
2. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010. – 243 с.
3. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич, Е.Г. Потягайло, А.Г. Похотько // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т.34, № 3. – С. 68–77.
4. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека: патент № 86860 от 20 сентября 2009 года / В.М. Покровский, В.В. Пономарев, В.В. Артюшков, Е.В. Фомина, С.Ф. Гриценко, С.В. Полищук.
5. Спицин А.П. Особенности адаптации студентов младших курсов медицинского вуза к учебной деятельности // Гигиена и санитария. – 2002. – №1. – С. 47–49.
6. Ханин Ю.Д. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Р. Спилбергера. – Л., 1976. – 43 с.

Рецензенты:

Бердическая Е.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиологии ФГОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма» Министерства спорта, туризма и молодежной политики РФ, г. Краснодар;

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 09.06.2011.

УДК 616.24+616.152+616.12-009

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕМИИ НА СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И КОМОРБИДНОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Киняйкин М.Ф.

ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток,
e-mail: 589014@bk.ru

У 77 больных ХОБЛ обследована сила мускулатуры верхних конечностей с помощью динамометра и оценено расстояние, пройденное в пробе с 6-минутной ходьбой в зависимости от наличия гипоксемии и сопутствующей кардиальной патологии. Выявлено, что у больных с гипоксемией дисфункция скелетной мускулатуры выраженнее, чем у больных без гипоксемии. В группе с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипоксемией эти изменения наиболее значимы.

Ключевые слова: гипоксемия, дисфункция скелетной мускулатуры, ХОБЛ

THE ROLE OF HYPOXEMIA IN THE CONDITION OF THE SKELETAL MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBID CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Kiniaikin M.F.

GOU VPO «Vladivostok State Medical University», Vladivostok, e-mail: 589014@bk.ru

Correlation between the upper limbs skeletal muscles strength, the distance in the 6 min walking test and hypoxemia with comorbid cardiovascular pathology has been estimated in 77 COPD patients. The disfunction of the skeletal muscles strength was higher at COPD patients with hypoxemia in comparison with COPD patients without hypoxemia. The most expressed changes of the above indices have been noticed in COPD patients with accompanying cardiovascular pathology and hypoxemia.

Keywords: hypoxemia, disfunction of the skeletal muscles strength, chronic obstructive pulmonary disease

Дисфункция скелетной мускулатуры (ДСМ) у больных ХОБЛ имеет важное медицинское и социальное значение. ДСМ является причиной низкой толерантности больных к физическим нагрузкам и низкой повседневной активности, снижения качества жизни и выживаемости.

ДСМ характеризуется функциональными (снижение силы и выносливости мышц) и анатомическими (атрофия, нарушение соотношения миофибрилл) изменениями [3]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ДСМ, пока изучены недостаточно. Высказываются предположения о ведущей роли гипоксемии и системного воспаления в формировании ДСМ [3]. О значении гипоксемии в генезе ДСМ свидетельствуют результаты работ, показавших тесную взаимосвязь между уровнем PaO_2 и ингибцией синтеза протеинов в скелетных мышцах [6]. На участие системного воспаления в патогенезе ДСМ у больных ХОБЛ указывают исследования, выявившие взаимосвязь между степенью атрофии скелетной мускулатуры и уровнем маркеров воспаления (интерлейкинами-1, 6, фактором некроза опухолей) [5].

В настоящее время показано что сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ встречаются в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции населения. Это объяс-

няется едиными патогенетическими механизмами развития легочной и сердечной патологии. Доказано, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [1]. Большое значение в патогенезе, в частности, в развитии системного воспаления при ХОБЛ отводится гипоксемии [2].

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о единых патогенетических механизмах развития ДСМ и сердечно-сосудистых поражений при ХОБЛ – системного воспаления и предположить наличие у этих больных определенной взаимосвязи между уровнем гипоксемии, степенью ДСМ и наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования: изучить дисфункцию скелетной мускулатуры у больных ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с ИБС и ГБ в зависимости от наличия гипоксемии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 77 больных ХОБЛ в период обострения при поступлении в стационар в возрасте от 42 до 78 лет. Средний возраст обследуемых составил $63,13 \pm 3,1$ лет. Из них женщин было 2, мужчин – 75 человек. Все больные курили. Индекс курящего человека составил – $269,4 \pm 21,2$, пачко-лет – $43,314 \pm 2,6$. Клинические критерии включения больных в исследование: возраст старше 40 лет; стаж курения

более 10 пачек-лет; наличие постдилатационных параметров показателей функции внешнего дыхания: $ОФВ_1/ФЖЕЛ \leq 0,7$, $ОФВ_1 < 80\%$ от должных значений. У 35 пациентов имела сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 19 человек только ИБС, у 16 – ИБС в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) II ст. ИБС проявлялась у 22 больных в виде стенокардии напряжения II–III функционального класса по Канадской классификации, у 3 – в виде нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий, постоянная форма). У 18 больных имелись призна-

ки хронической сердечной недостаточности (ХСН) II ФК по Нью-Йоркской классификации.

Все пациенты были разбиты на четыре группы: 1-я группа (22 чел.) – больные ХОБЛ без гипоксемии; 2-я группа (20 чел.) – больные ХОБЛ с гипоксемией; 3-я группа (19 чел.) – больные ХОБЛ с сопутствующей ИБС и ГБ без гипоксемии; 4-я группа (16 чел.) – больные ХОБЛ с ИБС и ГБ с гипоксемией. Распределение больных в обследуемых группах по стадиям ХОБЛ с указанием средней величины показателя $ОФВ_1$ представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в обследуемых группах

| Группы | II стадия | III стадия | IV стадия | Средний показатель $ОФВ_1$ (% к должным) |
|---|-----------|------------|-----------|--|
| 1-я группа. ХОБЛ без гипоксемии ($n = 22$) | 7 (31,9%) | 15 (68,1%) | | $40,65 \pm 4,87$ |
| 2-я группа. ХОБЛ с гипоксемией ($n = 20$) | | 10 (50%) | 10 (50%) | $39,55 \pm 3,55$ |
| 3-я группа. ХОБЛ+ИБС и ГБ без гипоксемии ($n = 19$) | 7 (36,8%) | 12 (63,2%) | | $39,27 \pm 2,49$ |
| 4-я группа. ХОБЛ+ИБС и ГБ с гипоксемией ($n = 16$) | | 11 (68,7%) | 5 (31,3%) | $35,28 \pm 2,45$ |

Помимо общеклинического обследования при поступлении, больным определяли парциальное напряжение газов артериальной крови (PaO_2 , $PaCO_2$) с помощью аппарата «Blood Easy Gas» (США), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) с помощью пульсоксиметра «Nonin oxуx» (США). Критерием наличия гипоксемии считали снижение PaO_2 ниже 80 мм рт. ст., SaO_2 ниже 95%. Мышечную силу верхних конечностей измеряли в daN (единица мышечной силы) с помощью кистевого динамометра ДК-50 на правой и левой руке. Традиционно считается, что главной причиной нарушения толерантности к физическим нагрузкам при ХОБЛ является развитие одышки, однако в ряде случаев больные ХОБЛ прекращают выполнение нагрузок вследствие развития утомления мышц ног, в основе чего лежит ДСМ [7]. В связи с чем в качестве одного из показателей ДСМ проводился тест с 6-минутной ходьбой согласно стандартному протоколу. Дистанцию, пройденную в течение 6 минут (6 minute walking distance – 6MWD), измеряли в метрах и сравнивали с должным показателем. Контрольную группу составили 15 некурящих мужчин соответствующего возраста.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 7.0 с использованием непараметрических и параметрических критериев. Подсчитывались средние величины и стандартные отклонения. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У больных ХОБЛ во всех обследуемых группах отмечено достоверное снижение мышечной силы мускулатуры верхних конечностей в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

У больных ХОБЛ во всех обследуемых группах отмечено достоверное снижение мышечной силы мускулатуры верхних конечностей в сравнении с контрольной группой (табл. 2). Причем, в группах с явлениями гипоксемии отмечалось более выраженное

снижение данных показателей по сравнению с пациентами без гипоксемии. Во 2-й группе (ХОБЛ с гипоксемией) мышечная сила была достоверно ниже и на правой, и на левой руке по сравнению с 1-й группой (ХОБЛ без гипоксемии). В группе больных ХОБЛ с сопутствующей кардиальной патологией с гипоксемией мышечная сила была также достоверно ниже на правой руке по сравнению с группой ХОБЛ + ИБС и ГБ без гипоксемии.

У больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией как с явлениями гипоксемии (4 группа), так и без гипоксемии (3 группа) отмечалось достоверное снижение мышечной силы мускулатуры обеих верхних конечностей по сравнению с группой ХОБЛ без сопутствующей ИБС и ГБ без гипоксемии (1 группа) и достоверно не отличалась от группы ХОБЛ без коморбидной сердечно-сосудистой патологии, но с явлениями гипоксемии (2 группа).

В пробе с 6-минутной ходьбой во всех группах больные прошли значительно меньшую дистанцию, чем должны по расчетам. Причем, в группах с гипоксемией это расстояние было меньше, чем у больных без гипоксемии, однако достоверных значений эта разница достигла в группах с кардиальной патологией. Больные ХОБЛ с наличием кардиальной патологии проходили меньшее расстояние, чем без патологии сердечно-сосудистой системы в группах как с наличием гипоксемии, так и без нее, но достоверные отличия выявлены при сравнении значений в группах с гипоксемией (2 и 4 группы). Наименьшую дистанцию прошли пациенты ХОБЛ с патологией сердечно-сосудистой системы и с явлениями гипоксемии (4 группа). В этой же группе отмечены самые низкие показатели мышечной силы

мускулатуры верхних конечностей и значения SaO₂ и PaO₂. Это свидетельствовало о важной роли гипоксемии и наличия сопут-

ствующей сердечно-сосудистой патологии в снижении функциональных показателей у больных ХОБЛ.

Таблица 2

Результаты измерения силы мускулатуры верхних конечностей и теста с 6-минутной ходьбой в обследуемых группах ХОБЛ

| Группы | Динамометрия daN | | 6 MWD (метры) | | Инструментальные показатели | |
|--|--|---|---------------|---|---|---|
| | правая рука | левая рука | долж. | факт. | SaO ₂ | PaO ₂ |
| 1 гр. ХОБЛ без гипоксемии (n – 22) | 34,68 ± 2,09 °p < 0,05 | 32,72 ± 1,78 °p < 0,05 | 553,2 ± 10,2 | 392,7 ± 21,4 °p < 0,01 *p < 0,01 | 96,8 ± 0,15 | 79,2 ± 2,21 |
| 2 гр. ХОБЛ с гипоксемией (n – 20) | 24,46 ± 2,79 °p < 0,01 ¹p < 0,05 | 24,73 ± 2,43 °p < 0,01 ¹p < 0,05 | 563,2 ± 17,4 | 371,9 ± 22,3 °p < 0,01 *p < 0,01 | 92,3 ± 0,50 °p < 0,001 ¹p < 0,001 | 65,8 ± 2,67 °p < 0,001 ¹p < 0,001 |
| 3 гр. ХОБЛ +ИБС и ГЪ без гипоксемии (n – 19) | 27,81 ± 2,17 °p < 0,01 ²p < 0,05 | 23,37 ± 3,01 °p < 0,01 ²p < 0,05 | 529,1 ± 18,3 | 341,7 ± 19,8 °p < 0,01 *p < 0,01 | 96,7 ± 0,32 | 78,2 ± 2,63 |
| 4 гр. ХОБЛ +ИБС и ГЪ с гипоксемией (n – 16) | 21,01 ± 2,49 °p < 0,001 ³p < 0,01 ♦p < 0,05 | 20,40 ± 3,09 °p < 0,001 ³p < 0,01 | 525,7 ± 17,6 | 288,4 ± 18,2 °p < 0,01 *p < 0,01 ♦p < 0,05 ³p < 0,01 □p < 0,05 | 90,4 ± 1,01 °p < 0,001 ♦p < 0,001 ³p < 0,001 | 56,1 ± 3,76 °p < 0,001 ♦p < 0,001 ³p < 0,001 |
| Контрольная группа (n – 15) | 42,67 ± 3,01 | 40,73 ± 2,31 | 537,9 ± 11,2 | 539,6 ± 10,3 | 97,8 ± 0,51 | 79,8 ± 2,68 |

Примечание: ° – достоверность различий по сравнению с контрольной группой; ¹ – достоверность различий между 1 и 2 группами; ² – достоверность различий между 1 и 3 группами; ³ – достоверность различий между 1 и 4 группами; * – достоверность различий по сравнению с должными величинами; ♦ – достоверность различий между 3 и 4 группами; □ – достоверность между 2 и 4 группами.

Достоверное снижение силы мышц мускулатуры верхних конечностей, уменьшение дистанции в пробе с 6-минутной ходьбой во всех обследуемых группах больных ХОБЛ как с гипоксемией, так и без нее, как с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, так и без нее свидетельствует, что ХОБЛ является непосредственной причиной развития ДСМ. Более короткая дистанция в пробе 6 MWD, более низкие показатели динамометрии при измерении силы мышц мускулатуры верхних конечностей в группах больных ХОБЛ с наличием гипоксемии по сравнению с пациентами с нормальными показателями SaO₂ и PaO₂ указывает на важную патогенетическую роль гипоксемии в формировании развития миопатии у больных ХОБЛ. При сравнении двух групп больных ХОБЛ с нормальными показателями сатурации и парциального напряжения кислорода артериальной крови выявлено достоверное снижение силы мышц верхних конечностей в группе больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС и ГЪ по сравнению с больными ХОБЛ без коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Это свидетельствует о том, что сопутствующие заболевания сердца и сосудов вносят

определенный вклад в формирование миопатии скелетной мускулатуры у больных ХОБЛ или имеют общие патофизиологические механизмы развития. Наиболее низкие цифры мышечной силы мускулатуры верхних конечностей, наиболее короткая пройденная дистанция в пробе с 6-минутной ходьбой в группе больных ХОБЛ с патологией сердечно-сосудистой системы и с явлениями гипоксемии свидетельствуют о взаимоусилении отрицательного влияния этих факторов на состояние скелетной мускулатуры больных ХОБЛ. Причем, у этих больных по сравнению с другими группами были достоверно наименьшие показатели SaO₂ и PaO₂. Таким образом, у больных ХОБЛ выявлена определенная взаимосвязь между развитием дисфункции скелетной мускулатуры, наличием гипоксемии и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Чем выраженнее гипоксемия, тем значительнее ДСМ, особенно у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. Возможно гипоксемия, активируя процессы системного воспаления, приводит к развитию миопатии скелетной мускулатуры и поражению сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Имеется взаимосвязь между наличием гипоксемии и развитием дисфункции скелетной мускулатуры и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

2. Гипоксемия играет важную роль в развитии дисфункции скелетной мускулатуры. Чем выраженнее гипоксемия, тем значительнее дисфункция скелетной мускулатуры, особенно в группе с сопутствующей кардиальной патологией.

3. Своевременное назначение длительной кислородной терапии имеет большое значение в устранении гипоксемии и предотвращении развития дисфункции скелетной мускулатуры.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное воспаление // Хроническая обструктивная болезнь легких: под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. С. – 131–149.

2. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / М.Ф. Кивяйкин, Г.И. Суханова, Н.Н. Беседнова, Т.А. Кузнецова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 6–8.

3. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study / N.R. Anthonisen, J.E. Connett, P.L. Enright, J. Manfreda // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 333–339.

4. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G.N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 347–360.

5. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease / M. Di Francia, D. Barbier, J.L. Mege, J. Orehek // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 1453–1455.

6. Jagoe R.T., Engelen M.P. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. Suppl. – 2003. – Vol. 46. – P. 52–63.

7. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation / K.J. Killian, P. Leblanc, D.H. Martin et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1992. – Vol. 146. – P. 935–940.

8. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W.Q. Gan, S.F. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin. – Thorax 2004. – №59. – P. 574–580.

9. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1514–1519.

10. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1952–1959.

Рецензенты:

Беседнова Н.Н., д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории иммунологии ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН, г. Владивосток;

Кику П.Ф., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения РАМН – Владивостокский филиал учреждения РАМН «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 616.831 – 002.6: 616.831 – 005.1: 616.8 – 091.8: 616 – 036.88

РАННИЙ МАНИФЕСТНЫЙ НЕЙРОСИФИЛИС КАК ПРИЧИНА СМЕРТИ

¹Комкина Н.Г., ²Назаренко Н.В., ³Прохожев А.Ю., ³Метальникова О.П.,
⁴Назаренко Т.В.

¹ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул,
e-mail: komkina_ng@mail.ru;

²ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
Росмедтехнологий», Новосибирск;

³ГУЗ «Алтайская краевая клиническая больница», Барнаул;

⁴КГУЗ «Диагностический центр Алтайского края», Барнаул

Одной из самых тяжелых форм проявлений острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является церебральный инсульт. Выделено пять основных этиопатогенетических групп геморрагических цереброваскулярных заболеваний, среди которых церебральный васкулит артерий крупного и среднего калибра сифилитического происхождения занимает скромное место. В статье приводится анализ клинического случая раннего менинговаскулярного сифилиса, явившегося причиной смерти больной. Описывается патогистологическая картина поражения центральной нервной системы, подтверждающая сифилитическую этиологию заболевания. Несвоевременное определение этиологического фактора ОНМК обусловлено за-поздалым исследованием спинномозговой жидкости с постановкой серологических реакций на сифилис.

Ключевые слова: церебральный инсульт, нейросифилис, менинговаскулярный сифилис, патогистология

EARLY DEMONSTRATIVE NEUROSYPHILIS AS A CAUSE OF DEATH

¹Komkina N.G., ²Nazarenko N.V., ³Prohozhev A.J., ³Metalnikova O.P., ⁴Nazarenko T.V.

¹The Altay state medical university, Barnaul, e-mail: komkina_ng@mail.ru;

²Scientific research institute of traumatology and orthopedy of Rosmedtehnology, neurosurgery
clinic, Novosibirsk;

³The Altay regional hospital, Barnaul;

⁴The Diagnostic centre of Altay territory, Barnaul

One of the most serious forms of exhibitings of acute disturbance of a cerebral circulation is the cerebral stroke. It is evolved five basic etiological and pathogenetic bunches of hemorrhagic cerebrovascular diseases among which the cerebral vasculitis of arteries of large and centrecalibre of syphilitic parentage takes a modest place. In article the analysis of a clinical case of early meningovascular syphilis, at the bottom of death of the patient is resulted. The pattern of a lesion of the central excitatory system, confirming a syphilitic aetiology of disease is described pathohistology. Untimely definition of etiological factor of acute disturbance of a cerebral circulation is caused by overdue research of a neurolymph with statement of serological tests on a syphilis.

Keywords: cerebral stroke, neurosyphilis, meningovascular syphilis, pathohistology

В течение последних десятилетий сосудистая патология головного мозга приобретает все большую значимость и является одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем из-за широкой распространенности, высокой летальности и инвалидизации.

Одной из самых тяжелых форм проявлений острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является церебральный инсульт. По механизму развития инсульты разделяют на ишемические и геморрагические. В структуре инсульта в мире кровоизлияние в мозг составляет от 10 до 20 случаев на 100 000 населения в год [5]. В России частота геморрагического инсульта составляет 57 на 100 тысяч жителей в год [7], причем в последние годы отмечается увеличение удельного веса геморрагического инсульта в общей структуре ОНМК, на долю которого приходится около 20% всех видов инсульта. Выделено пять основных этиопатогенетических групп геморрагических церебро-

васкулярных заболеваний, среди которых церебральный васкулит артерий крупного и среднего калибра сифилитического происхождения занимает скромное место.

В настоящее время уже не вызывает сомнения, что инфицирование центральной нервной системы (ЦНС) при сифилисе происходит в течение нескольких недель или месяцев после заражения. [8]. Поражение ЦНС при этом связано с проникновением бледной трепонемы в оболочки и вещество головного и спинного мозга. Изначально она попадает сюда по периневральным щелям спинномозговых корешков из регионарных лимфатических узлов. Гематогенным путем бледная трепонема проникает в спинномозговую жидкость при уже имеющемся повреждении гематоэнцефалического барьера. Наряду с оболочками в воспалительный процесс вовлекаются и сосуды нервной системы. К настоящему времени доказано, что токсины бледной трепонемы являются вазотропными ядами, способны-

ми поражать артериальные и венозные сосуды разного калибра. Поражение сосудов головного мозга при менинговаскулярном сифилисе (МВС) является одной из причин инсульта [2, 3, 9, 10].

Широкое использование антибиотиков, неблагоприятные экологические и социальные условия, снижение иммунитета, рост алкоголизма, наркомании привели к тому, что нейросифилис в течение последних десятилетий приобрел ряд особенностей, изменилась его клиническая картина, произошло структурное перераспределение клинических форм [1, 4]. При этом наряду с асимптомными формами все чаще стал регистрироваться менинговаскулярный нейросифилис [6], в том числе с выраженными клиническими проявлениями и тяжелым течением.

Приведем клинический случай из нашей практики.

В отделение нейрохирургии 31.05.10 г. из центральной районной больницы (ЦРБ) по экстренным показаниям была госпитализирована больная С. 39 лет с диагнозом: ОНМК по геморрагическому типу от 23.05.10, паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние, левосторонний выраженный гемипарез до плегии в ноге на фоне гипертонической болезни.

Из анамнеза установлено, что заболевание началось остро с появления интенсивной головной боли и потери сознания. Машиной скорой помощи 23.05.10 г. больная была доставлена в терапевтическое отделение ЦРБ, где проводился курс консервативной гемостатической терапии. После консультации с нейрохирургом регионального сосудистого центра была переведена в краевую клиническую больницу 31.05.10 г.

При поступлении общее состояние больной тяжелое, анамнез по поводу наличия фоновых заболеваний собрать не удалось.

При осмотре кожные покровы свободны от высыпаний. Дыхание самостоятельное, везикулярное, выслушивается с обеих сторон, хрипов нет, частота дыхания в минуту – 16, SpO₂ – 96%. Гемодинамика: частота сердечных сокращений 106 в минуту, тоны сердца ритмичные, шумов нет, артериальное давление – 160/85 мм рт. столба.

Живот мягкий, не вздут. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус.

Уровень сознания по шкале комы Глазго – 11 баллов. ЧН – зрачки правильной формы, круглые, фотореакции сохранены. Объем движений глазных яблок полный, горизонтальный нистагмозид в крайних отведениях, больше вправо. Болезненность при пальпации суб- и супраорбитальных

точек, больше справа. Легкая сглаженность левой носогубной складки, язык – по средней линии. Объем активных движений в правых конечностях полный, в левых – в руке минимальные движения в кисти, в ноге – плегия. Незначительное повышение мышечного тонуса в левых конечностях. Рефлексы с верхних и нижних конечностей S > D с умеренным расширением зон, вялые брюшные рефлексы слева. Симптом Бабинского слева. Чувствительных расстройств нет. Ригидность мышц шеи 2 п.п., симптом Кернига – 140°. Умеренная болезненность при перкуссии черепа в правой височно-теменной области.

При поступлении больной была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Заключение: внутримозговая гематома правой гемисферы объемом 20 см³, дислокация срединных структур – 4 мм, МСКТ в ангиорежиме данных за сосудистую патологию головного мозга не выявила.

Клинический диагноз: ОНМК по геморрагическому типу (23.05.10) с образованием гематомы правой гемисферы головного мозга, грубый центральный левосторонний гемипарез до плегии в ноге.

В связи с тяжелым состоянием пациентки в день поступления в экстренном порядке ей была проведена пункционная аспирация и дренирование внутримозговой гематомы правой гемисферы головного мозга по жизненным показаниям.

На следующий день после операции были получены положительные серологические анализы крови на сифилис: реакция микропреципитации (РМП) с кардиолипидным антигеном – 4+; иммуноферментный анализ (ИФА) – суммарные антитела 2,170 при ОП_{кр} – 0,277).

С целью исключения специфического поражения нервной системы 07.06.10 г. больной была проведена диагностическая люмбальная пункция: ликворное давление умеренно повышено, ликвор желтоватый, мутный, после центрифугирования – прозрачный; белок 528 мг/л; реакция Панди 2+; цитоз – 16/3, нейтрофилов – 50%, лимфоцитов – 50%. Реакция Ланге 6666655443, РСК с кардиолипидным и трепонемным антигенами – 4+ всех разведениях; РПГА 3+; ИФА (суммарные антитела) – 2,825 при ОП_{кр} 0,253.

При исследовании крови на сифилис в динамике были получены следующие результаты: РСК с кардиолипидным антигеном – отрицательна, с трепонемным антигеном – 2+; РМП – отрицательна, РПГА – 3+; ИФА (суммарные антитела) – 1,671 при ОП_{крит} 0,253.

Анамнестически было установлено, что больная в апреле 2006 года лечилась в стационаре краевого кожно-венерологического диспансера с диагнозом сифилис скрытый ранний и получила полный курс специфической терапии натриевой солью пенициллина. В июне 2008 года ей было проведено дополнительное лечение препаратом бициллин – 5 в связи с серорезистентностью в соответствии с «Методическими указаниями по лечению сифилиса» от 1998 г.

Последний раз больная являлась на прием к дерматовенерологу в декабре 2008 г. При обследовании: РМП 3+; ИФА положительный.

На основании анамнеза, клинических данных, а также данных, полученных при проведении нейровизуализационного и лабораторного обследования, больной был поставлен диагноз: Ранний нейросифилис, инсультообразное течение. ОНМК по геморрагическому типу с образованием внутримозговой гематомы правой гемисферы головного мозга.

В послеоперационном периоде проводилась базисная терапия, включающая препарат цефтриаксон в суточной дозе 2 грамма.

На серии контрольных МСКТ головного мозга в сравнении с исследованием, проведенным сразу после оперативного вмешательства, отмечалась положительная динамика. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы с транскраниальным исследованием были выявлены признаки умеренного ангиоспазма в бассейне СМА справа, ЗМА – с обеих сторон.

Несмотря на проводимую комплексную терапию, в состоянии пациентки наблю-

далась отрицательная динамика, сопровождающаяся развитием полиорганной недостаточности, развилась острая почечная недостаточность.

На девятые сутки пребывания в отделении на фоне крайне тяжелого состояния у больной возникла асистолия, реанимационные мероприятия оказались безуспешны, была констатирована биологическая смерть.

Выписка из протокола вскрытия.

По вскрытию черепа твердая мозговая оболочка умеренно напряжена, серо-перламутровая. Мягкая мозговая оболочка со слабой инъекцией полнокровных сосудов. Борозды и извилины головного мозга умеренно сглажены, уплощены. Сосуды основания мозга, доступные исследованию, тонкие, гладкие, блестящие. В толще правого полушария теменно-височной области очаг размягчения вещества мозга неправильной округлой формы 3,0×2,7 см, содержащий жидкую густую кровь с мелкоочечными «ржавыми» геморрагиями по периферии. Симметрично в левом полушарии мозга расположен очаг размягчения 2,5×2,2 см, где вещество мозга в виде детрита буровато-ржавого цвета. В остальных участках вещество мозга без очаговых изменений.

Патогистологическое исследование головного мозга: распространенные артерииты с выраженным периваскулярным отеком (рис. 1); муфтообразные периваскулярные инфильтраты, представленные преимущественно плазмócитами и лимфоцитами; смешанные фибриновые тромбы в мелких артериолах (рис. 2).

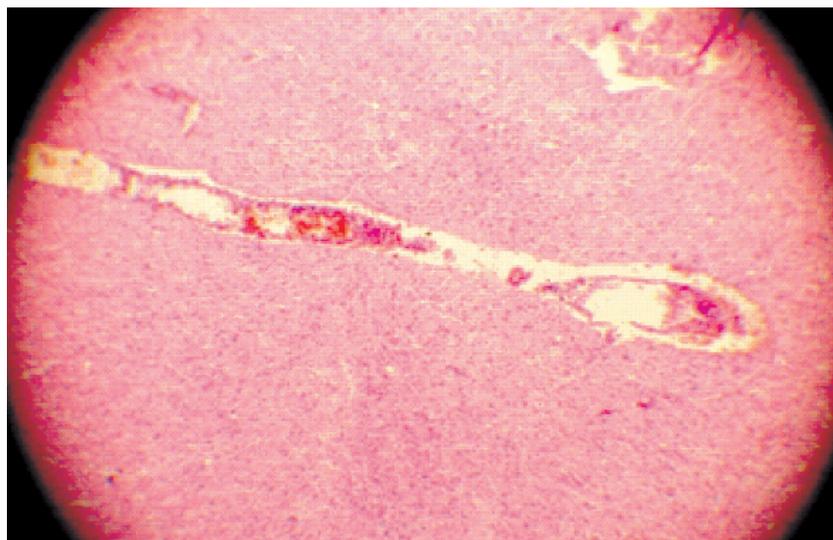


Рис. 1. Гистологический препарат головного мозга. Периваскулярный отек (продольный срез сосуда)

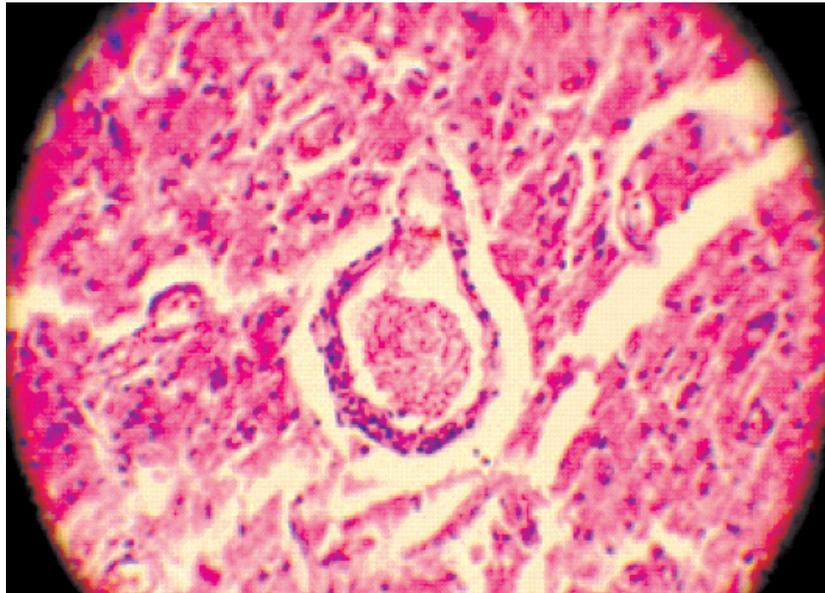


Рис. 2. Гистологический препарат головного мозга. Периваскулярная муфтообразная лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Тромб в просвете сосуда

Продуктивный эндартериит (рис. 3), очаги ишемического повреждения мозга с мелкоочечными гемorragиями, гемосиде-

рофагами, кариопикнозом, кариолизисом, образованием «гематоксилиновых» шаров, слабой глиальной реакцией по периферии.

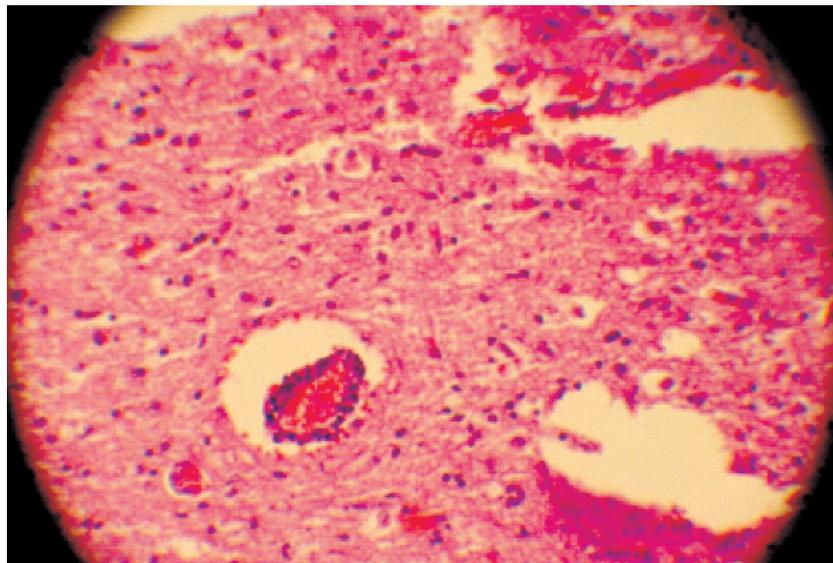


Рис. 3. Гистологический препарат головного мозга. Продуктивный эндартериит

Патологоанатомический эпикриз: имеющиеся клинико-лабораторные и морфологические данные (положительные серологические реакции сыворотки крови и ликвора на сифилис, продуктивные васкулиты сосудов головного мозга с муфтообразными инфильтратами из плазмоцитов и лимфоцитов с тромбозами) позволяют определить в качестве основной патологии у больной церебральный сифилитический артериит,

течение которого осложнилось образованием симметричных ишемических очагов в глубоких отделах полушарий головного мозга. В дальнейшем произошло образование гематомы в очаге ишемического размягчения справа. Морфологические критерии позволяют оценить давность ишемических инфарктов головного мозга – 15–20 суток.

31 мая была выполнена пункционная аспирация и дренирование гематомы. Затем

возник отек, набухание головного мозга с развитием дислокационного синдрома, который и послужил непосредственной причиной смерти.

Таким образом, смерть больной наступила вследствие острого специфического процесса в головном мозге, не совместимого с жизнью.

Особенностью данного клинического наблюдения является несвоевременное определение этиологического фактора ОНМК.

Список литературы

1. Клинические проявления мезенхимного сифилиса нервной системы / Т.А. Валикова, В.М. Алиферова, И.М. Федорова, Н.Ю. Паймурзина // Бюл. сибирской медицины. – 2002. – № 2 – С. 77–81.
2. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Ворлоу, М.С. Денис, Ж. Ван Гейн и др.; ред. А.А. Скоромец. – СПб.: Политехника, 1998. – С. 234.
3. Деев А.С. Причинные факторы, течение и исходы ишемического инсульта у лиц молодого возраста / А.С. Деев, И.В. Захарушкина // Неврологический журн. – 1999. – № 6. – С. 28–31.
4. Капанадзе Л.В. Современные аспекты клиники и диагностики нейросифилиса // Сибирский медицинский журн. – 2007. – № 5 – С. 99–102.

5. Спонтанные внутримозговые кровоизлияния / А. Куреши, С. Тахрим, Д. Бродерик и др. // Междунар. медицинский журн. – 2000. – № 4. – С. 327–334.

6. Современные представления о нейросифилисе / А.О. Олисов, Н.С. Потекаев, А.В. Дударев и др. // Вестн. дерматологии и венерологии. – 1999. – № 3 – С. 52–54.

7. Скворцова В.И. Геморрагический инсульт: практическое руководство / В.И. Скворцова, В.В. Крылов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 160 с.

8. Юцковский А.Д. К проблеме нейросифилиса / А.Д. Юцковский, Е.В. Миловидова, В.К. Бакшеев // ИПП. – 2003. – № 2. – С. 49–50.

9. Simon R.P. Neurosyphilis // Arch. Neurol. – 1985. – Vol. 42, №1. – P. 105–106.

10. Simon R.P. Neurosyphilis // Neurology. – 1994. – Vol. 44, №8. – P. 2228–2230.

Рецензенты:

Ремнев А.Г., д.м.н., профессор, зав. диагностическим отделением Учреждения Алтайского краевого Совета профсоюзов Санаторий «Барнаулский», г. Барнаул;

Михайлов В.П., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела нейрохирургии ФГУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии» Минздравсоцразвития РФ, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 01.07.2011.

УДК 616-006.6: 57.086.835

СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДОТРОПИНА И ЭМБИХИНА НА КЛЕТОЧНУЮ КУЛЬТУРУ КАРЦИНОМЫ ГОРТАНИ НЕР-2

¹Косых А.А., ¹Горшков А.С., ²Полушин А.В.

¹ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», Киров, e-mail: biolkaa@inbox.ru;

²Военный госпиталь ВВ МВД России (6/ч 3713), Киров, e-mail: kirovalex25@mail.ru

В настоящее время влияние хорионического гонадотропина (ХГч) на пролиферативную активность и морфофункциональное состояние клеток изучено недостаточно. Известно, что он способен повышать митотическую активность гепатоцитов при циррозе и резекции печени, но при этом обладает противоопухолевым действием. Но нет данных о взаимодействии гормона с другими лекарственными веществами. В работе исследован апоптоз клеток карциномы гортани Нер-2 под воздействием ХГч совместно с цитостатиком эмбихином. Установлено, что ХГч тормозит клетки Нер-2 и стимулирует апоптоз. Комбинирование ХГч с эмбихином снижает цитотоксический эффект гормона.

Ключевые слова: карцинома гортани Нер-2, МТТ-тест, апоптоз, хорионический гонадотропин

COMBINED EFFECT OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN AND EMBIHIN ON CELL CULTURE OF THROAT CARCINOMA HEP-2

¹Kosykh A.A., ¹Gorshkov A.S., ²Polushin A.V.

¹Kirov State Medical Academy, Kirov, e-mail: biolkaa@inbox.ru;

²Military hospital of Ministry of Home Affairs (3713), Kirov, e-mail: kirovalex25@mail.ru

Effects of human chorionic gonadotropin (hCG) on proliferative activity, morphological and functional condition of cells was not enough investigated at these time. It is known the fact, that hCG can increases mitotic activity of hepatocytes with liver cirrhosis and liver resection, but it has antitumor effect simultaneously. There is no data of hCG interaction with other medications. Apoptosis of the throat carcinoma Hep-2 under the influence of hCG and embihin was investigated. It was determined that hCG inhibits Hep-2 cells and stimulates apoptosis. Combination of hCG and embihin decreases cytotoxic effect of the hormone.

Keywords: throat carcinoma Hep-2, MTT-assay, apoptosis, human chorionic gonadotropin

Онкогенез – одна из неразрешенных проблем современной медицинской науки. Многие авторы [2, 3, 8] обращают внимание на значимость изучения процессов дифференцировки и механизмов контроля передачи митотического сигнала в опухолевой клетке. Наше внимание привлек гормон эмбрионального периода хорионический гонадотропин человека (ХГч), известный как стимулятор регенерации патологически изменённых органов.

Рецепторы к ХГч имеются на клетках молочной железы, гонад и эмбриональных тканей. Определение хорионического гонадотропина информативно при таких опухолях, как хорионкарцинома, семинома и различные варианты тератом. ХГч рассматривается как маркер злокачественного процесса, прогностически значимый для больных с указанной патологией [1]. Тем не менее действие данного гормона не ограничивается внутриутробным периодом и гонадотропным влиянием. Ранее нами [4] было показано, что он способен повышать митотическую активность нормальных гепатоцитов при циррозе и резекции печени в эксперименте с 0,04 до 4,26 %. В связи с этим возник вопрос о возможной онкогенности гормона. Впоследствии выяснилось, что

данный гормон способен подавлять митогенстимулированную пролиферацию лимфоцитов, клеток промиелоидного лейкоза HL-60 in vitro и ряда лейкоемий in vivo [8]. ХГч способен подавлять рак молочной железы MCF-7 через активацию апоптоза, увеличивать чувствительность клеток MCF-7 in vitro к действию лучевых агентов. На основании полученных данных было предложено использовать хорионический гонадотропин в адьювантной терапии рака молочной железы. [10] Доказано, что вышеперечисленные клетки имеют на своей поверхности рецепторы к ХГч, через которые он и осуществляет свое действие.

Известно, что именно гиперактивность того или иного ростового фактора способна запустить в клетке неконтролируемый пролиферативный ответ и иммортализовать её. В предыдущих исследованиях нами было определено действие ХГч в высоких концентрациях (50, 100 и 150 МЕ/мл) на клетки Нер-2 (карцинома гортани). Данные концентрации были использованы с целью гиперстимуляции клеток. Оказалось, что ХГч в таком диапазоне не стимулирует, а подавляет культуру карциномы гортани Нер-2 и способствует дезорганизации монослоя. [7] Эпителий гортани не являет-

ся гормонзависимой тканью, как эпителий молочной железы, и не является производным гемопоэтического дифферона, как лейкемические клетки HL-60. В литературе нет данных о наличии на клетках Her-2 рецепторов к гонадотропинам. В дальнейшем встал вопрос о действии гормона на данную клеточную линию в его физиологических концентрациях. По данным И.М. Солопаевой [8], ХГч присутствует в сыворотке здоровых небеременных женщин и мужчин. Её данные подтверждает А.А. Кишкун [1]. Таким образом, влияние ХГч на пролиферативную активность и морфофункциональное состояние клеток изучено недостаточно и исследование механизмов влияния ХГч на органы и ткани является актуальной медико-биологической задачей.

Материал и методы исследования

Для решения вышеуказанной задачи был исследован цитотоксический эффект ХГч с использованием теста с бромидом метилтиазолтетразолия (МТТ) для оценки специфической гибели клеток и тест на апоптоз. МТТ тест проводили в соответствии с рекомендациями МЗ РФ по оценке цитотоксичности новых фармакологических веществ [6]. В опытные триплеты вносили официальный препарат хорио-

нического гонадотропина (Московский эндокринный завод) и эмбихин в концентрациях 4 и 2 мкг/мл. Считывание оптической плотности лизата в лунках (ОП), которая прямо зависит от числа выживших клеток, проводили на ИФА-ридере ($\lambda = 492$ нм). В качестве препарата сравнения использовали цитостатик алкилирующего ряда эмбихин.

Для исследования апоптоза клеточный монослой в конце культивирования промывали фосфатно-солевым буфером, монослой диспергировали версенном. Далее вносили по 5 мкл смеси красителей бромистого этидия (EtBr) и акридинового оранжевого (АО) (25 мкг/мкл каждого). Подсчет числа апоптозных и некротических клеток осуществляли согласно протоколам Methods in Molecular Biology [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Эмбихин в концентрации 4 мкг/мл вызывает снижение оптической плотности клеточного лизата в опытных лунках с $0,602 \pm 0,048$ у.е. (контроль) до $0,134 \pm 0,012$ у.е., что составило 77,7%. (рис. 1, горизонтальная сплошная линия). Снижение концентрации эмбихина до 2 мкг/мл (рис. 1, горизонтальная пунктирная линия) вызывает снижение ОП до $0,469 \pm 0,036$ у.е., что составляет 22,04% от исходных значений.

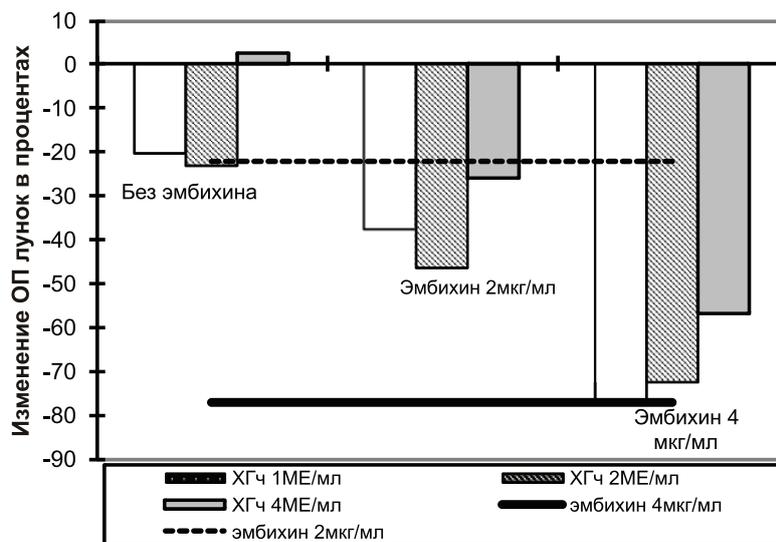


Рис. 1. Цитотоксическое действие ХГч и эмбихина на культуру Her-2

При действии ХГч в концентрациях 1 и 2 МЕ/мл наблюдалось снижение ОП лизата в лунках в пределах от 20,38 до 22,95%. Эти данные были близки к действию эмбихина в концентрации 2 мкг/мл. Следовательно, в данных концентрациях ХГч способен подавлять клетки карциномы гортани Her-2. Однако увеличение концентрации ХГч до 4МЕ/мл не усиливает его цитотоксическое действие ($p = 0,78$). В комбинации ХГч с эмбихином результат оказался обратным. При действии эмбихи-

на в дозе 4 мкг/мл все концентрации ХГч повышают выживаемость клеток, причем четко прослеживается зависимость «доза-эффект». При увеличении концентрации ХГч повышается и выживаемость клеток. При уменьшении концентрации цитостатика наполовину ХГч несколько усиливает его действие, но с возрастанием его дозы токсический эффект ослабевает. При исследовании процесса апоптоза клеточной линии Her-2 данные МТТ-теста подтвердились (рис. 2).

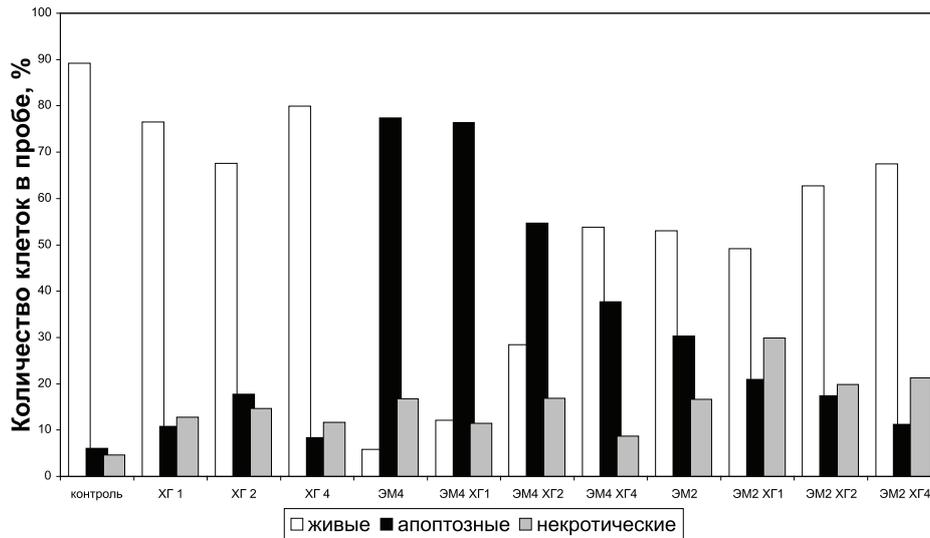


Рис. 2. Содержание живых, апоптотических и некротических клеток при действии ХГч и эмбихина

ХГч во всех исследованных концентрациях повышал число апоптотических клеток с $6,10 \pm 1,36$ до $17,73 \pm 1,44$ %. Повышение концентрации ХГч до 4 МЕ/мл вызывало снижение его проапоптотических свойств. Коэффициент корреляции концентрации гормона и количества апоптотических клеток между контрольной пробой и ХГч 2 МЕ/мл составил $r = 0,99$; при учете данных группы «ХГч 4 МЕ/мл» коэффициент корреляции снизился до $r = 0,18$. Аналогичная зависимость отмечается и в отношении доли некротических клеток.

Известно, что введение ХГч крысам с опухолевым графтом (лимфосаркома Плисса) вызывает фрагментацию хромосомной ДНК. При этом меньшие дозы хорионического гонадотропина раньше индуцируют апоптоз, что подтверждается морфологическими исследованиями, а его индукция не зависит от пути введения гормона. [8] Следовательно, хорионический гонадотропин может стимулировать апоптоз ряда опухолевых клеток различной тканевой и видовой принадлежности. Увеличение дозировки ХГч повышает его проапоптотические свойства только до определенного уровня, по достижении которого наблюдается обратный эффект.

Комбинирование гормона с цитостатиком во всех указанных дозах приводило к повышению выживаемости клеток, что также проявлялось дозозависимо (рис. 2). Коэффициент корреляции (показатель «живые клетки») для групп с содержанием эмбихина 4 мкг/мл в среде культивирования составил $r = 0,998$; аналогичный показатель для групп с содержанием эмбихина 2 мкг/мл в среде культивирования составил

$r = 0,895$. Следовательно, сам по себе хорионический гонадотропин способен подавлять клетки карциномы Нер-2, повышая число апоптотических и некротических клеток, а добавление цитостатика препятствует данному процессу. Необходимо отметить некоторый диссонанс показателей апоптотического теста и МТТ-теста. В МТТ-тесте комбинация ХГч и 2 мкг/мл эмбихина несколько понижает оптическую плотность лизата в лунках (усиление токсичности), а аналогичные дозировки в апоптотическом тесте показывают усиление противоапоптотической активности веществ. Вероятно, что помимо стимуляции апоптоза гормон замедляет метаболическую активность клеток Нер-2, что и отражается в МТТ-тесте. Как известно, механизм действия эмбихина заключается в алкилировании нуклеофильных центров молекулы ДНК, что может вызывать ковалентную необратимую сшивку двух её цепей. [5] Невозможность репарации таких повреждений заканчивается р53-зависимым апоптозом, который является энергоемким процессом. В условиях замедленного метаболизма у клетки нет возможности включить программу апоптоза, что, в конечном счете, снизит количество апоптотических клеток в пробе.

Выводы

Хорионический гонадотропин в концентрациях 1 и 2 МЕ/мл подавляет карциному гортани Нер-2 и стимулирует процессы апоптоза клеток. Увеличение концентрации ХГч в 2 раза с 2 до 4 МЕ/мл снижает цитотоксический эффект гормона. Комбинирование хорионического гонадотропина

с эмбихином понижает чувствительность клеток к цитостатику, возможно за счет снижения метаболической активности опухолевых клеток.

Список литературы

1. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 536 с.
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. – 2000. – т. 65, №1. – С. 5–34.
3. Косых А.А., Горшков А.С., Полушин А.В. Регуляция пролиферации клеток с помощью хорионического гонадотропина человека // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 10. – С. 74–76.
4. Косых А.А. Соединительная ткань печени в норме, при хроническом гепатите и циррозе в условиях регенерации (морфофункциональное исследование): дис. ... д-ра наук. – М., 1992.
5. Крамаренко И.И. Роль коррекционной репарации ДНК (MMR) в механизме гено- и цитотоксического действия метилнитрозомочевны в опухолевых клетках человека: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2006. – 87 с.
6. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ / Е.М. Трещалина, О.С. Жукова, Г.К. Герасимова, Н.В. Андропова, А.М. Гарин // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ;

под общ. ред. Р.У. Хабриева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005. – С. 637–651.

7. Способ модуляции патологических изменений и дезорганизации в культуре клеток карциномы гортани Her-2: патент РФ № 200711862/13, 17.05.2007 / Косых А.А., Горшков А.С., Полушин А.В. // Патент России № 2349600.2009. Бюл. №8.

8. Солопаева И.М. Хорионический гонадотропин в онтогенезе и онкогенезе (По материалам двух научных открытий и одной научной гипотезы): монография. – Н. Новгород: Изд-во «Растр-НН», 2007. – 282 с.

9. Apoptosis methods and protocols // Methods in molecular biology; edited by Hugh J.M. Brady. – ISSN 1064-3745. – P. 282.

10. Enhancement of radiosensitivity of the MCF-7 breast cancer cell line with human chorionic gonadotropin / S. Pond-Tor, R.G. Rhodes, P.E. Dahlberg, J.T. Leith, J. McMichael, A.E. Dahlberg // Breast Cancer Res. – Treat. 2002 Mar. – №72(1). – P. 45–51.

Рецензенты:

Погорельский И.П., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник 48 ЦНИИ Минобороны России, г. Киров;

Щербатюк Т.Г., д.б.н., профессор, зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 06.07.2011.

УДК 616-006.446.8-036.12-085:547.799

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ТИРОЗИНКИНАЗЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ (ГЛИВЕК) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ДАННЫМ ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКА

Кузнецова Е.Ю., Ольховик Т.И., Шульмин А.В., Соколова Т.А., Савяк Л.М.

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, e-mail: stk99@yandex.ru

Разработка препарата иматиниб мезилат является переломным этапом в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), особенно в хронической фазе болезни. В данное исследование включено 32 больных ХМЛ в хронической фазе. В хронической фазе болезни вероятность общей выживаемости составила 90,6%, вероятность прогрессирования в фазу акселерации и бластного криза 9,4%, а вероятность достижения цитогенетического ответа в 93,7%, полного цитогенетического ответа – 50%. В исследовании выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на эффективность терапии гливеком у исследуемых больных. Наше исследование подтверждает высокую эффективность и низкую токсичность гливека у больных ХМЛ в хронической фазе. Выделение больных с неблагоприятными прогностическими признаками необходимо для своевременного увеличения дозы препарата или решения вопроса о переводе на другие альтернативные методы лечения.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая фаза, гливек, выживаемость, резистентность

FIVE-YEAR RESULTS OF IMATINIB (GLEEVEC) IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN CHRONIC PHASE

Kuznetsova E.Y., Ol'khovik T.I., Shulmin A.V., Sokolov T.A., Savyak L.M.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: stk99@yandex.ru

Development of the drug imatinib mesylate, is a crucial step in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia (CML), especially in the chronic phase of the disease. This study included 32 patients with CML in chronic phase. In the chronic phase of the disease probability of overall survival was 90,6%, the likelihood of progression into a phase of acceleration and blastic crisis 9,4%, while the probability of achieving tsitogeneticheskogo response in 93,7%, complete cytogenetic response – 50%. The study identified factors that adversely affect the efficacy of therapy gleevek have investigated patients. Our study confirms the high efficiency and low toxicity of Glivec in CML patients in chronic phase. Isolation of patients with unfavorable prognostic features is necessary for timely increase the dose or address the issue of translation into other alternative therapies.

Keywords: chronic myeloid leukemia, chronic phase, gleevek, survival, resistance

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – клональное миелопролиферативное заболевание, характеризующиеся неуклонным прогрессированием и нарастающей резистентностью к проводимой терапии. В течение заболевания выделяют доброкачественную моноклоновую (хроническую) и терминальную поликлоновую стадии бластной трансформации, начальный период терминальной фазы называют фазой акселерации.

За последние десятилетия лечение ХМЛ претерпело радикальные перемены по меньшей мере дважды. В 90-х годах XX века на смену терапии миелосаном и гидроксимочевинной, обеспечивающих выживаемость 1–5% [1], пришло лечение интерфероном-α (ИФН-α). Этот препарат впервые позволил получать цитогенетические ответы. К концу 90-х годов ИФН-α, как в сочетании с цитозин-арабинозидом (Ага-С), так и без него, стал общепризнанным стандартом лечения [2; 3], однако выживаемость составила не более половины пролеченных [1]. В са-

мом начале XXI века в клинической практике появился препарат нового поколения, который специфически блокирует активность онкобелка BCR-ABL, вызывает трансформацию нормальных стволовых клеток в лейкемические, то есть влияет на первопричину болезни – гливек (imatinib mesylate, STI 571, «Novartis Pharma AG», Швейцария) [4]. В основе его действия лежит блокирование участков тирозинкиназы, ответственных за связывание с АТФ, что приводит к нарушению передачи сигнала и остановке пролиферации или индукции апоптоза в клетках, экспрессирующих тирозинкиназу BCR-ABL [12]. Гибель преимущественно патологических клеток обеспечивает высокую эффективность и низкую токсичность проводимой терапии [5; 6].

Целью настоящей работы явилось исследование 5-летней результативности лечения иматинибом больных ХМЛ в хронической фазе. В соответствии с этим основными задачами исследования были оценка частоты

достижения и длительности полного гематологического, цитогенетического, а также молекулярно-генетического ответов, показателей долгосрочной выживаемости, токсичности препарата и определение оптимально-дозовременного режима терапии.

Материалы и методы исследования

С апреля 2005 года по декабрь 2009 года в исследование было включено 32 пациента (14 мужчин, 18 женщин) с ХМЛ в хронической фазе заболевания в возрасте от 21 до 72 лет (медиана 50 лет), получавших терапию в городском гематологическом отделении ГКБ № 7 г. Красноярска. Анализ результатов выполнен по текущим данным на декабрь 2009 года. Сроки наблюдения за больными составили от 1 до 120 месяцев (медиана 44 месяца). Продолжительность заболевания до начала терапии иматинибом была от 0 до 96 месяцев (медиана 17 месяцев). Предшествующее лечение другими противоопухолевыми препаратами получали 21 больной (65,6%).

Лечение иматинибом в основном проводилось в амбулаторных условиях. Лечение начинали со стартовой дозы 400 мг/сут. При недостаточном первичном ответе на терапию или потере полной клинико-гематологической и/или полной цитогенетической ремиссии в процессе лечения дозу эскалировали до 600 и до 800 мг/сут. При появлении признаков прогрессии ХМЛ больные переводились на другие методы лечения (нилотиниб (тасигна)).

Гематологическая и негематологическая токсичность III-IV степени служила основанием для прерывания терапии. Прием иматиниба возобновлялся после купирования осложнений в соответствии с общепринятыми рекомендациями [7].

Динамику ответа на терапию оценивали на основании общего осмотра больного, данных клинического и биохимического анализов крови (в течение 1 месяца еженедельно, далее ежемесячно), морфологического и цитогенетического анализа костного мозга (через первые 3 месяца, далее каждые 6 месяцев) и уровня экспрессии гена BCR-ABL по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) через первые 3 месяца после констатации полного цитогенетического ответа (ПЦО) и далее каждые 6 месяцев.

Цитогенетические исследования проводились прямым методом и культивированием клеток с равномерным и G-дифференциальным окрашиванием хромосом. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся методом обратного транскриптазной ПЦР (гематологический научный центр, г. Москва) [8; 9].

Эффективность терапии оценивали по частоте гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических ответов, их стабильности и показателям выживаемости.

Достижение полного гематологического ответа (ПГО) определяли по следующим критериям: отсутствие клинической симптоматики и очагов экстрамедуллярного лейкоэмического роста, нормализации показателей периферической крови (лейкоциты < $9 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты > $100 \cdot 10^9/\text{л}$), нормализации размеров селезенки [10].

Цитогенетический ответ (ЦО) оценивали по числу Ph-позитивных клеток костного мозга: полный – 0%, частичный – 1–34%, малый – 36–65%, минимальный – 66–95%. Большой ЦО рассчитывали как математическую сумму полных и частичных ответов.

Полный молекулярно-генетический ответ соответствовал отсутствию транскрипта BCR-ABL, большой – снижению уровня в 1000 раз по сравнению с уровнем экспрессии BCR-ABL до начала терапии.

Показатели общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) рассчитаны методом Каплана-Майера [11]. Под неблагоприятными событиями при расчете показателей БСВ рассматривали потерю ПГО, полное или большое ЦО, прогрессию заболевания в бластный криз и смерть вследствие любой причины.

Оптимальная статистика представлена абсолютными значениями и процентными долями учетных признаков. Для определения статистически значимых различий применялся точный критерий Фишера. Определение связи между выборками осуществлялось с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Уровень значимости для отвержения или принятия нулевой гипотезы принят при $p < 0,05$. Расчеты осуществлялись с использованием программы «Биостатистика», версия 4.03.

Результаты исследования и их обсуждение

ПГО был достигнут у 30 (93,7%) человек. Среди них ПЦО получен у 16 (53,3%) пациентов, частичный у 8 (26,7%), малый – у 2 (6,7%), минимальный – у 4 (13,3%).

ПГО оставался стабильным (длительность более 12 месяцев) у 24 (80%) больных.

У 4 (13,3%) больных констатирована потеря ПГО, что сочеталось с потерей ПЦО.

Частичный гематологический ответ (ЧГО) получен у 2 (6,3%) больных, цитогенетического ответа у них не наблюдалось.

Полный цитогенетический ответ (ПЦО) получен у 16 (50%) больных, из них ранний – у 13 (43,3%) больных. Медиана достижения ПЦО составила 3 месяца. Максимальная продолжительность терапии, потребовавшаяся для достижения ПЦО – 30 месяцев. Потери ПЦО ни у одного больного не наблюдалось.

Частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) был получен у 8 (25%) больных, малый цитогенетический ответ – у 2 (6,3%) больных, минимальный – у 4 (12,4%) больных. У 2-х больных (6,3%) дифференциальных ЦО не наблюдалось (табл. 1).

У 4 (30,7%) больных (2 с частичным, 1 с минимальным, 1 с малым ЦО) в сроки от 29 до 50 месяцев терапии, цитогенетический ответ был потерян. Из них трое переведены на лечение тасигной (препарат второго поколения ингибиторов тирозинкиназ), 1 больная умерла вследствие прогрессирования заболевания и перехода в бластный криз через 34 месяца терапии.

Молекулярно-генетический ответ

У 13 (81,3%) из 16 больных с полным ЦО достигнут молекулярно-генетический ответ. Частичный молекулярный ответ получен у 3 (18,7%) больных.

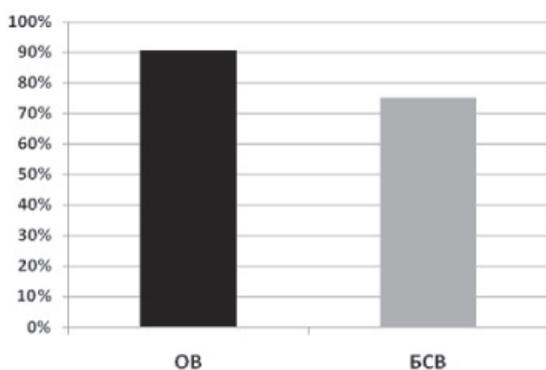
Выживаемость

В результате 5-летней терапии иматинибом больных в поздней хронической фазе

ХМЛ ОВ составила 90,6%, БСВ – 75% (рисунок). Основными причинами снижения БСВ были потеря ПГО у 4 больных (13,3%), ЦО у 4 больных (30,7%), прогрессии болезни в бластный криз у 1 (3,1%), смерти вследствие любой причины у 3 (9,4%).

Таблица 1
Частота достижения различных ЦО у больных

| Вид ответа | Число больных, абс. | Число больных, % |
|-----------------------|---------------------|------------------|
| Большой, в том числе: | 24 | 75,0 |
| полный | 16 | 50,0 |
| частичный | 8 | 25,0 |
| Малый | 2 | 6,3 |
| Минимальный | 4 | 12,4 |
| Нет | 2 | 6,3 |
| Итого | 32 | 100 |



Пятилетняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) больных в хронической стадии ХМЛ

Анализ позволил выделить ряд неблагоприятных факторов, достоверно влияющих на ОВ больных ХМЛ в хронической фазе (табл. 2). К таким факторам отнесены: отсутствие или потеря ПГО ($p < 0,05$), отсутствие ЦО ($p < 0,05$), давность заболевания более 1 года до начала терапии иматинибом ($p < 0,05$), факт предшествующей цитостатической терапии ($p < 0,05$), увеличение селезенки более 5 см от края реберной дуги ($p < 0,05$).

Изучение связи между изучаемыми учетными признаками позволяет говорить о наличии обратной корреляции слабой силы между ОВ и продолжительностью заболевания менее 1 года ($r = -0,47$ ($p = 0,006$)), ОВ и отсутствием предшествующей терапии ($r = -0,44$ ($p = 0,011$)), ОВ и спленомегалией менее 5 см ($r = -0,42$ ($p = 0,018$)). Статистически значимых связей между ПЦО и ОВ получено не было, в то же время при изменении шкалы оценки ЦО на дихотомический вариант наличия или полного отсутствия признака была обнаружена прямая средней силы корреляция ($r = 0,63$ ($p = 0,0001$)).

Таблица 2
Прогностические факторы, влияющие на ОВ пациентов ХМЛ

| Параметр | $n = 32$ | ОВ, живы $n = 29$ | Летальность | Точный критерий Фишера |
|-------------------------------|----------|-------------------|-------------|------------------------|
| ПГО | | | | |
| нет | 2 | 0 | 2 | $p = 0,006$ |
| есть | 30 | 29 | 1 | |
| Полный ЦО | | | | |
| нет | 16 | 13 | 3 | $p = 1,0$ |
| есть | 16 | 16 | 0 | |
| Продолжительность заболевания | | | | |
| < 1 года | 22 | 22 | 0 | $p = 0,024$ |
| > 1 года | 10 | 7 | 3 | |
| Предшествующая терапия | | | | |
| нет | 11 | 8 | 0 | $p = 0,03$ |
| есть | 21 | 21 | 3 | |
| Спленомегалия | | | | |
| < 5 см | 20 | 20 | 0 | $p = 0,04$ |
| > 5 см | 12 | 9 | 3 | |
| Цитогенетический ответ (ЦО) | | | | |
| нет | 2 | 28 | 2 | $p = 0,018$ |
| есть | 30 | 1 | 1 | |

Токсичность

Эпизоды гематологической токсичности III–IV степени зарегистрированы у 13 (40,6%) больных, в том числе по 2-м росткам кроветворения у 4 (30,8%) больных, по 3-м росткам – у 1 (7,7%) больной.

Тромбоцитопения III–IV степени развивалась у 8 (25%) больных, но без геморрагических проявлений. Нейтропения III–IV степени зафиксирована у 4 (12,5%) пациентов и в основном возникала через 4 месяца как отсроченный побочный эффект иматиниба. Инфекционных осложнений, связанных с нейтропенией не было. Анемический синдром наблюдался только у 1 (3,1%) больного.

У 2 (6,25%) больных тромбоцитопения сохранялась в течение всего времени наблюдения. Больным с гематологической токсичностью III–IV степени требовалась отмена иматиниба на 10–14 день. После восстановления показателей крови прием гливека возобновлялся в прежней дозе.

Значимая негематологическая токсичность III–IV степени наблюдалась у 3 (9,4%) больных. У 1 (3,1%) больного на дозе иматиниба 600 мг/сут наблюдался тяжелый отечный синдром в виде плеврита, перикардита, асцита. Больной переведен на лечение nilotinibом. У 1 больной (9,4%) наблюдалась печеночная токсичность (повышение трансаминаз в 10 раз). У нее при отмене гливека

и назначении глюкокортикостероидов в течение 1 месяца значения АЛТ, АСТ нормализовывались, но при возобновлении приема иматиниба повышение трансаминаз наблюдалось вновь, поэтому больная была переведена на альтернативное лечение.

У 1 (9,4%) больной развилась крайне тяжелая степень печеночной токсичности с развитием прогрессирующей паренхиматозной недостаточности, образованием абсцесса в печени, что привело к смерти больной.

Дозовый режим и его оптимизация.

Стандартная доза иматиниба в хроническую фазу ХМЛ 400 мг в сутки на протяжении всего времени наблюдения была адекватной лишь для 15 (46,9%) больных. У 13 (40,6%) пациентов из-за периодически развивающейся гематологической токсичности доза снижалась за счет временной отмены. Ввиду развития тяжелой негематологической токсичности 2 (6,3%) пациента были сняты с лечения иматинибом.

С целью получить полный ЦО дозу иматиниба эскалировали до 600/800мг в сутки 15 (46,9%) пациентам с ПГО, из них полного ЦО достигли у 4 (26,6%) больных, большого ЦО у 9 (60%), у 1 (6,6%) ЦО не наблюдалось, он переведен на альтернативные методы лечения.

По истечении 5 лет наблюдения 26 (81,3%) пациентов без признаков прогрессии продолжают лечение иматинибом, 3 (9,3%) переведены на лечение другими препаратами из-за недостаточного ответа или токсических эффектов. Смерть в различные сроки констатирована у 2 (6,25%) больных вследствие прогрессии заболевания, от других причин умер 1 (3,1%) больной.

Таким образом, появление иматиниба (гливека) в клинической практике значительно улучшило результаты терапии больных с хронической стадией ХМЛ, а также позволило получить не только гематологические, но и цитогенетические и молекулярно-генетические ремиссии.

Выводы

1. Терапия иматинибом обеспечивает высокую общую выживаемость больных в поздней хронической фазе (90,6%). Одним из предикторов высокой долгосрочной выживаемости является достижение ЦО.

2. Долгосрочная выживаемость объясняется высоким процентом достижения цитогенетического ответа (большого, малого, минимального в 93,7%) у больных ХМЛ в поздней хронической фазе ($r = 0,63$).

3. Достижение отсроченного ЦО в ряде случаев ХМЛ возможно путем эскалации дозы иматиниба до 600/800мг в сутки (полного ЦО у 4 (26,6%) больных, большого ЦО у 9 (60%) больных).

4. Исследование показало, что токсичность гливека сравнительно низка. Зна-

чимая негематологическая токсичность III–IV степени (отечный синдром, печеночная токсичность) наблюдалась только у 3 (9,4%) больных. Гематологическая токсичность III–IV степени, требовавшая временной отмены препарата встречалась в 40,6% случаев.

5. Отсутствие ПГО, продолжительность ХМЛ более 1 года до начала терапии иматинибом, факт предшествующей цитостатической терапии, увеличение селезенки более 5 см ухудшают долгосрочную ОВ, что свидетельствует в пользу целесообразности максимально раннего начала лечения иматинибом.

Список литературы

1. Волкова М.А. // 50 лет современной терапии хронического миелолейкоза: материалы VII Рос. онкологической конференции. – М., 25-27 ноября 2003. – С. 11–16.
2. Результаты многоцентрового исследования терапии гливеком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе / А.Ю. Зарицкий, Э.Г. Ломайа, О.Ю. Виноградова и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13–17.
3. Российский регистр больных хроническим миелолейкозом / А.Г. Туркина, О.Ю. Виноградова, Н.Д. Хорошко, А.И. Воробьев // Гематол. и трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 7–11.
4. Deininger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia // Blood – 2005. – Vol. 105(7). – P. 2640–53.
5. Druker B.J., Lydon N.B. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukemia // J.Clin. Invest. – 2000. – Vol. 105. – P. 3–7.
6. Deininger M.N. Chronic myeloid leukemia. Management of early stage disease // J. Hematology. Am. Soc. Hematol. – 2005. – P. 174–182.
7. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia / B.J. Druker, M. Talpaz, D. Resta et al. // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1031–7.
8. Pinkel D., Straume T., Gray J.W. Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity, fluorescence hybridization // Proc Natl Acad Sci USA – 1986. – Vol. 83(9). – P. 2934–8.
9. Standardisation and quality control studies of «real-time» quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia / J. Gabert, E. Beillard, V.H. van der Velden et al. // A Europe Against Cancer program. Leukemia – 2003 – Vol. 17. – P. 2318–57.
10. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study / M. Talpas, R. Silver, B.J. Druker, et al. // Blood – 2002 – Vol. 99. – P. 1928–37.
11. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. // J. Am Stat Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P. 457–61.
12. Schindler T., Bornmann W., Pellicena P. et al. Structural mechanism for STI 571 inhibition of abelson tyrosine kinase // Science. – 2000. – Vol. 289. – P. 1857–1859.

Рецензенты:

Шульман В.А., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;

Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК 574.64

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *DAPHNIA MAGNA* К ДЕЙСТВИЮ ПЕСТИЦИДОВ БИОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ IN VIVO

Кулагина К.В., Коровина Е.В., Шроль О.Ю., Пантелеев С.В.

ГОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: puankare1@yandex.ru

Проведено исследование токсичности современных пестицидов биогенного происхождения «Лепидоцид» (д.в. кристаллообразующая бактерия *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*), «Фитоспорин-М» (д.в. живые клетки и споры природной бактериальной культуры *Bacillus subtilis*) и «Фитоверм» (д.в. концентрат аверсектина С) для модельного объекта водной токсикологии *Daphnia magna* методом биотестирования. Определение токсикометрических показателей с помощью пробит-анализа позволило составить их сравнительную характеристику по безразмерным коэффициентам летального и безопасного разбавления.

Ключевые слова: токсичность, биологические препараты, *Daphnia magna*

SENSITIVITY *DAPHNIA MAGNA* TO ACTION PESTICIDES BIOGENIC IN VIVO

Kulagina K.V., Korovina E.V., Shrol O.Y., Panteleev S.V.

Ulyanovsk state university, Ulyanovsk, e-mail: puankare1@yandex.ru

The research of the toxicity of modern biogenic pesticides «Lepidocid» (active substance is crystal bacterium *Bacillus thuringiensis* var. *Kurstaki*), «Fitosporin-M (active substance is living cells and spores of the natural bacterial culture of *Bacillus subtilis*) and «Fitoverm» (active substance is concentrate of aversektin C) for modeling test-object of aqua toxicology *Daphnia magna* by bioassay method. Determination of toxicmetric indicators using probit analysis allowed to make their comparative characteristics by the dimensionless coefficients of the lethal and safe dilution.

Keywords: toxicity, biological preparations, *Daphnia magna*

Применяемые на сегодняшний день биологические препараты производятся преимущественно на основе целых микроорганизмов и содержат помимо действующего начала примесь спор, вегетативных клеток и токсинов [2].

«Лепидоцид» представляет собой биологический инсектицидный препарат кишечного действия, действующей основой которого является кристаллообразующая бактерия *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki*, активный ингредиент – бактериальные споры и белковые кристаллы (дельта-эндотоксин).

«Фитоспорин-М» – бактериальный препарат нового поколения, используемый для защиты растений от бактериальных и грибных болезней, действующим веществом являются живые клетки и споры природной бактериальной культуры *Bacillus subtilis*.

«Фитоверм» представляет собой 0,2%-й эмульгирующийся концентрат аверсектина С, который является природной смесью авермектинов, соединений макролидной природы, продуцируемые почвенными микроорганизмами *Streptomyces avermectilis*.

Материалы и методы исследования

Биопрепараты исследовали в опытах острой летальной токсичности с *Daphnia magna* по общепринятой методике водной токсикологии биотестирования [3]. Для опытов использовали молодь рачков, непосредственно вышедших от материнской особи как наиболее чувствительную стадию развития и при необходимости двухдневных особей. Эксперимент проводили на отстоянной воде, жесткость $5,57 \pm 0,02$ мг экв/дм³, рН $7,49 \pm 0,02$, содержание

кислорода $9,2 \pm 0,1$ мг/дм³ (перед проведением опытов отстоянную воду процеживали и насыщали воздухом с помощью аквариумного микрокомпрессора). Все исследования осуществлялись в температурном диапазоне 20 ± 2 °С.

При определении острой токсичности исследуемых пестицидов для *Daphnia magna* был использован метод пробит-анализа, позволяющий рассчитывать основные токсикометрические характеристики токсикантов по проценту гибели (показателю выживаемости) тест-организмов.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота возникновения определенного эффекта *Daphnia magna* в ответ на воздействие пестицидов представлена на графиках «концентрация-эффект». При преобразовании зависимости в «логарифм концентрации – эффект» график представляет собой S-образную кривую log-нормального распределения, симметричную относительно средней точки. Данная зависимость может быть преобразована в линейную путем ее построения в координатах log – пробит (концентрация токсиканта представляется в логарифмах, выраженность ответной реакции – в пробитах).

На рис. 1 представлена кумулята гибели *Daphnia magna* при разной концентрации биологического препарата «Лепидоцид» по истечении острых 96-часовых опытов.

При концентрации 3 г/л биологического препарата у новорожденных особей *Daphnia magna* 100%-я иммобилизация наступала через 72 часа. В течение данной

экспозиции особи не могли подняться в толщу растворов, хотя были довольно активны. Наблюдалось нарушение координации движения. При концентрации препарата 2 г/л обездвиживание новорожденных особей *Daphnia magna* наблюдалось через 96 часов. Пробит-анализ кривых летальности показал, что медианная концентра-

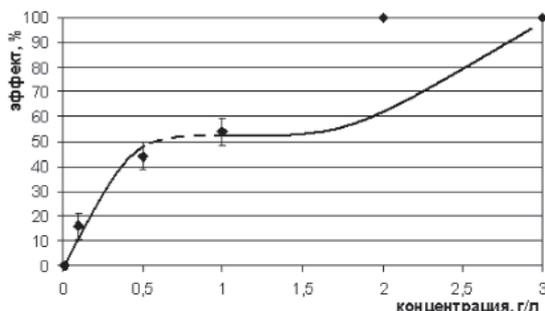


Рис. 1. Зависимость параметра гибели особей *Daphnia magna* от концентрации препарата «Лепидоцид». Каждая точка на графике получена путем регистрации эффектов, полученных у 50 особей

В промежутке концентраций 0,1–0,01 г/л не отмечено острого токсического действия биопрепарата на новорожденных особей *Daphnia magna*.

Оценка степени токсичности пестицидов произведена путем установления верхней и нижней границ диапазона их токсического действия, т.е. испытывались концентрации, приводящие к гибели 100% особей *Daphnia magna* (LC_{100}), а также концентрации, не вызывающие иммобилизацию ни одного тест-организма в опытной группе (LC_0).

В табл. 1 приведены значения витальных, летальных и медианных концентраций биологического препарата «Лепидоцид» для молодежи *Daphnia magna*. Данные показатели используются в сравнительно-токсикологических экспериментах для расшифровки механизмов действия токсических веществ и экстраполяции полученных данных на природные популяции подопытных организмов [1].

Результаты исследований острой токсичности пестицида «Фитоверм» показали, что при рабочей концентрации 2 мл/л 100%-я иммобилизация *Daphnia magna* наступала через 48–52 часа. В течение данной экспозиции особи не поднимались в толщу растворов, находились на дне сосудов. При концентрации препарата 1 мл/л 100%-я смертность особей *Daphnia magna* наступала через 72 часа.

На рис. 3 представлена кумулята гибели *Daphnia magna* при разной концентрации

препарата по результатам 96-часовых опытов составляет $0,477 \pm 0,228$ г/л (диапазон 0,083–1,079 г/л). Пробит-анализ позволяет расчетным методом определить токсикологические характеристики пестицидов, отражающие колебания индивидуальной чувствительности тест-организмов (рис. 2).

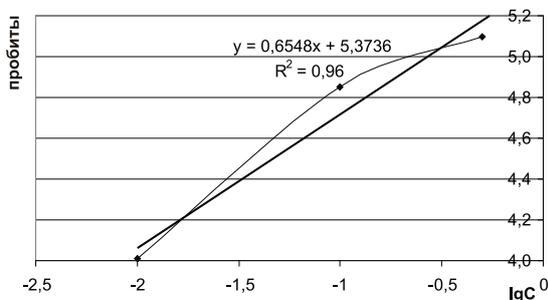


Рис. 2. Зависимость «пробит эффекта – логарифм концентрации» п.ф. пестицида «Лепидоцид» для *Daphnia magna* в остром опыте, уровень значимости 0,05

биологического препарата «Фитоверм» по истечении острых 96-часовых опытов.

Таблица 1

Показатели острой токсичности препарата «Лепидоцид» для молодежи *Daphnia magna*, г/л

| Экспозиция, часы | LC_0 | LC_{16} | LC_{84} | LC_{50} | LC_{100} |
|------------------|--------|-----------|-----------|-----------|------------|
| 24 | <0,01 | 1,40 | 2,72 | 2,0 | $\geq 3,0$ |
| 48 | <0,01 | 0,98 | 2,46 | 1,35 | $\geq 3,0$ |
| 72 | <0,01 | 0,68 | 1,88 | 1,0 | $\geq 2,0$ |
| 96 | <0,01 | 0,15 | 1,48 | 0,477 | 1,98 |

Согласно пробит-анализу кривых летальности (рис. 4) медианная концентрация препарата по результатам 96-часовых опытов составляет $0,0004 \pm 0,0011$ мл/л (максимальное значение может достигать 0,0039 мл/л). Концентрацию 0,000001 мл/л можно отнести к витальной, не вызывающей нарушения жизнедеятельности *Daphnia magna* на протяжении опыта.

В табл. 2 приведены значения витальных, летальных и медианных концентраций биологического препарата «Фитоверм» для молодежи *Daphnia magna*.

Отмечено, что LC_{50} препарата самая высокая через 24 часа экспозиции, при таких концентрациях особи находились на дне сосудов в сильно угнетенном состоянии. С удлинением длительности воздействия токсического фактора LC_{100} и LC_{50} значительно снижались.

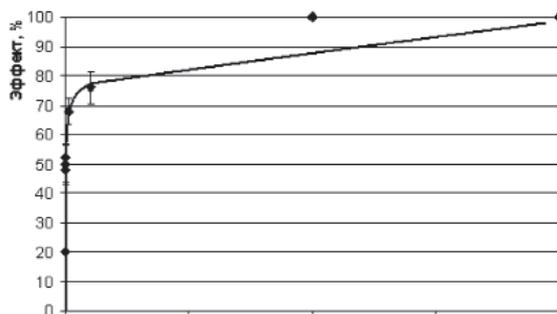


Рис. 3. Зависимость параметра гибели особей *Daphnia magna* от концентрации препарата «Фитоверм»

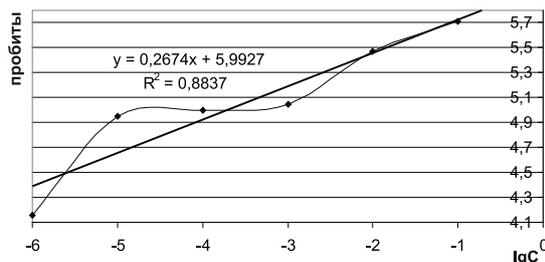


Рис. 4. Зависимость «пробит эффект – логарифм концентрации» п.ф. пестицида «Фитоверм» для *Daphnia magna* в остром опыте, уровень значимости 0,05

Таблица 2

Показатели острой токсичности препарата «Фитоверм» для молоди *Daphnia magna*, мл/л

| Экспозиция, часы | LC ₀ | LC ₁₆ | LC ₈₄ | LC ₅₀ | LC ₁₀₀ |
|------------------|-----------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 24 | < 0,00001 | > 10 ⁻⁵ | 1,6 | 1,25 | ≥ 2,0 |
| 48 | < 0,00001 | > 10 ⁻⁶ | 0,8 | 0,25 | ≥ 1,0 |
| 72 | < 0,00001 | > 10 ⁻⁷ | 0,25 | 0,001 | ≥ 1,0 |
| 96 | < 0,00001 | 2,74·10 ⁻⁷ | 0,056 | 0,0004 | 0,084 |

Исследования биологического препарата «Фитоспорин-М» показали, что он является менее токсичным для *Daphnia magna* по сравнению с пиретроидной группой. При рабочей концентрации 3 г/л наблюдалась 100%-я иммобилизация особей по истечении 96 часов в 5 опытах. При концентрации 2 г/л изредка отмечалось судорожное подергивание антенн и кауды, во всех 5 повторностях смертность не достигала 100%. Начиная от концентрации 1 г/л, острый токсический эффект отсутствовал.

На рис. 5 представлена кумулята гибели *Daphnia magna* при разной концентрации

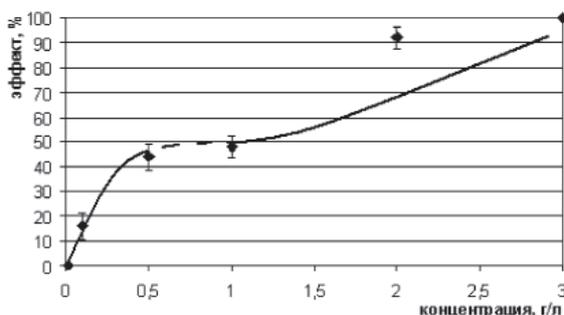


Рис. 5. Зависимость параметра гибели особей *Daphnia magna* от концентрации препарата «Фитоспорин-М»

биопрепарата «Фитоспорин-М» по истечении острых 96-часовых опытов.

Согласно пробит-анализу кривых летальности (рис. 6), медианная концентрация препарата по результатам 96-часовых опытов составляет 0,531 ± 0,217 г/л (диапазон колебаний от 0,128 до 1,163 г/л). Концентрация 0,01 г/л не вызывает каких-либо нарушений жизнедеятельности *Daphnia magna* на протяжении опыта и является витальной.

В табл. 3 приведены значения витальных, летальных и медианных концентраций биологического препарата «Фитоспорин-М» для молоди *Daphnia magna*.

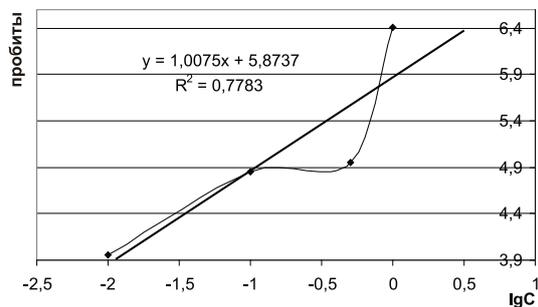


Рис. 6. Зависимость «пробит эффект – логарифм концентрации» п.ф. пестицида «Фитоспорин-М» для *Daphnia magna* в остром опыте, уровень значимости 0,05

Таблица 3

Показатели острой токсичности биологического препарата «Фитоспорин-М» для молодежи *Daphnia magna*

| Экспозиция, часы | LC ₀ | LC ₁₆ | LC ₈₄ | LC ₅₀ | LC ₁₀₀ |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| 24 | < 0,01 | 1,0 | 3,4 | 3,0 | ≥ 3,50 |
| 48 | < 0,01 | 0,7 | 2,85 | 2,5 | ≥ 3,0 |
| 72 | < 0,01 | 0,5 | 2,2 | 1,15 | ≥ 2,75 |
| 96 | < 0,01 | 0,15 | 1,84 | 0,531 | 2,50 |

Анализ зависимости «концентрация – эффект» показал наличие на всех графиках участков замедления роста функции, указанные пунктирной линией. В данном случае, имея градацию концентраций, различающихся на несколько порядков, можно сделать вывод о наличии кумулятивного эффекта, который впоследствии служит предпосылкой нарушения физиологических процессов.

Для сравнительной эколого-токсикологической характеристики исследуемых пестицидов графическим методом определены безразмерные показатели средней летальной кратности разбавления (ЛКР₅₀₋₉₆) и безвредной кратности разбавления (БКР₁₀₋₉₆). Данные значения указывают, во сколько раз разбавлен исследуемый раствор пестицида, способный вызвать гибель 50 или 10% тест-объекта соответственно. Данные представлены в сводной табл. 4.

Таблица 4

Показатели ЛКР₅₀₋₉₆ и БКР₁₀₋₉₆ для исследуемых пестицидов

| Наименование препарата | ЛКР ₅₀₋₉₆ | БКР ₁₀₋₉₆ |
|------------------------|----------------------|----------------------|
| «Лепидоцид» | 6,28 | 19,63 |
| «Фитоверм» | 0,5·10 ⁴ | 0,72·10 ⁶ |
| «Фитоспорин-М» | 5,64 | 19,50 |

По безразмерным величинам разбавления ЛКР₅₀₋₉₆ и БКР₁₀₋₉₆ можно сделать вывод о степени токсичности исследуемых пестицидов, используя следующую схему (от менее токсичного к более): «Фитоспорин-М» < «Лепидоцид» < «Фитоверм».

Приведенные токсикометрические показатели свидетельствуют о том, что *Daphnia magna* обладает невысокой устойчивостью к биологическому препарату «Фитоверм». Тест-объект оказался более устойчив к микробиологическим препара-

там «Фитоспорин-М» на основе *Bacillus subtilis* и «Лепидоцид» на основе *Bacillus thuringiensis*.

Анализ полученных материалов позволяет провести градацию по степени устойчивости *Daphnia magna* к исследованным пестицидам (по показателю LC₁₀₀, диапазон – от экспериментально установленной до рекомендуемой рабочей концентрации), представленной следующей схемой: «Фитоверм» (≥ 2,0–0,8 мл/л) → «Лепидоцид» (≥ 3,0–1,98 г/л) → «Фитоспорин-М» (≥ 3,5–2,5 г/л). Полученные данные свидетельствуют о недопустимости применения рекомендуемых производителем концентраций препаративных форм пестицида «Фитоверм» вблизи расположения водных экосистем.

Список литературы

1. Брагинский Л.П. Методологические аспекты токсикологического биотестирования на *Daphnia magna* и других ветвистоусых ракообразных // Гидробиологический журнал. – 2000. – Т.36, № 5. – С. 50–70.
2. Лунев М.И. Мониторинг пестицидов в окружающей среде и продукции: эколого-токсикологические и аналитические аспекты // Российский химический журнал. – 2005. – Т. XLIX, №3. – С. 64–70.
3. Руководство по определению методом биотестирования токсичности вод, донных отложений, загрязняющих веществ и буровых растворов. – М.: РЭФИА НИА-ПРИРОДА, 2002. – 60 с.

Рецензенты:

Красноперова Ю.Ю., д.б.н., профессор, и.о. зав. кафедрой ботаники ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова», г. Ульяновск;

Васильев Д.А., д.б.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, эпизоотологии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 19.07.2011.

УДК: 591. 81: 591. 144. 4: 615. 357. 015. 44

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА МОРФОТИПЫ NSE-ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК СЕЛЕЗЁНКИ

Лузикова Е.М., Сергеева В.Е., Кириллова О.Н., Скворцова М.М., Иванова К.О.

ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: tikhon-sergeev@yandex.ru

Исследовали влияние преднизолона и дексаметазона на количественные и морфологические характеристики NSE-позитивных клеток разных функциональных зон селезёнки. В ходе морфометрического исследования были выделены пять морфотипов NSE-позитивных клеток. Клетки разных морфотипов отличаются локализацией и количественной реакцией на глюкокортикоиды. Выявлено, что преднизолон стимулирует миграцию NSE-позитивных клеток из кровяного русла и пролиферацию исследуемых клеток в красной пульпе селезенки, дексаметазон активизирует только пролиферацию исследуемых клеток в красной пульпе селезенки.

Ключевые слова: селезенка, преднизолон, дексаметазон, нейрон-специфическая эналаза, NSE-позитивные клетки

THE GLUCOCORTICOIDS EFFECT ON THE NSE-POSITIVE CELLS MORHPOTYPES OF THE SPLEEN

Luzikova E.M., Sergeeva V.E., Kirillova O.N., Skvorcova M.M., Ivanova K.O.

FGOU VPO «Chuvash State University I.N. Ulyanov», Cheboksary, e-mail: tikhon-sergeev@yandex.ru

The aim of our research was to study the effects of prednisolone and dexametason on the quantitative and morphological characteristics of NSE- positive cells in different functional zones of the spleen. During the morphometrical research we set up five morphotypes of NSE+-cells. The cells of the different morhpotypes characterized localization and quantification of response to glucocorticoids. Revealed that prednisolone stimulates migration of NSE-positive cells from the bloodstream and proliferation of cells studied in the red pulp of the spleen, dexamethasone activates only the proliferative-talkie studied cells in the red pulp of the spleen.

Keywords: spleen, prednisolone, neuron specific enolase, NSE-positive cells

Нейронспецифическая эналаза (NSE) представляет собой $\gamma\gamma$ -субъединицу гликолитического фермента эналазы, участвующего в превращении 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват. Фермент присутствует в клетках нейроэктодермального происхождения, нейронах головного мозга и периферической нервной ткани. NSE – специфический сывороточный маркер нейроэндокринных опухолей и клеток системы APUD [1, 4]. Клетки, положительные на нейронспецифическую эналазу (NSE⁺), выявляются в селезенке, пораженной опухолью нейроэктодермального или нейроэндокринного происхождения [4], но описания локализации и морфологии NSE-позитивных клеток интактной селезенки мы не нашли. Глюкокортикоиды часто используются для модуляции иммуносупрессии, но эффекты фторированных и нефторированных глюкокортикоидов отличаются. Реакция NSE-позитивных клеток селезенки на введение глюкокортикоидов и отличия в эффектах фторированных и нефторированных глюкокортикоидов изучены недостаточно.

Целью нашего исследования является изучение NSE⁺ клеток селезенки в норме и под влиянием глюкокортикоидов. Задачи исследования:

1) определить среднее количество NSE⁺ клеток в поле зрения в норме и под влиянием дексаметазона и преднизолона;

2) классифицировать морфотипы NSE⁺ клеток селезенки в норме;

3) изучить локализацию и количество NSE⁺ клеток разных морфотипов в паренхиме селезенки в норме и под влиянием дексаметазона и преднизолона;

4) выявить возможные отличия в эффектах дексаметазона и преднизолона.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования служила селезёнка 60 двухмесячных мышей-самцов, массой 22–24 г, которые были разделены на группы:

1 – интактные животные ($n = 15$);

2 – контрольные животные, которым вводился изотонический раствор ($n = 15$);

3 – животные, которым вводился однократно преднизолон из расчета 13 мг/кг, что составляет 0,3 мг ($n = 15$);

4 – животные, которым вводился однократно дексаметазон в дозе 0,3 мг ($n = 15$).

Селезёнки забирались в один день под глубоким наркозом через 1 час после инъекции во второй половине дня (14–15.00). Все экспериментальные действия проводились согласно правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (UFAW). После фиксации в 10%-м растворе нейтрального формалина материал заливали парафином. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовились на микротоме МПС-2, и после депарафинирования и регидратации в этаноле нисходящей концентрации срезы селезенки погружали в восстанавливающий цитратный буфер (pH 6,0). Затем проводили высокотемпературную обработку прогреванием на водя-

ной бане при 90–95 °С в течение 30 минут с целью демаскировки искомым антигенов в тканях. После ингибирования эндогенной пероксидазы 3%-м раствором перекиси водорода на метаноле проводили иммуногистохимическую реакцию методом трех-этапного непрямого иммуноферментного анализа с использованием первичных моноклональных антител (МКАТ) к антигенному маркеру NSE (Mo a Hu Neuron-Specific Enolase, Clone BBS/NC/VI-H14), а также МКАТ к антигенному маркеру макроссиалину (Mo a Hu CD68, Clone KP1) в разведении 1:100 согласно рекомендации фирмы-изготовителя (Dako, Дания). Визуализацию первичных МКАТ, связавшихся с антигенами, проводили стандартным биотин-стрептавидин-пероксидазным методом с использованием набора LSAB-2 (Labeled Streptavidin Biotin System Peroxidase). На заключительном этапе срезы докрашивались толуидиновым синим по Нисслю. Представление о количественном распределении окрашенных клеток получали с помощью программы SigmaScan Pro 5. Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась с использованием пакета программ Microsoft office (Word и Excel). Оценка статистической значимости производилась по *t* критерию Стьюдента и *U* критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

В селезенке интактных белых беспородных мышей среднее количество NSE-позитивных (NSE⁺) клеток преобладает в периартериальных лимфоидных муфтах (25,6 ± 6,6). В глубоких зонах красной пульпы NSE⁺ клетки встречаются неравномерно: имеются участки со скоплениями клеток (53,3 ± 5,6) и участки с небольшим количеством клеток (15,6 ± 1,6). В остальных зонах селезенки количество NSE⁺ клеток незначительно.

В ходе цитологического исследования были выделены 5 морфотипов NSE – позитивных клеток:

1) яркие клетки полигональной формы с видимым ядром и с большим количеством крупных NSE⁺ гранул, площадью 77,7–82 мкм²;

2) яркие округлые клетки с видимым ядром и с большим количеством мелких NSE-позитивных гранул, площадью 55–75 мкм²;

3) бледные отростчатые клетки с видимым ядром и с небольшим количеством мелких NSE⁺ гранул, площадью 58–78 мкм² (рисунок);

4) бледные округлые клетки с видимым ядром и с большим количеством мелких NSE⁺ гранул, площадью 9,5–19,6 мкм²;

5) мелкие яркие округлые клетки с видимым ядром и с большим количеством крупных NSE⁺ гранул, площадью 9,2–12,6 мкм².

Исходя из литературных данных, NSE-позитивными среди иммунокомпетентных клеток могут быть Т-лимфоциты [5, 7],

тучные клетки [10], макрофаги [2], дендритные клетки [8]. NSE-позитивные безъядерные структуры нами не учитывались, так как это, вероятнее всего, тромбоциты и эритроциты [5]. По морфологическим признакам и локализации можно предположить, что клетки 1-го и 2-го типа относятся к макрофагам, либо к тучным клеткам, 3-го типа – к дендритным, а 4-го и 5-го типа, вероятно, к лимфоцитам разной степени зрелости.

В периартериальных лимфоидных муфтах селезенки интактных животных присутствуют клетки всех морфотипов, из которых больше половины составляют клетки 3-го и 4-го типов. В мантийной зоне фолликулов NSE⁺ клетки встречаются редко, чаще всего это клетки 4-го типа. В краевой зоне фолликулов исследуемых клеток больше, и чаще других встречаются клетки 1-го, 2-го и 3-го типов. В маргинальных синусах NSE⁺ клеток мало, прежде всего, это клетки 4-го типа. Снаружи от маргинальных синусов выделяется пограничная зона красной пульпы. Здесь обнаруживаются ряды NSE⁺ клеток, окружающих фолликулы и синусы со стороны красной пульпы. У интактных животных здесь преобладают клетки 1-го и 5-го типов. В глубокой и периферической красной пульпе преобладают клетки 4-го типа.

У контрольных животных NSE – позитивные клетки встречаются в красной пульпе, единично в периартериальных лимфоидных муфтах и белой пульпе. Наибольшее среднее значение количества NSE⁺ клеток в поле зрения выявляется в периферической (14,6 ± 2,0) и глубокой зонах красной пульпы (14,5 ± 1,6) селезенки.

При введении дексаметазона достоверно увеличивается количество NSE⁺ клеток в периартериальных лимфоидных муфтах (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни *P* < 0,01) и снижается в красной пульпе (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни *P* < 0,005). Максимальные значения NSE⁺ клеток в селезенке животных с введением дексаметазона наблюдаются в периферической и глубокой красной пульпе (26,6 ± 2,2 и 35,8 ± 1,9). На фоне введения преднизолона достоверно увеличивается количество изучаемых клеток в глубокой зоне красной пульпы (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни *P* < 0,05) и в периартериальных лимфоидных муфтах (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни *P* < 0,01). Максимальные средние значения выявляются в периартериальных лимфоидных муфтах (104,4 ± 7,3), мантийной (17,3 ± 5,8) и краевой (22,6 ± 6,2) зонах лимфоидных узелков.

Более выраженный эффект преднизолона на количество NSE-позитивных кле-

ток разных морфотипов (таблица), возможно, объясняется различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Более благоприятным соотношением между глюкокортикоидной/противовоспалительной и минералокортикоидной активностью отличается преднизолон. Так, противовоспалительная активность преднизолона (по сравнению с таковой дексаметазона) ниже в 7 раз, при этом влияние на водно-солевой обмен более выражено. Известно, что преднизолон уменьшает общее количество и угнетает пролиферацию лимфоцитов и макрофагов селезенки [6], а дексаметазон вызывает апоптоз лимфоцитов селезенки. Однако

известно, что эффекты глюкокортикоидов дозозависимы, и небольшая доза оказывает обратный эффект [9], что мы и наблюдаем в красной пульпе селезенки, где под действием дексаметазона и преднизолона количество NSE-позитивных клеток всех типов увеличивается. Нами отмечено увеличение количества делящихся клеток в красной пульпе селезенки опытных животных. В лимфоидных узелках под влиянием преднизолона наблюдается снижение количества всех за исключением 1-го типов NSE-позитивных клеток в мантийной зоне и увеличение в краевой зоне. Не было зафиксировано усиление пролиферации.

Изменение количества NSE-позитивных клеток в разных зонах селезенки под влиянием глюкокортикоидов

| Морфотипы | ПАЛМ | | | МЗФ | | | КЗФ | | | МС | | | ПЗКП | | | ПКП | | | ГКП | | |
|-----------|------|------|-------|-----|-----|------|-----|-------|--------|-----|-----|-------|------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|
| | К | Д | П | К | Д | П | К | Д | П | К | Д | П | К | Д | П | К | Д | П | К | Д | П |
| 1 | 0,6 | 1≈ | 71* | 4,4 | 2,6 | 11,8 | 1,3 | 1,6** | 11,6** | 2,9 | 1,4 | 1,1** | 1,5 | 0,8 | 1,4 | 2,8 | 4,4** | 12,4* | 3,1 | 8,2* | 4,4* |
| 2 | 0,4 | 0,2 | 8,8* | 2,3 | 1,2 | 1,4* | 0,4 | 1,4 | 2,7** | 0,3 | 2,2 | 1* | 0,4 | 0,2 | 1,4 | 0,3 | 7,8* | 9,4* | 1,9 | 8,4* | 4,2* |
| 3 | 0,1 | 0,4 | 6* | 1,6 | 1,4 | 1,2* | 0,4 | 2,4* | 2,7* | 0,1 | 1 | 1,2* | 0,4 | 0,8 | 2,2 | 1,9 | 3,8 | 8,2* | 3,8 | 3,8* | 4,2 |
| 4 | 1,4 | 2,6≈ | 7,4* | 3 | 3,6 | 1,5* | 1,3 | 2,2 | 2,9* | 2 | 2,2 | 1** | 1,4 | 0,8 | 2,4** | 6,6 | 6,2 | 8,8 | 2,3 | 7,2** | 5,8** |
| 5 | 0,6 | 1 | 11,2* | 4,4 | 2,6 | 1,4* | 1,3 | 1,6 | 2,7* | 2,9 | 1,4 | 1* | 1,5 | 0,8 | 1,4 | 2,8 | 4,4* | 9,4* | 3,1 | 8,2* | 4,2≈ |

Примечание: К – контрольная группа животных, Д – животные с введением дексаметазона, П – животные с введением преднизолона; * – достоверность по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни $P < 0,05$; ** – достоверность по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни $P < 0,01$; ≈ – достоверность по критерию Вилкоксона – Манна – Уитни $P < 0,005$.

Преднизолон увеличивает количество NSE-позитивных клеток в периартериальных лимфоидных муфтах (см. рисунок). Увеличение количества NSE-позитивных клеток в краевой зоне лимфоидного узелка под влиянием преднизолона, возможно, объясняется миграцией исследуемых клеток из кровяного русла. Аналогичное увеличение исследуемых клеток в красной пульпе под влиянием дексаметазона и преднизолона, очевидно, связано со стимулирующей пролиферацией.

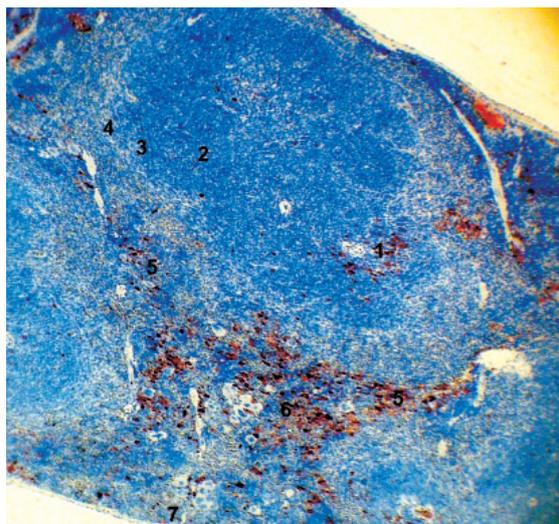
Выводы

1. Воздействие дексаметазона приводит к достоверному увеличению NSE-позитивных клеток в красной пульпе, а воздействие преднизолона – в периартериальных лимфоидных муфтах, в лимфоидных узелках, пограничных и глубоких зонах красной пульпы.
2. NSE-позитивные клетки классифицируются по площади клетки, количеству и размеру гранул на 5 морфотипов.
3. Морфотипы NSE-позитивных клеток отличаются локализацией и количественной реакцией на глюкокортикоиды.
4. Выявлено, что преднизолон стимулирует миграцию NSE-позитивных клеток из

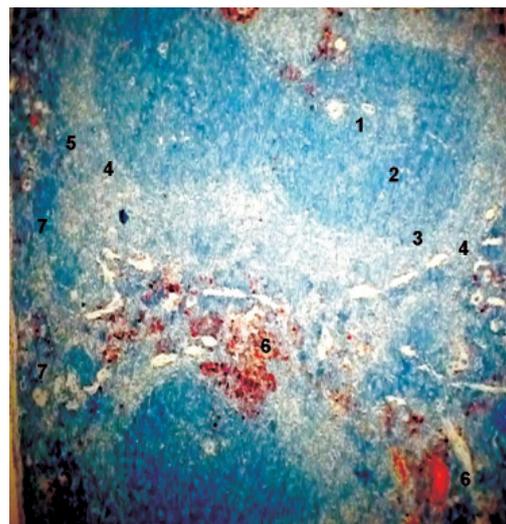
кровенного русла и пролиферацию исследуемых клеток в красной пульпе селезенки, дексаметазон активизирует только пролиферацию исследуемых клеток в красной пульпе селезенки.

Список литературы

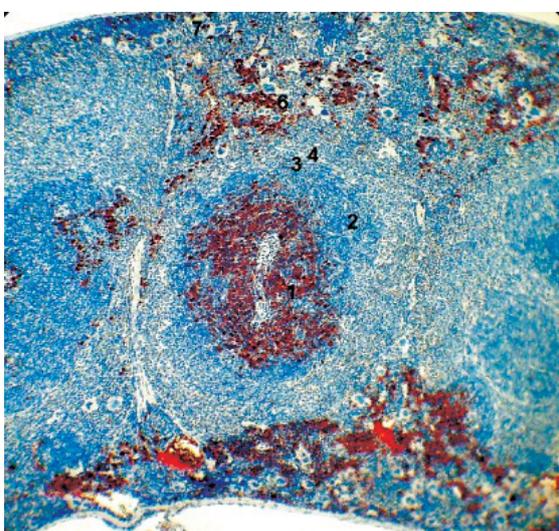
1. Яглов В.В. Маркеры в морфологии и стратегия их исследования // Клиническая морфология новообразований эндокринных желез: сборник научных трудов III научной конференции. – М., 2010. – С. 116–120.
2. Hoedemakers R.M. Histochemical and electron microscopic characterization of hepatic macrophage subfractions isolated from normal and liposomal muramyl dipeptide treated rats / R.M. Hoedemakers, J.E. Atmosoerodjo-Briggs, H.W. Morselt, T. Daemen, G.L. Scherphof, M.J.Hardonk // Liver. – 1995. – Vol. 15, № 3. – P. 113–120.
3. Hori S. Serous cystic neoplasm in an intrapancreatic accessory spleen // Pathol Int. – 2010. – Vol. 60, № 10. – P. 681–684.
4. Hou L. Study of in vitro expansion and differentiation into neuron-like cells of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2002. – Vol. 23, № 8. – P. 415–419.
5. Houwing H. Noradrenergic and cholinergic reinnervation of islet grafts in diabetic rats // Cell Transplant. – 1996. – Vol. 5, № 1. – P. 21–30.
6. Roohk D.J. Differential in vivo effects on target pathways of a novel arylpyrazole glucocorticoid receptor modulator compared with prednisolone // J Pharmacol Exp Ther. – 2010. – Vol. 333, № 1. – P. 281–289.
7. Shiga Y. 14-3-3 protein levels and isoform patterns in the cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients in



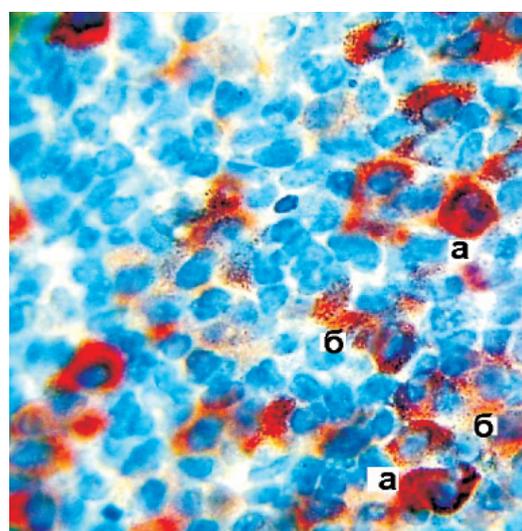
А



Б



В



Г

*Иммунологическая реакция Mo a Hu NSE. Распределение NSE⁺ клеток в разных зонах селезенки
А – контрольных животных, Б – животных с введением дексаметазона,*

В – животных с введением преднизолона:

*1 – ПАЛМ (периаартериальная лимфатическая муфта), 2 – МЗФ (мантийная зона фолликула),
3 – КЗФ (краевая зона фолликула), 4 – МС (маргинальный синус), 5 – ПЗКП (перифолликулярная
зона красной пульпы), 6 – ГКП (глубокая зона красной пульпы. Микмед-5 10×10. Распределение
NSE-позитивных клеток разных морфотипов в глубокой красной пульпе селезенки интактного
животного: а – NSE⁺клетки 2-го типа, б – NSE⁺клетки 3-го типа*

the progressive and terminal stages // J Clin Neurosci. – 2006. – Vol. 13, № 6. – P. 661–665.

8. Sminia T. Characterization of non-lymphoid cells in Peyer's patches of the rat / T. Sminia, M.M. Wilders, E.M. Janse, E.C. Hoefsmid // Immunobiology. – 1983. – Vol. 164, № 2. – P. 136–143.

9. Sterzer P. Long-term in vivo administration of glucocorticoid hormones attenuates their capacity to accelerate in vitro proliferation of rat splenic T cells / P. Sterzer, G.J. Wiegers, J. M. Reul // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145, № 8. – P. 3630–3638.

10. Wang, L.H. Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 8. – P. 1096–1101.

Рецензенты:

Воронов Л.Н., д.б.н., профессор кафедры биологии и методики преподавания ГОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева», г. Чебоксары;

Кириллов Н.А., д.б.н., профессор кафедры техносерной безопасности волжского филиала ФГОУ ВПО «Московский автомобильно-дорожный институт», г. Чебоксары.
Работа поступила в редакцию 09.06.2011.

УДК 616-001.513:57.084.5:57.086.2:57.089.67

ИМПЛАНТАЦИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО ПОЛИГИДРОКСИАЛКАНОАТА В ПОЛОСТЬ ПОВРЕЖДЕННОГО СУСТАВА КРЫСЫ

**Майборodin И.В., Шевела А.И., Береговой Е.А., Дровосекov М.Н., Матвеева В.А.,
Баранник М.И., Кузнецова И.В.**

*Центр новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН, Новосибирск, e-mail: imai@mail.ru*

Методом световой микроскопии изучали процессы регенерации поврежденного хряща коленного сустава крыс после имплантации биodeградируемых полигидроксиалканoатов (ПГА). После применения ПГА деструктивные изменения в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее, чем при естественном ходе заживления. Ни в одном случае на все сроки наблюдения ПГА не был обнаружен между суставными поверхностями. Однако иногда ПГА лежал свободно в боковых складках суставной капсулы. Значительно чаще небольшие фрагменты ПГА располагались в мягких тканях вокруг сустава, были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью и деформированы. Во всех случаях не было явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса. Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА. Полученные данные указывают не на биodeградируемость, а на выраженную биоинертность материалов, приготовленных из ПГА.

Ключевые слова: полигидроксиалканoат, имплантация, поврежденный сустав, регенерация

THE IMPLANTATION OF BIODEGRADED POLYHYDROXYALKANOATES IN DAMAGED RAT KNEE JOINT

**Maiborodin I.V., Shevela A.I., Beregovoy E.A., Drovosekov M.N., Matveeva V.A.,
Barannick M.I., Kusnetsova I.V.**

*The Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
The Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, e-mail: imai@mail.ru*

The processes of regeneration damaged rat cartilage of knee joint after implantation of biodegraded polyhydroxyalkanoates (PHA) were studied by method of light microscopy. After application PHA the destructive changes in the damaged joints have been expressed much more strongly, than after natural course of healing. In all cases for all terms of supervision the PHA has not been found out between articulate surfaces. However, sometimes PHA lay freely in lateral plicae of articulate capsule. Much more often small fragments of PHA settled in tissues round a joint, were encapsulated by actively proliferated fibrous tissue and were deformed. In all cases there were no reactions of macrophages and leucocytes to a foreign body and signs of granulomatous inflammatory process. There were no also certificates of PHA degradation. The materials, prepared from PHA, are not biodegraded, but are expressed bioinertness.

Keywords: polyhydroxyalkanoate, implantation, damaged knee joint, regeneration

Одной из важнейших задач медицины является восстановление поврежденных суставов. В настоящее время для ускорения регенерации суставных поверхностей в их дефекты вводят различные материалы, улучшающие скольжение и предохраняющие хрящевые поверхности от дальнейшей деструкции. Оптимальным считается применение материалов, вызывающих минимальную макрофагальную и соединительно-тканную реакцию и индуцирующих формирование как можно более тонкой капсулы вокруг имплантированного объекта.

Тканевой ответ на имплантацию инородного тела обычно включает в себя воспалительную реакцию. In vitro было показано, что лимфоциты могут влиять на способность макрофагов к адгезии к поверхности биоматериалов, но эти данные не подтвердились при исследовании на донорах. Сами макрофаги и гигантские клетки инородных тел также могут синтезировать множество цитокинов и медиаторов при контакте с

различными материалами поверхностей имплантатов [9]. Однако, по другим результатам in vivo, некоторые материалы могут индуцировать выброс провоспалительных цитокинов мононуклеарами периферической крови, но это не является поликлональным активатором CD4+ Т-лимфоцитов [6].

Среди биополимеров особое место занимают биodeградируемые полигидроксиалканoаты (ПГА) – полимеры гидроксипроизводных алкановых кислот (масляной, валериановой и др.), которые с середины 80-х годов активно изучают в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. ПГА могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и медленной биodeградацией [3, 10].

Резкое возрастание в последнее время числа научных публикаций, посвященных ПГА, в Китае, Ю. Корею, Японии, Индии, Бразилии, а теперь и в России, свидетель-

ствует о чрезвычайно интересных и полезных качествах этих полимеров. Наиболее активно и успешно изучением этой проблемы в России занимается группа учёных Сибирского федерального университета (Красноярск), которыми была разработана технология получения ПГА, сконструировано и запущено в 2005 году первое отечественное опытное производство биосовместимых и полностью рассасываемых в биологических средах полимеров различной структуры и экспериментальных изделий био-медицинского назначения. Разработанные из ПГА шовные нити, трубчатые эндопротезы и мембраны допущены к клиническим испытаниям.

К настоящему времени накоплена значительная экспериментальная база, демонстрирующая такие ценные свойства ПГА, как термопластичность, биосовместимость и, самое главное, биоразрушаемость. Термопластичность позволяет легко перерабатывать полимеры в изделия (пленки, полые формы, нити) из порошков, растворов и расплавов, подвергать подобные изделия стерилизации общепринятыми методами (сухо-жарочной обработке, автоклавированию, в дезинфицирующих растворах и гамма-облучению) без изменения структуры, потери прочности и ухудшения адгезионных свойств поверхности и без появления токсических свойств [3, 10].

Изучение процессов интеграции живых тканей и неживых материалов в различных условиях имеет большое значение для качества жизни больных, нуждающихся в ускоренной регенерации или замещении тканевых дефектов в травматологии и ортопедии, восстановительной медицине, хирургии и стоматологии.

Цель исследования. В связи с вышеизложенным, в эксперименте на крысах изучали возможность применения ПГА для воздействия на регенерацию поврежденного сустава.

Материал и методика исследования

В качестве модели были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На каждую точку исследования было не менее 6 животных.

Биодеградируемый ПГА (полигидроксibuтират) в виде пленок был предоставлен для исследования Институтом биофизики СО РАН (г. Красноярск).

Модель повреждения сустава и применения ПГА в эксперименте: после обработки кожи спиртом производили разрез кожи в области передней поверхности левого коленного сустава длиной 1 см. После

вскрытия суставной капсулы, стоматологическим бором диаметром 2 мм при медленных оборотах повреждали хрящ суставной поверхности большеберцовой кости на глубину 1–2 мм. В просвет сустава для прикрытия дефекта хряща помещали пленку из ПГА диаметром 5 мм. Несколькими узловыми викриловыми швами («00» с атравматическими иглами) ушивали суставную капсулу, на кожу накладывали непрерывный викриловый шов и обрабатывали послеоперационную рану спиртом. В группе крыс со спонтанным заживлением поврежденного хряща (контроль) после его повреждения сразу ушивали капсулу сустава и кожу. В связи с медленными процессами регенерации хрящевой ткани животных выводили из эксперимента через 1 и 2 месяца после операции. Все имплантированные материалы были стерильными.

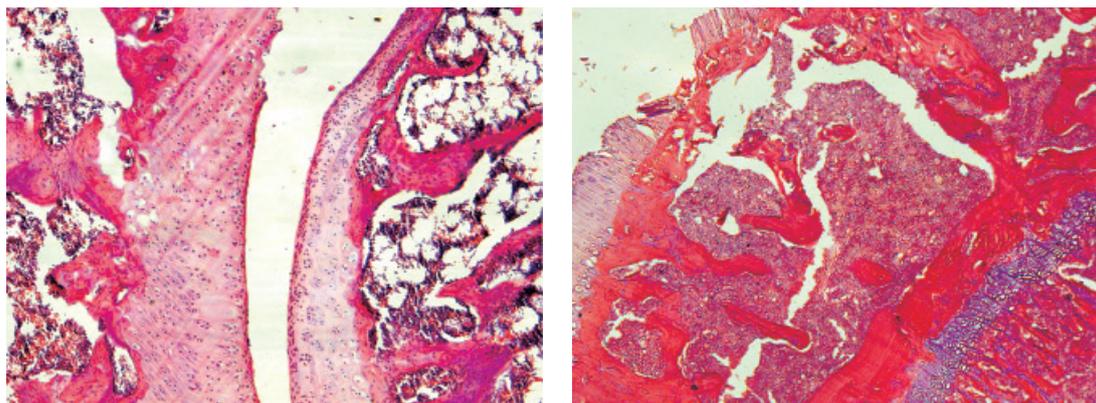
Фрагменты костей бедра и голени вместе со структурами коленного сустава, имплантированным материалом и окружающими тканями фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение всего времени наблюдения воспалительных осложнений операции с имплантацией или без, а также нарушений функций поврежденной конечности, у крыс не было.

Через 1 месяц после повреждения суставной поверхности большеберцовой кости крыс в эксперименте и естественном ходе заживления (в контроле) не происходит полного восстановления структур поврежденных тканей коленного сустава. Суставные поверхности находятся друг от друга на значительном расстоянии, скорее всего, из-за значительного объема выпота, в отличие от состояния у интактных животных, где поверхности костей, образующих сустав, расположены практически вплотную (рис. 1а).

На некоторых участках суставной поверхности большеберцовой кости структура хряща полностью не восстановлена, имеются явления деструкции в подлежащих к повреждению частях кости (рис. 1б). В красном костном мозге резко увеличено количество клеток, среди которых много сегментоядерных нейтрофилов и их предшественников. Трабекулы кости, проходящие среди таких участков, гомогенизированы (рис. 1б), что, видимо, обусловлено их некротизированием. Такие изменения укладываются в патоморфологическую картину остеомиелита (рис. 1б).



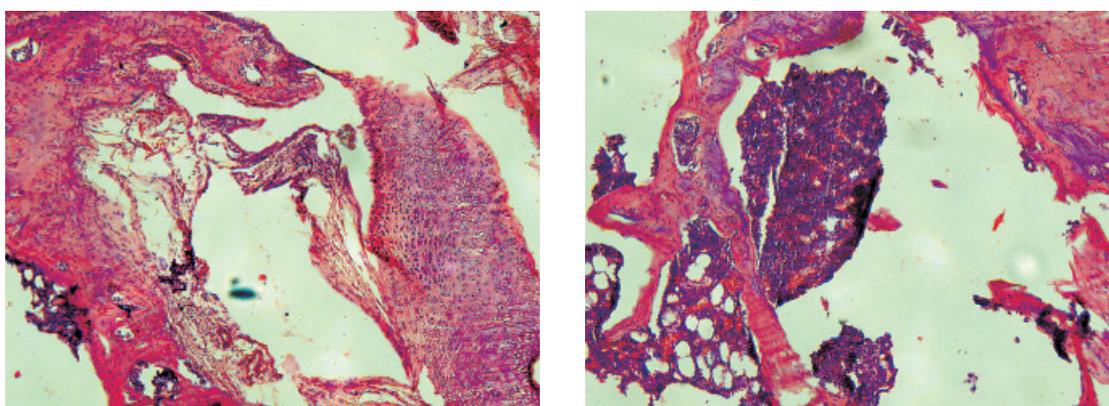
а

б

Рис. 1. Регенерация коленного сустава крысы после повреждения хрящевой поверхности без последующего воздействия. Окраска гематоксилином и эозином: а – структура коленного сустава до его повреждения, суставные поверхности контактируют между собой и представлены хрящом равномерной толщины и строения, в костной ткани непосредственно под хрящом расположены полости с красным костным мозгом, увеличение X 100; б – через 1 месяц после повреждения хряща коленного сустава присутствует дезорганизация строения хряща и кости, увеличение X 100

На следующий срок исследования (2 месяца после повреждения коленного сустава) дефект хрящевой поверхности и нарушения строения кости сохраняются (рис. 2) в большинстве наблюдений (4 из 6 животных). Непосредственно под хрящевой тканью в кости расположены обширные полости (см. рис. 2), в некоторых

таких полостях присутствуют небольшие фрагменты красного костного мозга практически нормального строения (рис. 2б). По-видимому, такие полости образовались после прекращения острого воспалительного процесса (остеомиелита), признаков которого на этот срок не было найдено ни в одном случае.



а

б

Рис. 2. Регенерация коленного сустава крысы через 2 месяца после повреждения хрящевой поверхности без последующего воздействия. Окраска гематоксилином и эозином: а – дефект хрящевой поверхности сустава и нарушения строения кости сохраняются, увеличение X 100; б – в ткани большеберцовой кости и ее трабекул присутствуют структуры костной мозоли, признаков остеомиелита нет, но имеются обширные участки без красного костного мозга, увеличение X 100

После применения ПГА деструктивные процессы в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее. Следует отметить, что ни в одном наблюдении сам ПГА не был обнаружен в полости сустава.

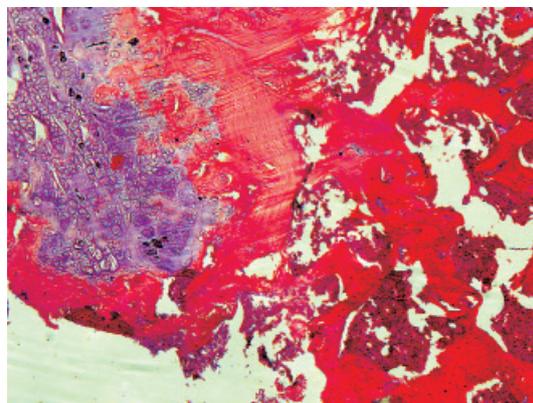
В большинстве случаев через 1 месяц после имплантации ПГА строение хряща и подлежащих костных тканей было сильно нарушено, присутствовали выраженные признаки отека, формирование грубых

структур костной мозоли и явления остеомиелита (рис. 3). В одном случае были найдены разрастания хряща (рис. 3б), которые могут быть расценены как ги-

перпластические, видимо, вследствие длительного раздражения регенерирующего хряща инородным телом – пленкой из ПГА.



а

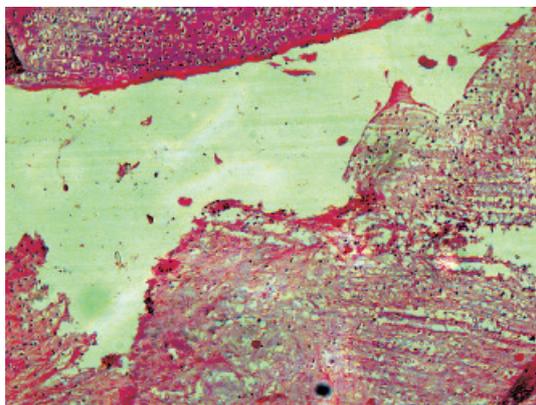


б

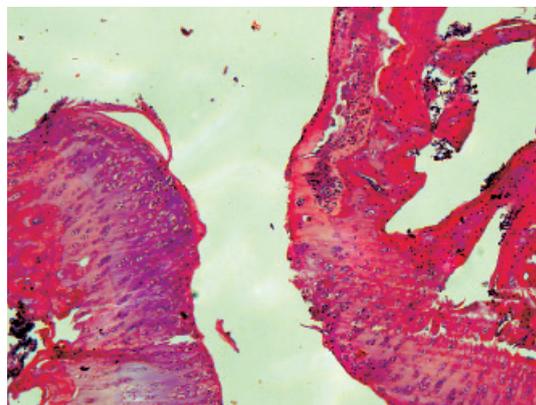
Рис. 3. Особенности восстановления хрящевой поверхности коленного сустава через 1 месяц после его повреждения и имплантации ПГА в эксперименте. Окраска гематоксилином и эозином: а – значительное разрушение хряща суставной поверхности и подлежащих тканей, увеличение X 100; б – формирование грубой костной мозоли и беспорядочное разрастание хряща

К окончанию 2-го месяца после повреждения хряща и имплантации ПГА в ряде случаев было отмечено неполное восстановление структуры хрящевой ткани коленного сустава (рис. 4а). В других наблюдениях состояние хряща было практически восстановлено, но расстояние

между суставными поверхностями оставалось значительно расширенным (рис. 4б). Структуры красного костного мозга в кости практически отсутствовали во всех случаях, в самой костной ткани всегда были признаки формирования костной мозоли (рис. 4б).



а



б

Рис. 4. Регенерация коленного сустава крысы через 2 месяца после повреждения хрящевой поверхности и имплантации ПГА. Окраска гематоксилином и эозином: а – неполное восстановление структуры хрящевой ткани коленного сустава, увеличение X 100; б – состояние хряща практически восстановлено, но расстояние между суставными поверхностями расширено, видимо, за счет выпота, структуры красного костного мозга в кости практически отсутствуют, сама костная ткань с признаками формирования костной мозоли, увеличение X 100

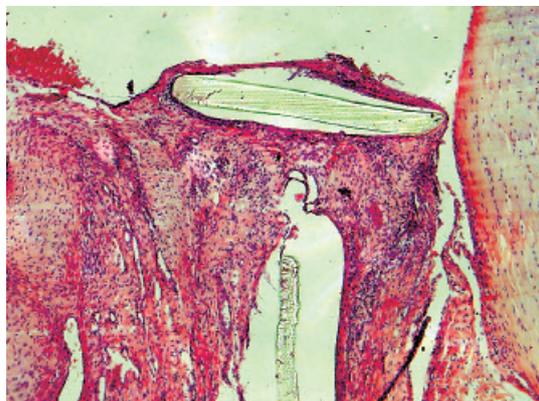
Мы уже отмечали, что ни в одном наблюдении, ни через 1 месяц, ни спустя 2 месяца после имплантации ПГА этот полимер

не был найден в полости коленного сустава. Однако при внимательном изучении биоптированного материала, различные по

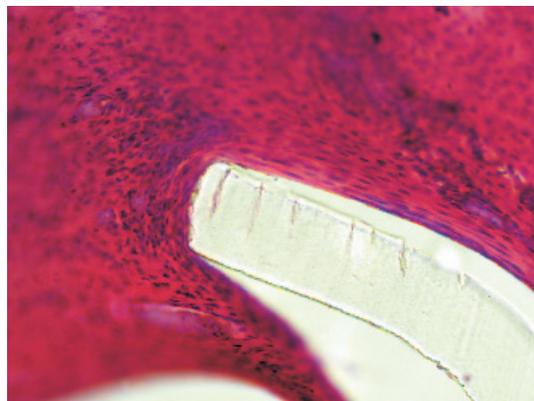
величине фрагменты ПГА были найдены у всех животных в мягких тканях вокруг суставов (рис. 5).

Иногда ПГА лежал свободно в боковых складках (заворотах) суставной капсулы (рис. 5а) (только в некоторых случаях спу-

стя 1 месяц после имплантации). Не было отмечено ни инкапсуляции ПГА, ни его деградации (рис. 5а). Также не было признаков острого или хронического воспаления в тканях (рис. 5а), как реакции на присутствие в них инородного тела.



а



б

Рис. 5. Миграция ПГА из полости сустава в окружающие ткани после повреждения хрящевой поверхности коленного сустава и имплантации ПГА в эксперименте.

Окраска гематоксилином и эозином:

а – инкапсуляция фрагментов ПГА фиброзной тканью без явлений острого или хронического гранулематозного воспаления спустя 1 месяц после операции, увеличение X 100; б – спустя 2 месяца после имплантации ПГА фиброзная капсула содержит множество фибробластов и фиброцитов, ориентированных параллельно инородному телу, лейкоцитарной инфильтрации и гранулем инородного тела нет, увеличение X 500

Однако значительно чаще (в большинстве случаев через 1 месяц после операции и во всех наблюдениях спустя 2 месяца) небольшие фрагменты ПГА были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью с большим числом фибробластов и фиброцитов (рис. 5б), эти клетки и волокна фиброзной ткани были ориентированы параллельно ПГА (рис. 5б). Такая инкапсуляция приводила к деформации ПГА (рис. 5б). Несмотря на это и возможность травматизации окружающих тканей при деформации ПГА, также не было явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса (рис. 5б). Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА (рис. 5б).

Значительных отличий между состоянием ПГА и окружающих тканей (реакции их на ПГА, как инородное тело) через 1 и 2 месяца после имплантации полимера в сустав с поврежденным хрящом не было.

После повреждения хряща в эксперименте в тканях развивается острое воспаление. Эта реакция возникает как ответ на прямое повреждение тканей в результате хирургического вмешательства, так и на внедрение инородного тела – ПГА. Часто в

этот процесс вовлекаются структуры подлежащей кости и даже костного мозга, на что указывают явления остеомиелита, обнаруженные через 1 месяц после операции. Со временем стихает воспалительная реакция, вызванная операцией, и начинается восстановление поврежденных тканей.

Суставной хрящ регенерирует очень медленно, даже в течение 2 месяцев наблюдения не происходит полного восстановления его структуры. О продолжающемся воспалении свидетельствует и выпот в полости сустава (увеличение просвета между суставными поверхностями). Вместе с этим имеются данные, что сквозные отверстия в плоских костях крыс полностью закрываются костной мозолью в течение 2–3 недель.

Используя ПГА в данном случае, мы не ожидали ускорения репарации процессов, ведь даже при его быстрой биodeградиремости было бы затрачено определенное время на этот процесс. Целью работы являлась попытка быстрого восстановления функций суставного хряща за счет консолидации ПГА к краю дефекта, протезирования им поверхности скольжения в суставе, предохранения поврежденного хряща от дальнейшей травматизации, постепенного

лизиса ПГА и замещения вновь сформированным хрящом.

В литературе есть данные, что реконструктивный остеогенез происходит активно при использовании всех типов имплантатов, содержащих в качестве основного компонента ПГА полигидроксидобутират. Собственно полигидроксидобутират и его различные композиции обладают выраженными остеопластическими свойствами, медленно и адекватно росту новой костной ткани деградируют *in vivo*, обеспечивая нормальное протекание репаративного остеогенеза [3, 10].

В острых и хронических экспериментах на лабораторных животных было показано, что биодegradация ПГА зависит от химической структуры полимера, от места имплантации и формы изделия, происходит медленно гуморальным и клеточным путями, главным образом с поверхности изделия, без образования локальных дефектов и резкого снижения прочности. В биодegradации ПГА принимают участие макрофаги и гигантские клетки инородных тел с высокой активностью кислой фосфатазы, коррелирующей с активностью фермента в сыворотке крови животных. Основной мишенью для полимерных частиц являются ткани печени, а также почек и селезенки. Наиболее активное разрушение полимерного матрикса микрочастиц происходит в селезенке и печени. ПГА пригодны к использованию от нескольких месяцев до года, не вызывают воспалительных, некротических, склеротических или иных негативных реакций в окружающих тканях и не препятствуют репарации *in vivo*, что особенно ценно для хирургических нитей, эндопротезов и остеосинтетических имплантатов. При этом деградация структуры полимера начинает проявляться при длительности эксперимента 12 и более недель. В экспериментах по изучению репаративного остеогенеза было показано, что имплантаты из полигидроксидобутирата (ПГБ) обладают выраженными направленными остеопластическими свойствами [3, 10].

Наиболее подходящим для медицинских целей считается ПГБ, так как наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к материалам биомедицинского назначения. ПГБ был получен ещё в 1926 году, но только в последнее десятилетие научный интерес к нему и вообще полимерам этого класса особенно усилился. Есть данные о том, что ПГБ обладает наибольшими тромборезистентными и биосовместимыми характеристиками среди изученных ПГА. Хорошая биосовместимость ПГБ обусловлена в первую

очередь тем, что ПГБ в виде олигомеров (до 150 остатков 3-гидроксимасляной кислоты) присутствует в крови и тканях млекопитающих [8]. Свойства ПГБ позволяют широко использовать этот полимер для культивирования клеток, реконструкции тканей в хирургии, ортопедии, травматологии, создания различных имплантируемых медицинских изделий: сосудистых протезов, пародонтологических мембран, протезов для остеосинтеза и регенерации хрящевой ткани, а также для нанесения биосовместимых покрытий на другие медицинские изделия (стенды, сетчатые эндопротезы, сосудистые протезы и т.п.) [3, 10].

В работах Федорова М.Б. и соавт. [2] по исследованию и получению волокнистых и пленочных материалов на основе ПГБ подтверждена целесообразность использования именно этого полимера для нанесения оболочек на хирургические нити. Полученный шовный материал наиболее полно отвечает всем требованиям современной хирургии. Эти требования многообразны: инертность, механическая прочность, атравматичность, то есть нить не должна нарушать кровоснабжения, вызывать развитие некрозов, воспалений в ушиваемых тканях (последнее достигается стерилизацией, снижением капиллярности и приданием пролонгированных бактерицидных свойств), шовный материал не должен обладать гигроскопическими свойствами, его биодegradация должна наступать не ранее определенных сроков, обусловленных процессом заживления ран.

Однако, несмотря на большое число литературных данных, посвященных биодegradации ПГА, во всех случаях в течение всего срока нашего эксперимента (1 и 2 месяца) было найдено замедление процессов репарации хрящевой ткани в суставе. Вместе с этим не было обнаружено ни консолидации между ПГА и дефектом хряща, ни разрушения ПГА фагоцитами, ни макрофагальной реакции (формирование гигантских клеток инородных тел) на присутствие инородного вещества. Еще раз отмечаем, что во всех наблюдениях ПГА отсутствовал между суставными поверхностями.

После миграции ПГА в мягкие ткани (кроме случаев присутствия его в складках суставной капсулы) была найдена инкапсуляция полимера фиброзной тканью с большим числом клеточных элементов. Признаков воспалительной реакции, гранулематозного воспаления и деградации ПГА во всех этих случаях также не обнаружено.

По-видимому, фрагменты ПГА, как и любые другие инородные тела в организме, активизируют процесс образования соединительной ткани, необходимой для ограничения данного инородного тела. Таким образом, имплантированный ПГА при смещении в мягкие ткани инкапсулируется соединительной тканью.

Формирование капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено реакцией организма на инородное тело – это процесс заживления, процесс очень длительный из-за физического присутствия имплантата. ПГА, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов: сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки, при отсутствии инфекции, заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. Инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительно-тканной капсулой [1, 5], то есть начинается и продолжается асептическая воспалительная реакция, индуцируемая инородным телом.

Можно отметить идентичную последовательность реакций организма на введение чужеродного материала, хотя их выраженность является величиной переменной. Первоначально стимулируется система свертывания крови и происходит активация тромбоцитов. Через несколько минут отмечают накопление лейкоцитов для нейтрализации инородного тела. Хотя фагоциты не могут быстро разрушить материал имплантата, образуется макрофагальный вал, ограничивающий имплантат от окружающих тканей. Если нет гиперреактивности, фибробласты формируют гранулему и внутри окружают имплантат соединительной тканью [5].

Ткань большинства искусственных имплантатов, даже очень плотных, активно разрушается и поглощается фагоцитами [4]. При исследовании капсулярных и перикапсулярных тканей вокруг имплантатов были найдены их частицы экстрацеллюлярно, в лизосомах гистиоцитов или в гранулемах инородных тел в окружающей фиброзно-жировой ткани [1, 7].

Можно предположить следующий патогенез изменений после введения ПГА в организм. После операции имплантат, вследствие движений животного, смещается к краю сустава и находится среди складок суставной капсулы. Из-за раздражения тканей инородным телом происходит его постепенная инкапсуляция соединительной тканью (грубоволокни-

стой или фиброзной). Эта капсула консолидируется с внутренней поверхностью суставной капсулы в области ее складок. Далее ПГА постепенно мигрирует через толщу суставной капсулы в окружающие мягкие ткани. Постепенно собственная капсула вокруг полимера становится все массивнее, в результате действия миофибробластов она сокращается и приводит к деформации имплантата, что также было отмечено в данной работе. Деформация имплантатов способствует их измельчению, каждый фрагмент снова инкапсулируется и становится все меньше и меньше. В конце концов эти фрагменты становятся настолько мелкими, что могут быть поглощены макрофагами и элиминированы из организма.

Считаем необходимым еще раз отметить, что инкапсуляция фрагментов ПГА фиброзной тканью без признаков его разрушения свидетельствует не в пользу биодegradуемости указанного материала, а наоборот, является доказательством его биоинертности. Материалы из ПГА ведут себя в живом организме точно так же, как и другие инородные тела: инкапсулируются соединительной тканью. Прочность поврежденных тканей после применения ПГА не только не восстанавливается, а остается сниженной (за счет дополнительной травматизации хряща полимером) в течение очень значительного промежутка времени.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 5.18 «Разработка технологий применения биодegradуемых полимеров на основе полигидроксиалканоатов в качестве матрицы для доставки стволовых клеток в организм»).

Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного, можно заключить, что после применения ПГА деструктивные изменения в поврежденных суставах были выражены значительно сильнее, чем при естественном ходе заживления. Ни в одном случае на все сроки наблюдения ПГА не был обнаружен между суставными поверхностями. Однако иногда ПГА лежал свободно в боковых складках суставной капсулы. Значительно чаще небольшие фрагменты ПГА располагались в мягких тканях вокруг сустава, были инкапсулированы активно пролиферирующей фиброзной тканью и деформированы. Во всех случаях не было

явлений макрофагальной и лейкоцитарной реакции на инородное тело и признаков развития гранулематозного воспалительного процесса. Отсутствовали и свидетельства деградации ПГА. Полученные данные указывают не на биодegradуемость, а на выраженную биоинертность используемого полимера.

Список литературы

1. Майбородин И.В., Ковынцев Н.Н., Добрякова О.Б. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 49–53.
2. Антимикробная активность хирургических нитей, модифицированных полигидроксибутиратом, со структурой ядро-оболочка / М.Б. Федоров, Г.А. Вихорева, О.Н. Мохова и др. // Прикл. биохим. и микробиол. – 2007. – Т. 43, № 6. – С. 685–690.
3. Исследование остеопластических свойств матриц из резорбируемого полиэфира гидроксимасляной кислоты / Е.И. Шишачкая, И.В. Камендов, С.И. Старосветский, Т.Г. Волова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 41–47.
4. Electron probe microanalysis of silicon and the role of the macrophage in proximal (capsule) and distant sites in augmentation mammoplasty patients / W.B. Greene, D.S. Raso, L.G. Walsh et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1995. – Vol. 95, № 3. – P. 513–519.
5. Kaiser W., Zazgornik J. Does silicone induce autoimmune diseases? Review of the literature and case reports // *Z. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 51, № 1. – P. 31–34.
6. Medical-grade silicone induces release of proinflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells / F. Miro-Mur, M. Hindíe, R. Kandhaya-Pillai et al. // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2009. – Vol. 90, № 2. – P. 510–520.
7. Silicone deposition in reconstruction scars of women with silicone breast implants / D.S. Raso, W.B. Greene, R.A. Harley, J.C. Maize // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996. – Vol. 35, № 1. – P. 32–36.
8. Reusch R.N., Bryant E.M., Henry D.N. Increased poly-(R)-3-hydroxybutyrate concentrations in streptozotocin (STZ) diabetic rats // *Acta Diabetol.* – 2003. – Vol. 40, № 2. – P. 91–94.
9. Rodriguez A., Anderson J.M. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2010. – Vol. 92, № 1. – P. 214–220.
10. Biocompatibility of polyhydroxybutyrate microspheres: in vitro and in vivo evaluation / E.I. Shishatskaya, O.N. Voinova, A.V. Goreva et al. // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 2493–2502.

Рецензенты:

Склянов Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Новосибирск;
 Багнетова Н.П., д.б.н., профессор, зав. лабораторией ультраструктурных исследований НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 28.06.2011.

УДК 616. 634. 19: 615. 281 (079.5)

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК К ПРОВЕДЕНИЮ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Малыхин Ф.Т.

ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия Минздрава России», Ставрополь, e-mail: fmalykhin@yandex.ru

Проведено анкетирование 85 участковых врачей и врачей общей практики по вопросам этиологии и фармакотерапии внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях. Наиболее частыми возбудителями респираторных заболеваний опрошенные считали пневмококк, атипичных возбудителей золотистый стафилококк. Среди антибиотиков выбора для амбулаторного лечения респираторных инфекций опрошенные чаще всего называли современные макролиды и фторхинолоны.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, анкетирование

RESEARCH OF READINESS OF DOCTORS OF OUT-PATIENT DEPARTMENTS TO CARRYING OUT OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Malykhin F.T.

Stavropol state medical academy, StavropolStavropol, e-mail: fmalykhin@yandex.ru

Questioning of 85 district doctors and general practitioners concerning etiology and pharmacotherapy of community-acquired pneumonia in out-patient conditions was carried out. They considered that the most frequent causative agents of respiratory diseases were Pneumococcus, atypical agents and Staphylococcus aureus. Among antibiotics for an out-patient treatment of respiratory infections interrogated doctors more often named modern macrolids and fluoroquinolone.

Keywords: community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, questioning

Внебольничные пневмонии (ВП) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины [3]. Заболеваемость ВП в развитых странах варьирует от 2 до 15 случаев на 1000 человек/год [4]. Летальность при ВП до сих пор высока во всём мире: она составляет от 5,1 до 36,5%, существенно изменяется в зависимости от возраста пациента, объёма поражения лёгочной ткани, наличия сочетанных и сопутствующих заболеваний [6]. Пневмонии занимают первое место среди причин смертности от инфекционных заболеваний человека и седьмое – среди всех причин летальности [8, 5]. Как правило, первыми с данной патологией сталкиваются врачи-терапевты поликлиник [2]. В связи с этим представляет интерес исследование готовности врачей первой линии здравоохранения к проведению лечения ВП.

Цель исследования: изучить знание врачами первичного звена тактики антибактериальной терапии (АБТ) внебольничных пневмоний.

Материал и методы исследования

Применялась анкета, включающая вопросы по этиологии и фармакотерапии заболеваний нижних дыхательных путей (в том числе и ВП) в амбулаторных условиях. В ходе проведения опроса получены заполненные анкеты от 85 участковых врачей и врачей общей практики большинства муниципальных поликлиник г. Ставрополя. Участие врачей в анкети-

ровании было добровольным и анонимным. Оценка знаний врачей проводилась в соответствии со стандартными подходами к фармакотерапии ВП. Исследование включало изучение мнения врачей по 2 группам вопросов:

- 1) этиология заболевания;
- 2) принципы проведения фармакотерапии (прежде всего антибактериальной) этой патологии. Помимо этого, изучены ответы на вопросы, касающиеся некоторых личных данных опрошиваемых врачей: давность окончания медицинского вуза, изучение клинической фармакологии в вузе и на последипломном этапе.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди принявших участие в опросе врачей городских поликлиник преобладали опытные участковые терапевты (55,3%) и врачи общей практики (43,5%). Более половины опрошенных (60%) закончили учебу в медицинском вузе более 10 лет тому назад, 24,7% врачей имеет стаж от 6 до 10 лет. Если в период обучения в вузе клиническую фармакологию изучало большинство врачей (77,6%), то на последипломном этапе – вдвое меньшее их количество (35,3%).

Наиболее частыми возбудителями неэпидемических респираторных заболеваний инфекционной природы опрошенные считали пневмококк (41,7%), атипичных возбудителей (27,4%) и золотистый стафилококк (17,3%). В качестве альтернативного вари-

анта достаточно часто (13,6%) опрашиваемые называли вирусы. Следует заметить, что роль вирусов в качестве возбудителей патологии нижних дыхательных путей не столь велика [3]. Установлено, что в фактической структуре возбудителей пневмоний в поликлиниках г. Ставрополя преобладали пневмококки, микоплазмы и энтеробактерии [1].

Среди антибиотиков выбора для амбулаторного лечения респираторных инфекций опрошенные чаще всего называли эффективные препараты: современные макролиды (28,1%), фторхинолоны (23,7%, в том числе примерно в половине случаев – респираторные), защищенные аминопенициллины (22,9%), цефалоспорины (8,8%). Следует отметить, что только в половине случаев уточнялась желательность использования респираторных фторхинолонов.

Значительная часть мнений (24,7%) о необходимости расчета дозы АБП на массу тела имела отношение к пневмониям (атипичной, вирусной, тяжелого течения, стафилококковой, септической). Более редкими вариантами ответов были туберкулез, наличие избыточной массы тела больных и тяжелой сопутствующей патологии у них, заболевания легких у пожилых пациентов, тяжелое течение ОРВИ (все они встречались примерно с одинаковой частотой). Более половины (57,6%) анкет в ответах на этот вопрос не несли значимой информации.

Для лечения ВП в амбулаторных условиях врачи чаще всего предпочитали назначать антибактериальные препараты (АБП) *per os* (82,4%), реже внутримышечно (15,2%). Это соответствует мнению об отсутствии доказанности более высокой эффективности парентерального пути введения АБП при лечении пневмонии нетяжелого течения, каковое чаще всего и проводится в амбулаторных условиях [7].

Первичная оценка эффективности АБП 74,1% врачей совершенно обоснованно проводится в соответствии со стандартным подходом на 2–3 суток от начала антибактериальной терапии. Крайними вариантами являются как оценка её в слишком ранние (24–36 часов; это можно связать с желательностью телефонного контакта с больным через сутки от начала АБТ), так и в излишне поздние (4–6 и даже 7 суток) сроки. Затянутый по времени вариант контроля наиболее опасен при неэффективности антибактериальных средств.

подавляющее большинство (91,8%) опрошенных врачей сообщило, что в ходе лечения пациентов с респираторными инфекциями прибегает к смене АБП. Рациональной предпосылкой к этому чаще все-

го является неэффективность проводимой терапии (84,7%), во многих случаях эта причина сочеталась с одновременным получением результатов исследования чувствительности микрофлоры (55,2%). Развития привыкания флоры к АБП опасались 12,9% врачей. Серьёзной проблемой является то, что 14,1% врачей вообще не видят необходимости в проведении такого исследования.

Комбинации АБП при лечении респираторных инфекций назначают своим пациентам 37,6% врачей. При этом предпочтение отдаётся, как правило, полусинтетическим пенициллинам (55,6%), в том числе защищённым (27,8%), в сочетании с макролидами, фторхинолонами. За ними следуют различные сочетания цефалоспоринов (27,8%) – с теми же фторхинолонами и макролидами. Не в полной мере принципам рациональной фармакотерапии соответствует предложенное некоторыми из анкетированных сочетание цефалоспоринов с защищёнными пенициллинами. При кажущемся разнообразии причин назначения комбинаций препаратов большинство из них можно свести к желанию медицинских работников достичь максимальной эффективности АБТ.

Мнение врачей о средней длительности антибактериальной терапии ВП в 65,4% случаев соответствовало 10 суткам, близкий 7-дневный вариант встречался в 17,6%. Крайними по продолжительности названными временными рамками были от 3 до 14 дней. Каждый 10-й опрошенный (10,8%) либо просто устранился от ответа, либо уклончиво назвал «3-й день нормальной температуры». Необходимо заметить, что мнение большинства врачей (65,4%) в этом вопросе совпало с имеющимся в рекомендациях (10 суток при тяжелом течении заболевания) [3]. Близкий по продолжительности 7-дневный вариант в рекомендациях соответствует лёгкому и средне тяжёлому течению пневмонии. Крайние временные сроки или, вероятно, появились под влиянием рекламы о «ритме вальса» (3 дня), или официально рекомендуются при выявлении в качестве возбудителя стафилококка, энтеробактерий, легионелл, синегнойной палочки (до 14 дней).

Ключевым критерием прекращения АБТ внебольничной пневмонии большинство врачей первой линии общественного здравоохранения назвали положительную динамику клинических симптомов заболевания (56,5%), нормализацию лабораторных показателей (21,2%); на рентгенологическое разрешение пневмонии в этом вопросе ориентировались 16,5% опрошенных. В качестве самостоятельно названного

критерия прекращения АБТ у 5,8% врачей фигурировала нормализация температуры (в том числе – до 3 дней нормальной температуры). Следует отметить, что названные в сумме 43,5% опрошенных в качестве **самостоятельных** условий отмены АБП стойкая нормализация температуры (до 2–3 дней), нормализация лабораторных показателей и рентгенологическое разрешение пневмонии **по отдельности** не являются критериями прекращения АБТ. Это связано с тем, что длительный субфебрилитет и увеличение СОЭ не являются специфическими показателями сохранения в организме бактериальной инфекции, а рентгенологические проявления пневмонии могут разрешаться позднее [7].

Большая часть опрошенных (52,9%) считает, что одновременно с АБП при лечении респираторных инфекций должны обязательно назначаться препараты, нормализующие микрофлору (28,9%), муколитики (24,4%), противовоспалительные средства (17,7%), иммуномодуляторы (13,3%), бронхолитические и нестероидные противовоспалительные препараты (по 11,1%), противогрибковые и противовирусные средства (по 8,9%). Более редкими вариантами ответов были «витамины» (6,7%), «симптоматические средства» (4,4%). Вероятно, более правильным является, на первый взгляд, неопределенный ответ «симптоматические средства», подразумевающий, в принципе, все перечисленные лекарства. Кроме того, сама многочисленность «обязательных» препаратов, по сути дела подтверждает, что таковых не существует. Внушает оптимизм то, что наиболее редким вариантом из ответов на данный вопрос были «витамины». Малообоснованным представляется и применение при **неэпидемических** респираторных заболеваниях инфекционной природы противовирусных средств.

Заключение

Таким образом, оценивая результаты анкетирования врачей амбулаторно-поли-

клинического звена по вопросам антибактериальной терапии при внебольничных пневмониях, следует отметить достаточно высокий уровень знаний большинства из них по этой проблеме. Вместе с тем в ряде случаев имеются пробелы в знаниях врачей (в отношении роли вирусов в качестве возбудителей патологии нижних дыхательных путей, времени оценки эффективности АБП и критериев их отмены) и даже сциентический нигилизм (в отношении необходимости проведения антибиотикограммы).

Список литературы

1. Батурин В. А., Щетинин Е.В. Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний респираторного и мочевыводящего трактов. – Ставрополь, 2006. – 192 с.
2. Представления врачей поликлиники об этиологии и тактике лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / С.А. Рачина, С.Н. Козлов, Е.А. Иделевич и др. // Пульмонология. – 2004. – №2. – С. 6–12.
3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов и др. – М., 2010. – 82с.
4. Ewig S. Community-acquired pneumonia. Epidemiology, risk, and prognosis. Eur. Respir. Mon. – 1997. – №3. – P. 13–35.
5. File T.M. Community-acquired pneumonia// Lancet. – 2003. – №362. – P. 1991–2001.
6. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis / M.J. Fine, M.A. Smith, C.A. Corson et al // J.A.M.A. – 1996. – №275. – P.134–141.
7. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – №163. – P. 1730–1754.
8. Infections disease society of America/ American Thoracic Societe Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults / L.M. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto et al. // Clin. Infect. Dis. – 2007. – №44. – P. 27–72.

Рецензенты:

Амиянц В.Ю., д.м.н., профессор, директор ООО «Кардио», г. Кисловодск;

Колодийчук Е.В., д.м.н., профессор, главный врач Центра клинической фармакологии и фармакотерапии, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 13.07.2011.

УДК 618.2/.3:618.15-084:591.553

ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ СУПРУЖЕСКИХ ПАР В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Мельников В.А., Стулова С.В., Ермолаева Е.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара,
e-mail: stuolov@mail.ru

В результате проведенной системной оценки состояния здоровья женщин и мужчин г. Самары и Самарской области в возрастной группе от 18 до 25 лет выявлены ведущие факторы в структуре репродуктивного здоровья мужчины и женщины на современном этапе – генитальная инфекция, соматическое здоровье и социальный статус. Репродуктивное здоровье молодой семьи на современном этапе зависит от случайной выборки её партнеров, что приводит к снижению репродуктивного потенциала супружеской пары. Результаты исследования послужат совершенствованию и дополнению протокола догестационной подготовки женщины и мужчины.

Ключевые слова: супружеская пара, репродуктивное здоровье, биоценоз, генитальная инфекция

THE PROBLEMS OF MARRIED COUPLES REPRODUCTION HEALTH TALKING INTO ACCOUNT THE MORDEN LIFE

Melnicov V.A., Stulova S.V., Ermolaeva E.V.

GOU VPO «Samara State Medical University», Samara, e-mail: stuolov@mail.ru

As a result the taken system estimate of men and women health who leave in Samara city and its region at the age of 18 till 25 shows the main factors in the structure of men and women reproduction health at the contemporary stage. This factors are genital infections, somatical health and social status. Reproduction health of a young family at the contemporary stage depends on the occasional extract of its partners, which brings reproduction potential of married couple down. Research results will be a good condition for improvement and supplement of wemen and men pregestational training report.

Keywords: married couples, reproduction health, biocenosis genital infections

Рост заболеваемости органов репродуктивной системы у женщин и мужчин оказывает существенное влияние на состояние репродуктивного здоровья населения и определяет уровень репродуктивных потерь.

Особую значимость в последние годы приобрела проблема инфекционно-воспалительных заболеваний половых органов. Около 60–70% всех инфекционно-воспалительных заболеваний происходит за счет хламидиоза и гонореи (ВОЗ, июнь 2000 г.), в 25–60% случаев причиной является бактериальный вагиноз [1]. По данным В.Н. Серова [2], частота БВ колеблется в пределах 15–19% в амбулаторной гинекологической практике, 10–30% среди беременных женщин, 30–70% среди женщин с ИППП. По данным эпидемиологических исследований, 25–40% пациенток акушерско-гинекологических клиник страдают вагинитами [3].

По данным ряда авторов, вагиниты у женщин репродуктивного возраста обусловлены наличием бактериального инфицирования в 45–50% случаев, вульвовагинального кандидоза в 20–25% случаев и трихомониаза в 10–15%.

Особенно остро проблема инфекционно-воспалительных заболеваний стоит в молодежной среде [4]. По данным А.Л. Тихомирова (2004), наибольший пик заболеваемости приходится на период с 15 до 24 лет, а 80% случаев гонореи приходится на жен-

щин 15–20 лет (наибольший пик заболеваний в 15–19 лет, 20–24 года) и мужчин 15–34 года (пик заболевания 15–24 года); хламидиоз диагностируется в 46% в возрасте 15–19 лет, в 30% – в 20–24 года.

На этом неблагоприятном фоне особо важное значение приобретает изучение модели формирования репродуктивного здоровья супружеской пары в молодежной среде с учетом социоэкологических факторов: социального поведения, профессиональной деятельности и региона проживания, что и явилось целью данного исследования.

Материал и методы исследования

Проведен анализ состояния репродуктивного здоровья 77 молодых супружеских пар, из которых 44 пары (городские) проживали в г. Самаре и 32 пары (сельские) – в с. Ново-Аганькино Кинель-Черкасского района. Возраст женщины в супружеской паре определялся границами от 18 до 25 лет. Возраст и место работы мужчин четко не регламентировались, но по условиям отбора они не входили в состав студенческой молодежи. В качестве «супружеской пары» были рассмотрены все случаи проживания в законном браке, а так же феномен так называемого «сожителства», при котором имеет место совместное проживание с одним постоянным половым партнером, ведение совместного хозяйства, планирование и рождение детей, но отношения, при этом, юридически не оформляются. Стаж совместного проживания с одним половым партнером в обоих случаях составил не менее 2-х лет.

По итогам наблюдения в течение года 77 супружеских пар по фертильности распределились следующим

образом: у 56 (72,7%) пар констатирована беременность, а 21 (27,3%) пара не смогли реализовать репродуктивную функцию, при условии не менее одного года регулярной половой жизни без контрацепции, т.е. 27,3% пар был поставлен диагноз «бесплодие».

Анализ времени совместного проживания в супружеской паре показал, что этот интервал соответствует длительности от 2 до 5 лет. Среднее время проживания в супружеской паре составило в группе страдающих «бесплодием» $3,2 \pm 2,1$ года, а в группе с сохраненной фертильностью $3,1 \pm 1,9$ года.

Исследование здоровья мужчин и женщин базировалось на основании данных, записанных в амбулаторную карту и карту профилактических осмотров, а также по результатам анонимного анкетирования.

Диагностические мероприятия включали тщательный сбор анамнеза, выявление групп риска по развитию инфекции в супружеской паре, клинико-лабораторное обследование. При обследовании супружеских пар сбор анамнеза был произведен особо тщательно, он включал возраст пациентки и ее супруга, социальный статус, место проживания, условия труда, особенности питания и наличие вредных привычек, наследственность, данные соматического, аллергологического, урологического, акушерско-гинекологического анамнеза. Было проведено клинико-лабораторное обследование: гинеколог, уролог, бактериоскопическое и бактериологическое исследование, ПЦР-диагностика, серологический, биохимический и иммуноферментный анализ. Оценка биотопа влагалища проводилась по классификации предложенной Кира Е. [5]. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ условий труда женщин из супружеской пары показал, что 60,9% женщин трудились в качестве рабочих, их условия труда, в значительной степени, были сопряжены с воздействием вредных факторов производства, а 39,1% человек группы работали в качестве служащих и в меньшей степени подвергались воздействию производственных вредностей.

В ходе исследования нас интересовали факторы, негативно влияющие на реализацию репродуктивной функции и препятствующие воспроизводству здорового полноценного потомства. Наблюдение велось в течение года, в итоге пары распределились следующим образом: 72,7% пар констатировали беременность, а 27,3% были признаны «бесплодными». Среднее время проживания в супружеской паре, страдающей бесплодием 3,2 года, в группе с сохраненной фертильностью – 3,1 года. Средний возраст женщин в группе составил 24,1 года и 23,7 года соответственно, мужчин – 29,7 лет и 27,4 лет соответственно. По профессиональному признаку женщины в обеих группах были представлены рабочими и служащими, примерно, в равных пропорциях: 58,3% рабочих и 46,9% служащих и 41,7% и 53% соответственно. Среди

мужчин преобладали служащие и частные предприниматели 41,7 и 33,3%; и 34,4 и 34,4% соответственно; в меньшем количестве – рабочие 25 и 28,1% соответственно и совсем мало безработных, они присутствовали только в «фертильной» группе – 3,1%.

Следует сказать, что уровень образования, как среди женщин, так и среди мужчин обеих групп был достаточно высоким. Среди женщин преобладало высшее и среднеспециальное образование: 41,7 и 50% и 50 и 40,6% соответственно, а среди мужчин высшее: 58,3 и 53,1% соответственно.

Анализ анамнестических данных показал, что женщины, страдающие бесплодием, начали жить половой жизнью раньше, чем женщины с сохраненной фертильной функцией: средний возраст начала половой жизни составил $16,3 \pm 2,3$ лет и $18 \pm 3,8$ лет соответственно. Однако среди мужчин первый сексуальный контакт состоялся достаточно рано в обеих группах: средний возраст начала половой жизни составил $16,3 \pm 2,3$ лет и $16,6 \pm 3,1$ лет соответственно.

Женщины и мужчины обеих групп отличались по количеству перенесенных в прошлом соматических заболеваний. На одну «бесплодную» женщину пришлось $3,3 \pm$ соматических заболеваний, на одну «фертильную» – $1,9 \pm$ заболевания. Среди мужчин прослеживалась та же тенденция: в группе «болели» чаще, чем в группе «фертильных» – 3,1 и 1,8 соответственно.

Среди женщин преобладали такие заболевания, как хронический тонзиллит – 41,7% и 21,9% соответственно; аппендицит с последующей аппендэктомией – 41,7 и 15,6% соответственно; хронический пиелонефрит – 33,3 и 12,5% соответственно. Среди мужчин преобладали хронический пиелонефрит – 41,7 и 12,5% соответственно, заболевания органов дыхания.

Анализируя состояние репродуктивного здоровья женщин обеих групп, мы выяснили, что нарушение менструального цикла чаще имели функциональный характер. Среди женщин, страдающих бесплодием, преобладали менструальные циклы более 35 дней, и менее 21 дня, по сравнению с женщинами с сохраненной фертильностью: 58,3 и 18,8% соответственно и 8,3 и 3,1% соответственно. Кроме того, среди пациенток с нарушенной репродуктивной функцией, чаще встречались менструальные выделения до 3-х дней: 41,7% группы против 15,6% среди «фертильных», и характеризуются ими как «скудные»: 41,7% против 25% среди «фертильных». 33,3% женщин, страдающих бесплодием, говорили о вторичной аменорее, в то время как среди «фертильных» таких было 6,3% человек.

Данные анализа показали, что у женщин обеих групп в анамнезе были беременности, но среди «фертильных» пациенток их было 1,09 на одну женщину, в то время как среди «бесплодных» только 0,33, более того, в группе с нарушенной фертильностью родами не закончилась ни одна беременность и имела место эктопическая беременность, что составило 0,08, в то время как, среди фертильных такой патологии не было.

Следует сказать, что среди пациенток, страдающих бесплодием, достаточно часто встречались нейроэндокринные синдромы, в то время как среди женщин с сохраненной фертильностью – это единичные случаи. В данном случае речь идет о синдроме поликистозных яичников: 33,3 и 3,1% соответственно и гиперпролактинемия: 16,7 и 3,1% соответственно.

По результатам микроскопии влагалищных мазков можно сказать, что явление нормоценоза – это редкость для женщин, страдающих «бесплодием», он встречался только у 8,3% пациенток, несколько чаще был обнаружен «промежуточный» тип мазков – 16,7% случаев. Большая часть мазков, взятых у женщин из «бесплодной» группы, соответствовал бактериальному вагинозу – 50% случаев и микотическому вагиниту – 16,7% случаев. В то же время 50% мазков, взятых у женщин с сохраненной фертильной функцией, соответствовал «промежуточному» типу, 28,1% мазков – нормоценозу и только 12,5% – бактериальному вагинозу. Микотический вагинит встречался в 9,4% случаев.

Микробиологическое и бактериологическое исследования показали: во-первых, обсемененность микроорганизмами половых органов женщин «бесплодной» группы в несколько раз выше, чем у женщин в группе с сохраненной фертильной функцией, а во-вторых, в половых путях «бесплодных» пациенток чаще встречались абсолютные патогены, такие как хламидии – 41,7% и 6,3% соответственно; *Mycoplasma genitalium* в 25 и 6,3% случаев соответственно; *Trichomonas vaginalis* – 33,3 и 6,3% случаев соответственно; *Ureaplasma urealyticum* в диагностическом титре – 33,3 и 12,5% соответственно. Кроме того, в половых путях в группе «бесплодных» женщин значительно преобладали смешанные инфекции.

Дальнейшее бактериологическое исследование выявило следующие тенденции: во-первых, значительное снижение лакто- и бифидобактерий в биоценозе влагалища женщин «бесплодной» группы по сравнению с таковыми у женщин в группе с сохраненной фертильной функцией и, во-вторых, преобладание анаэробных бактерий над аэробными и факультативно анаэробными

микроорганизмами в соотношении 1,5:1 в биоценозе влагалища «бесплодных», в то время как у «фертильных» пациенток соотношение анаэробов к аэробам составило 8:1, что соответствует более выраженным сдвигам в биоценозе репродуктивных органов женщин «бесплодной» группы.

Анамнестические данные, касающиеся репродуктивного здоровья мужчин, показали, что большая часть перенесенных в прошлом заболеваний носили инфекционно-воспалительный характер и значительно реже были обусловлены нарушениями развития половой системы. У 91,7% в «бесплодной» группе мужчин и 46,9% «фертильных» перенесли, в прошлом, уретрит; 16,7% страдающих бесплодием и 3,1% «фертильных» лечились по поводу простатита; 33,3 и 15,6% соответственно лечились по поводу баланопостита; 25 и 6,3% соответственно – по поводу везикулита. Варикоцеле значительно преобладало в группе страдающих бесплодием и составило 33,3% данной группы мужчин, что соответствует данным литературы, согласно которым расширение вен семенного канатика в структуре мужской инфертильности является одной из ведущих причин [6].

Данные анамнеза свидетельствовали о значительном количестве генитальных инфекций, перенесенных мужчинами обеих групп. Однако количество случаев заболеваний среди пациентов «бесплодной» группы значительно превосходило таковые в группе с сохраненной фертильной функцией. Наиболее часто встречался хламидиоз – 50 и 9,4% случаев соответственно. Хотя, по данным литературы, наиболее частой инфекцией, встречающейся среди заболеваний мужской репродуктивной системы, является гонорея. На втором месте по частоте находилась *Ureaplasma urealyticum*. Данный микроорганизм был выявлен у 41,7% в «бесплодной» группе мужчин и у 15,6% в группе «фертильных» мужчин. Гонорея находилась только на третьем месте по частоте случаев обнаружения. Ее перенесли, в прошлом, 33,3% мужчин «бесплодной» группы и 12,5% «фертильной» группы. С такой же частотой встречалась неспецифическая бактериальная флора (как источник воспаления) и трихомониаз. У 91,7% мужчин «бесплодной» группы и 37,5% «фертильной» группы перенесли смешанные инфекции. Микроскопия мазков, проведенная мужчинам обеих групп во время исследования, подтвердила состояние хронического воспаления в уретре достаточно большого количества пациентов, но 83,3% из них входили в группу с нарушенной фертильной функцией.

Более углубленное обследование методом ПЦР подтвердило достаточно высокий уровень инфицирования мужчин обеих групп, прежде всего, уреоплазмами – 41,7 и 21,9% соответственно; хламидиями – 33,3 и 3,4% соответственно и вирусом простого герпеса – 25 и 12,5% соответственно.

Бактериологическое исследование выявило значительное количество случаев хронической гонореи – 25% и трихомониаза – 33,3% среди мужчин «бесплодной» группы, в то время как у мужчин в группе с сохраненной фертильной функцией данные заболевания не превышали 10%-й порог. Кроме того, бактериологическое исследование микрофлоры половых путей мужчин обеих групп показало незначительное разнообразие видового состава аутофлоры. Однако чаще всего были выявлены микроорганизмы, потенциально наиболее опасные для возникновения воспалительного процесса в половых органах. У 75% «бесплодных» мужчин и 15,6% «фертильных» были обнаружены пептококки; у 66,6 и 12,5% – бактероиды; у 33,3 и 12,5% – пропионбактерии. Среди аэробной микрофлоры в 83,3% мужчин «бесплодной» группы и у 15,6% мужчин в группе с сохраненной фертильной функцией были верифицированы стрептококки; у 66,7% «бесплодных» и 12,5% «фертильных» – стафилококки. В 66,7% случаев среди страдающих бесплодием и в 15,6% случаев среди здоровых мужчин была выявлена кишечная палочка.

Таким образом, сопоставляя видовой состав микрофлоры между группами, нами выявлено преобладание анаэробной флоры над аэробной у мужчин из супружеских пар с сохраненной фертильностью. Это соотношение составило 2,2:1, а у мужчин из «бесплодных» супружеских пар преобладает аэробная флора и соотношение анаэробная/аэробная флора составило 0,71:1. Сравнивая это соотношение с данными, полученными у женщин, мы пришли к заключению, что биоценоз уретры мужчин подвержен большему воздействию условно-патогенной флоры, так как нет колонизации слизистой уретры лактобактериями. Это положение также подтверждается тем, что урогенитальная инфекция выявлена нами у 90% мужчин, а у женщин в 70,4% случаев.

При выявлении доминирующих причин бесплодия у мужчин в группе «бесплодных» супружеских пар было выявлено, что у 5 (41,7%) таковыми являются органическая патология репродуктивных органов: крипторхизм в 1 (8,1%) случае, варикоцеле у 4 (33,3%), и урогенитальная инфекция у 7 (58,3%) мужчин. Последняя представлена во всех 7 случаях ИППП: гонорея у

3-х мужчин, трихомониаз в сочетании с хламидиозом у 4-х мужчин.

При изучении фертильности спермы у всех 12 мужчин из группы «бесплодных» супружеских пар нами выявлено сохранение фертильности спермы у 5 мужчин (41,7%).

Проведя анализ причин бесплодия 12 супружеских пар, нами выявлено, что у трёх пар наступала беременность, которая в одном случае закончилась эктопической беременностью, в другом – медицинским абортom, в третьем случае – два самопроизвольных аборта. У этих женщин было диагностировано вторичное бесплодие, которое составило 25%.

При выявлении доминирующих причин бесплодия у женщин в группе «бесплодных» супружеских пар было выявлено, что у 5 (41,7%) женщин таковыми являются эндокринные факторы, у 4 (33,3%) генитальная инфекция, вызванная ИППП, у 3 (25%) женщин не было выявлено доминирующих причин бесплодия. У 9 (75%) женщин отмечалось нарушение биоценоза влагалищного биотопа, т.е. развитие дисбиоза влагалища.

При анализе структуры бесплодия в супружеской паре нами было констатировано, что «женский» фактор составил 41,7%, мужской фактор – 33,3%, обоюдное «бесплодие» – 25%.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о необходимости ориентировать современную молодежь на сохранение индивидуального репродуктивного здоровья, в формировании которого на современном этапе ведущую роль играет урогенитальная инфекция.

Список литературы

1. Тихомиров А.Л. Комплексное лечение смешанных генитальных инфекций / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // Гинекология. – 2004. – Т.6, № 6. – С. 289–292.
2. Серов В.Н. Лечение урогенитальных инфекций у женщин в современных условиях / В.Н. Серов, И.И. Баранов // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 8.
3. Клиническая эффективность применения культуры собственных лактобацилл для восстановления биоценоза влагалища / В.А. Мельников, Н.А. Краснова, Т.С. Высоцких, Н.Г. Миронова, Е.А. Чернышева // Пермский медицинский журнал. – 2007. – №1-2, т. 24. – С. 36–38 с.
4. Рудакова Е.Б. Инфекционная патология нижнего отдела половых путей женщины и бесплодие (обзор литературы) / Е.Б. Рудакова, С.И. Семенченко, О.Ю. Панова, Н.В. Кучинская // Гинекология. – 2004. – Т.6, № 3. – С. 132–136.
5. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – СПб., 2001. – 364 с.
6. Белокриницкая Т.Е. Репродуктивное и контрацептивное поведение женщин Забайкалья / Т.Е. Белокриницкая, Л.Л. Лобачева, З.Б. Жамсаранов // Планирование семьи. – 2002. – № 2. – С. 8–10.

Рецензенты:

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, врач ММУ ГКБ №3, г. Самара;

Линева О.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара.

Работа поступила в редакцию 18.07.2011.

УДК 797+615.32

УРОВЕНЬ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У СПОРТСМЕНОВ ВОДНЫХ ВИДОВ СПОРТА В ПЕРИОД ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Мельников В.И.

ФГОУ ВПО «Дальневосточный государственный технический рыбохозяйственный университет»,
Владивосток, e-mail: dalrybvtuz@dalrybvtuz.ru

В работе дана сравнительная оценка уровня провоспалительных (ИЛ-1 β , ИНФ γ , ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в крови спортсменов-ребцов в период интенсивных физических нагрузок. Комплексная оценка цитокинового профиля крови спортсменов-ребцов позволила выявить нарушения процессов иммуногенеза в предсоревновательный период и после участия в международных соревнованиях. Экспериментально установлено, что интенсивные нагрузки характеризуются активацией Th-1 иммунного ответа и могут привести к нарушению продукции иммуноглобулинов и гуморального иммунитета. Возникает необходимость разработки программы для иммунореабилитации после перенесенных максимальных и субмаксимальных физических нагрузок.

Ключевые слова: физическая нагрузка, переутомление, иммунитет, цитокины, стресс-реакция

THE LEVEL OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES OF HIGHLY EXPERIENCED ROWERS IN THE PERIOD OF STRENUOUS EXERCISES

Melnikov V.I.

FSEI HPE Far Eastern State Technical Fisheries University, Vladivostok,
e-mail: dalrybvtuz@dalrybvtuz.ru

This article gives a comparative evaluation of the level of pro-inflammatory (IL-1 β , INF γ , IL-2) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10) in the blood of rowers-athletes in the period of strenuous exercises. Integrated evaluation of cytokine picture of rowers-athletes' blood made it possible to detect disorders of immunogenesis during the pre-competition period as well as after participation in international sporting competitions. Experiments proved that strenuous exercises are defined by the activation of Th-1 immune response and can cause disorders of immunoglobulin production and humoral immunity. So there is a need to launch a program for immune rehabilitation after the maximal and submaximal physical exercises.

Keywords: physical exercise, over-strain, immunity, cytokines, stress reaction

Современный спорт высших достижений делает спортсменов группой риска по развитию заболеваний различных органов и систем.

А.В. Зурочка с соавт. (2005) изучали состояние иммунной системы борцов, пловцов и лыжников в течение годичного цикла тренировок. Ими было установлено, что в период интенсификации физической нагрузки в предсоревновательный период регистрируется более выраженное угнетение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета [2].

У спортсменов высокого класса в период усиленной тренировки и ответственных соревнований снижается уровень иммуноглобулинов в крови, вплоть до полного исчезновения некоторых классов – IgG, падает также уровень IgM [3], отмечается высокая заболеваемость аллергическими болезнями с преобладанием повышенной чувствительности к бытовым и пылевым аллергенам [8]. У спортсменов в период интенсивных тренировок снижается число полиморфноядерных лейкоцитов и их способность к фагоцитозу, которая обычно стимулируется при умеренных тренировках. При интенсивных тренировках снижается синтез ИЛ-2 и

интерферона- α (ИНФа), что продемонстрировано при вирусной стимуляции лимфоцитов *in vitro* [4]. Снижается способность к первичному и вторичному иммунному ответу, угнетается индуцированный вирусом синтез ИНФ, уменьшается содержание комплемента. Уменьшение способности к иммунному ответу у спортсменов в период высокого психоэмоционального напряжения продемонстрировано при их вакцинации, тогда как при умеренных тренировках вакцинный эффект может повышаться [9].

Эти изменения во многом обусловлены стресс-реакцией и переутомлением. Основой являются повышенная выработка адренкортикотропного гормона (АКТГ) и индуцированная ею гиперпродукция стероидных гормонов стресс-реакции. К основным мишеням этих гормонов относятся лимфоциты, что и определяет реакцию иммунной системы на их действие и изменение устойчивости организма к инфекциям при ее развитии. Следует отметить также значимую роль цитокинов, активация продукции которых при стресс-реакции не только приводит к повышенной секреции глюкокортикостероидов, но и оказыва-

ет существенное угнетающее действие на функции клеток системы иммунитета через модуляцию внутриклеточных сигнальных путей, индуцируемую взаимодействием лиганд-рецептор [6].

Экспериментально показано, что АКТИВ и кортизон активируют латентные инфекции и обуславливают гибель животных от обычно не патогенной для них флоры слизистых оболочек респираторного тракта и кишечника. Течение инфекций характеризуется большей диссеминацией микробов по организму, усиленным их размножением и уменьшением воспаления [7].

Физическое утомление вызывает у животных генерализацию инфекции и смерть [4], повышается чувствительность к вирусам *Herpes simplex*, снижается первичный и вторичный иммунный ответ на бактериальные антигены. Время персистенции вируса Коксаки В в тканях внутренних органов и скелетной мускулатуре увеличивалось в десятки раз у перенесших стресс животных, значительно снижается активность естественных клеток-киллеров [7].

Стресс умеренной интенсивности вызывает преимущественно перераспределение лимфоцитов, в крови регистрируется лимфопения. В то же время усиливается антиген-неспецифическая составляющая иммунной защиты с целью недопустимости проникновения патогенных микроорганизмов. Отражением этого процесса служит мобилизация гранулоцитарного резерва, резкое увеличение числа нейтрофильных гранулоцитов в крови. Но уже при умеренном стрессе у мышей наблюдали нарушение морфологии селезенки, Th1/Th2-циткиновой сети, функций естественных киллеров (NK) [10].

Иная ситуация возникает при длительных и интенсивных стрессорных воздействиях. Повышение концентрации глюкокортикоидов позволяет им проникать в клетки за счет пассивной диффузии и связываться с рецептором для глюкокортикоидов, который находится в цитоплазме. Активированный благодаря присоединению кортикостероида комплекс гормон-рецептор проникает в ядро, связывается с определенными участками ДНК и осуществляет регуляцию транскрипции генов. В результате тормозится синтез интерлейкинов-1, -2, -3, -4, -5, -6, -8, -11, -12, -13, ИНФγ, ФНОα.

В условиях интенсивного стресса концентрация кортикостероидов существенно возрастает и вызывает апоптоз, развивающийся в пределах 10–12 часов после действия индукторных факторов, что служит важной причиной снижения функциональной активности клеток иммунной системы [6].

Совершенно очевидно, что под влиянием стресса, приводящего к перераспределению лимфоидных клеток, к изменению гормонального и цитокинового статусов организма и, в результате, к нарушению клеточных функций, происходят сдвиги молекулярных событий в клетках, определяющих нарушение процессов нормального функционирования различных клеточных систем организма. При этом отмечается, что у спортсменов, представляющих разные виды спорта, существенно различаются реакции иммунной системы [8]. Исследования, выполненные на пожилых людях, ведущих сидячий образ жизни, которым давали аэробную умеренную тренировочную физическую нагрузку 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев, не выявили существенных изменений в периферической крови общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов. Более того, неизменным оставалось содержание CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺-клеток. Однако зарегистрирована тенденция к увеличению доли CD4⁺ и CD8⁺-наивных клеток (CD45RO⁻) и снижению доли CD4⁺ клеток памяти (CD45RO⁺). Небольшая физическая нагрузка повышала пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены (Con A). Нестимулированный цитотоксический эффект NK-клетками K562 клеток также возрос. Таким образом, мышечная нагрузка способна оказывать влияние на состояние иммунной системы [7].

Профессионализация спорта с вовлечением большого количества молодых людей и разрозненность мнений о влиянии физических нагрузок на функцию различных органов и систем диктуют необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Целью исследования явилась сравнительная оценка уровня провоспалительных (ИЛ-1β, ИФНγ, ИЛ-2) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) в крови спортсменов-гребцов в предсоревновательный период и после международных соревнований.

Материалы и методы исследования

Обследован 51 человек в возрасте от 18 до 24 лет (20,1 ± 1,4 года). Исследования проводились среди высококвалифицированных спортсменов (36 спортсменов-гребцов мастеров спорта, кандидатов в мастера спорта, 1 разряда) в предсоревновательный период и после соревнований. Контролем служила группа практически здоровых студентов (15 человек), сопоставимых по возрасту, активно не занимающихся спортом. Спортсмены обследованы в период интенсивных нагрузок тренировочного микроцикла и после международных соревнований. Все участники подписали информированное согласие. Забор крови проводился утром, натощак в условиях асептики про-

цедурной медицинской сестрой. Исследования образцов крови проводили в лаборатории ООО «Авиценна плюс» (ген. директор Пополитов А.П.).

Определение уровня цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного ИФА. Учет результатов производили с помощью иммуноферентного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчет количества цитокинов осуществляли путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пг/мл.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.9» методами параметрической или непараметрической статистики с подсчетом средней арифметической, среднего квадратического отклонения, или медианы. Различия между связанными и несвязанными группами оценивали методами Вилкоксона, Стьюдента или Манна-Уитни. Корреляционный

анализ проводили с помощью коэффициентов Пирсона или Спирмена. Объем выполненных исследований позволил оценить результаты с достоверностью 95-99% при использовании соответствующих статистических методов.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что содержание цитокинов в сыворотке крови людей контрольной группы было низким и определялось в 60% случаев (таблица). Это согласуется с мнением большинства исследователей об индуцибельном характере продукции большинства цитокинов [4].

Содержание цитокинов в сыворотке крови обследованных людей

| № п/п | Показатели | Контрольная группа | Период интенсивных тренировок | После соревнования | <i>p</i> |
|-------|-------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------|----------|
| 1 | ИЛ-1β пг/мл | 1,69 ± 0,15 | 7,30 ± 2,43 | 171,30 ± 40,36*** | < 0,01 |
| 2 | ИФНγ пг/мл | 0,1 ± 0,06 | 5,46 ± 2,56* | 2,46 ± 1,84 | > 0,05 |
| 3 | ИЛ-4 пг/мл | 0,02 ± 0,01 | 0,44 ± 0,25 | 0,04 ± 0,01 | > 0,05 |
| 4 | ИЛ-10 пг/мл | 0,16 ± 0,1 | 3,62 ± 2,1 | 1,0 ± 0,5 | > 0,05 |
| 5 | коэф. ИФНγ/ИЛ-4 | 5,0 ± 0,3 | 12,4 ± 1,2* | 61,5 ± 8,0*** | < 0,001 |
| 6 | коэф. ИЛ-1β/ИЛ-10 | 10,5 ± 0,2 | 2,0 ± 0,3** | 170,0 ± 20,0*** | < 0,001 |

Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой: $p < 0,05$ – *, $p < 0,01$ – **, $p < 0,001$ – ***.

В период интенсивных физических нагрузок выявлено существенное увеличение уровня ИФНγ в сыворотке крови ($5,46 \pm 2,56$ пг/мл против $0,1 \pm 0,06$ пг/мл; $p < 0,05$), при этом количество ИЛ-1β, ИЛ-4 и ИЛ-10 в крови имело лишь тенденцию к повышению, однако различия не достигали статистически значимых величин (см. таблицу). Комплексная оценка полученных результатов, с расчетом коэффициентов ИЛ-1β/ИЛ-10 и ИФНγ/ИЛ-4, отражающих провоспалительный потенциал и соотношение двух основных субпопуляций Т-хелперов (Th 1/Th 2) соответственно, позволили установить, что в предсоревновательный период усиливается функциональная активность Т-хелперов I типа, опосредующих активацию клеточного иммунитета, в том числе макрофагов. При этом зафиксирована относительная недостаточность активности Th 2 типа, обеспечивающих усиление продукции иммуноглобулинов В-лимфоцитами. Возможно, этим объясняется установленный рядом исследователей [3] дефицит иммуноглобулинов IgG и IgM у спортсменов в период усиленных тренировок. Тогда как провоспалительный коэффициент (ИЛ-1β/ИЛ-10), напротив, снижился

($2,0 \pm 0,3$ против $10,5 \pm 0,2$; $p < 0,01$), что можно расценивать как компенсаторную реакцию с активацией популяции естественных супрессорных или регуляторных клеток (T reg), которые обеспечивают контроль воспалительных реакций, ингибируя процессы гиперактивации клеток.

После международных соревнований определены более выраженные сдвиги уровня цитокинов в крови (см. таблицу). Определена гиперпродукция ИЛ-1β ($171,30 \pm 40,36$ пг/мл, $p < 0,001$). Очевидно, это связано с психоэмоциональным стрессом. Имеются данные о том, что норадреналин действует на макрофаги и изменяет продукцию ими ИЛ-1 [1]. ИЛ-1 способен проникать через капилляры в гипоталамус. При этом цитокин действует на астроциты, которые непосредственно прилегают к капиллярам, астроциты начинают продуцировать простагландин E₂, индуцирующий кортикотропин-либерин [1]. Дальнейшие события укладываются в классическую схему активации гипоИПталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с итоговым выбросом гормонов надпочечников (катехоламинов и глюкокортико-стероидов) в кровь. Более того, катехоламины способны оказывать регулирующее вли-

яние на функции Т-лимфоцитов, так как β_2 -адренорецепторы экспрессированы на поверхности Т-хелперов I типа. Этим можно объяснить и полученное нами существенное увеличение коэффициента ИФН γ /ИЛ-4 ($170,0 \pm 20,0$ против $2,0 \pm 0,3$; $p < 0,001$). Относительный дефицит ИЛ-4 приводит к усугублению нарушений гуморального иммунитета, определенного нами и в предсоревновательный период. Следует учитывать, что действие катехоламинов дозозависимо. В эксперименте [5] показали, что чрезмерно высокие дозы адреналина приводят к дегенеративным изменениям в больших гранулярных лимфоцитах и индуцируют апоптоз иммунокомпетентных клеток, ингибируя ИФН γ [20], с чем, вероятно, связан более низкий уровень ИФН γ после соревнований по сравнению с предсоревновательным периодом ($2,46 \pm 1,84$ пг/мл против $5,46 \pm 2,56$ пг/мл). Снижение продукции ИФН γ может быть также обусловлено действием кортикостероидов. Было показано, что они подавляют выработку ИЛ-12 моноцитами, стимулированными липополисахаридом, усиливая при этом выработку моноцитами ИЛ-10, что в целом приводит к уменьшению продукции ИФН γ [1].

Таким образом, комплексная оценка цитокинового профиля крови спортсменов высоких достижений, занимающихся водными видами спорта, позволила выявить нарушения процессов иммуногенеза в период интенсивных тренировок в предсоревновательный период и особенно после международных соревнований.

Установлено, что интенсивные физические нагрузки характеризуются активацией Th I типа иммунного ответа, что может приводить к нарушению продукции иммуноглобулинов и гуморального иммунитета.

После международных соревнований выявлена гиперпродукция ИЛ-1 β с усугублением нарушений иммунорегуляции. Гиперактивация провоспалительных клеточных реакций является важным патогенетическим фактором развития иммунопатологических состояний у спортсменов,

что следует учитывать при разработке программ их иммунореабилитации.

Список литературы

1. Высшая нервная деятельность и иммунитет / В.В. Абрамов, Т.Я. Абрамова, Д.Н. Егоров, К.В. Вардосанидзе. – Новосибирск: СО РАМН, 2001. – 123 с.
2. Зурочка А.В., Журило О.В., Сашенков С.Л. Динамика изменения состояния иммунной системы спортсменов различных специализаций в течение годового цикла тренировочного процесса // Мед. иммунология. – 2005. – Т. 2, 3, № 7. – С. 223.
3. Длительное изучение сывороточных иммуноглобулинов у профессиональных лыжниц в тренировочном периоде / Б.Б. Першин, А.Б. Гелиев, Г.Г. Чуракова и др. // Иммунология. – 2003. – Т. 24, №5. – С. 298–304.
4. Суркина И.Д., Орлова З.С., Орлова Г.С. Изменения иммунитета при стрессе // Физиология человека. – 1989. – №12. – С. 480–484.
5. Танаева Н.И., Балмасова И.П. Адренергическая регуляция *in vitro* ультраструктуры больших гранулярных лимфоцитов (БГЛ) // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии // 1 нац. конф. ассоц. аллергологов и клинических иммунологов. – М., 1997. – С. 330.
6. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН, 2005. – 428 с.
7. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Клишкин, Е.Г. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 260 с.
8. Шаратанова Н.В. Особенности клинико-иммунологических и аллергологических показателей в норме и при аллергопатологии у спортсменов высших достижений: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
9. Escola J., Remekane O., Soppi E. Effect of short stress on lymphocyte transformation and antibody formation // Clin. Exp. Immunol. – 1978. – Vol. 32. – P. 339–345.
10. Effects of D2-dopamine and α -adrenoceptor antagonist in stress induced changes on immune responsiveness of mice / A. Figerova, M. Srares, M. Kuldova et al. // J. Neuroimmunology. – 2002. – №1-2. – P. 55–65.

Рецензенты:

Сомова Л.М., д.м.н., профессор, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения ПАН, г. Владивосток;
Маркелова Е.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО Владивостокского государственного медицинского университета Минздрава России, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 12.07.2011.

УДК 616.155.1/.61-002.3/.12-008.331.1

ЗАРЯДОВЫЙ БАЛАНС ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ И НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹Муравлёва Л.Е., ¹Молотов-Лучанский В.Б., ¹Колесникова Е.А., ¹Клюев Д.А.,

²Мурсалова Ж.Ш., ¹Мурзатаева А.М., ³Агей Л.Г.

¹Государственный медицинский университет, Караганда,

e-mail: muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru, mythrandir79@mail.ru;

²Областная клиническая больница, Караганда;

³Клиника «Гиппократ», Караганда

Проведено изучение зарядового баланса эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом и на фоне артериальной гипертензии. Группы сравнения составили больные хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией. Регистрировали изменение рН суспензии эритроцитов (Δ рН) при термостимуляции. Наиболее значимые изменения Δ рН эритроцитов зафиксированы в температурном диапазоне от 37 до 58 °С. Установлен неоднозначный характер изменения зарядового баланса крови у больных обследуемых групп.

Ключевые слова: заряд эритроцитов, артериальная гипертензия, пиелонефрит

ERYTHROCYTE CHARGE BALANCE IN BLOOD OF PATIENTS AT (WITH) CHRONIC PYELONEPHRITIS ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

¹Muravlyova L.E., ¹Molotov-Luchanskiy V.B., ¹Kolesnikova E.A., ¹Kluyev D.A.,

²Mursalova Z.S., ¹Murzataeva A.M., ³Agey L.G.

¹State medical university, Karaganda,

e-mail: muravlev@inbox.ru, vilen53@mail.ru, mythrandir79@mail.ru;

²Regional clinical hospital, Karaganda;

³«Hippocrates»-medical clinic, Karaganda

The investigation of blood erythrocytes charge balance in patients with chronic pyelonephritis associated with arterial hypertension was carried out. The patients with chronic pyelonephritis and with essential arterial hypertension were considered like comparison groups. The change of pH (Δ pH) in erythrocyte suspension under temperature stimulation was registered. The most significant changes of Δ pH in erythrocyte suspension were observed in temperature range from 37°C to 58°C. The ambiguous patterns of erythrocyte charge disruption in blood at patients of examined groups were fixed

Keywords: erythrocyte charge, arterial hypertension, pyelonephritis

Структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов являются одним из важных механизмов развития патологических состояний, в том числе, болезней почек и артериальной гипертензии [1, 2, 4]. Сочетание хронической почечной патологии с артериальной гипертензией создает серьезную угрозу для функциональной выживаемости почек. В этой связи актуальным является исследование как факторов сдерживания, так и прогрессирования сочетанных состояний. В частности, в настоящее время одним из перспективных направлений в медико-биологических исследованиях является изучение электрических свойств крови. Показано нарушение заряда эритроцитов и изменение вязкости крови детей с калькулезным пиелонефритом [6].

Целью нашего исследования явилось изучение зарядового баланса эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом (ХПл), ассоциированным с артериаль-

ной гипертензией (АГ). В группы сравнения включены больные хроническим пиелонефритом без артериальной гипертензии и пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией (эАГ).

Материал и методы исследования

Сформированы 3 группы больных. В основную группу вошли 17 пациентов, страдающих хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией. Хронический пиелонефрит у всех больных данной группы характеризовался латентным течением, то есть обострения процесса протекали с минимальными клиническими проявлениями и/или не фиксировались чаще одного раза в два-три года. Критериями обострения процесса были дизурические явления, в основном в виде поллакиурии и никтурии и/или мочевого синдром с преобладанием лейкоцитурии и малой протеинурии (до 1 г/л в разовой порции утренней мочи и менее 1 г за сутки). Для подтверждения инфекционно-воспалительной природы патологии почек проводилось бактериологическое исследование мочи, результат которого читался как положительный при обнаружении не менее 10^6 микробных тел. У 79% больных ХПл высевались условно патогенная E. coli

и Enterococci, у 30% больных микробный пейзаж был представлен St. aureus, Klebsiella и ассоциациями микроорганизмов. В период нашего исследования у пациентов основной группы диагностировалась активность процесса минимальной или средней степени (критериями активности были выраженность мочевого синдрома, интенсивность дизурических явлений). ХПл у данных пациентов сочетался с артериальной гипертензией 1 или 2 степени. При этом наши исследования проводились на этапах либо поступления в стационар, либо начала наблюдения у нефролога при минимуме лекарственного воздействия. Так, артериальная гипертензия корректировалась с помощью гипотензивной монотерапии, антибактериальная терапия стартовала спустя сутки после нашего осмотра и забора крови и мочи на специальное и стандартные виды исследований. Группы сравнения составили 18 пациентов с хроническим пиелонефритом также в стадии обострения с минимальной и средней степенью активности воспалительного процесса. У этих больных артериальная гипертензия отсутствовала не только в момент обследования, но и анамнестически. Во второй группе сравнения были 15 больных эссенциальной артериальной гипертензией 2-й или 3-й степени. Диагноз эАГ выставлялся на основании исключения ассоциированных патологических состояний и нозологических форм, в том числе болезней почек, эндокринной, сосудистой патологии. Анамнез АГ у данных пациентов был длительным, более 25% из них страдали АГ с юности, 87% имели наследственную предрасположенность к эАГ. Возраст всех обследованных больных составлял от 27 до 58 лет. Мужчин среди них было 19, женщин – 31.

Принцип регистрации зарядового баланса основан на изменении рН эритроцитов (Δ рН) при термостимуляции [3]. Для регистрации сконструирован прибор «Регистратор электропроводности биологических жидкостей РЭБЖ». На прибор получен сертификат соответствия № КЗ.3500564.05.0106913. Разработано программное обеспечение, защищенное свидетельством о регистрации объекта интеллектуальной собственности РК № 1092 (от 18 июня 2010 г.). Были сформированы 3 группы больных. В основную группу вошло 17 больных с сочетанием хронического пиелонефрита с латентным течением в стадии обострения и активностью I–II степени с артериальной гипертензией 2–3-й степени. Группы сравнения составили 18 с латентным течением хронического пиелонефрита в стадии обострения, активностью I–II степени, а также 15 больных с артериальной гипертензией 2–3-й степени.

В качестве материала исследования использовалась венозная кровь, стабилизированная гепарином. Эритроцитарная масса отделялась от плазмы путем центрифугирования при 3000 об./мин в течение 10 мин. Эритроциты трижды отмывались трехкратным объемом физиологического раствора. Отмытые эритроциты разбавлялись физиологическим раствором в соотношении 1:6 (1 часть эритроцитов, 6 частей физраствора). Суспензию эритроцитов помещали в кювету прибора. Запись начинали при прогреве кюветы до 35 °С. После установления 58 °С запись измерений вели еще 20 минут. Для оптимизации анализа предложено разбить кривую на два домена. Первый домен лежит в интервале изменения температур от 37 до 58 °С. Первая реперная точка регистрации рН – при температуре 37 °С, вторая реперная точка – при 58 °С. В этом диапазоне могут наблюдаться различ-

ные варианты изменения Δ рН. Этот параметр может возрастать (+ Δ рН) или снижаться (– Δ рН). Второй домен отражает Δ рН при постоянной температуре – 58 °С в течение 20 минут. Результаты исследования обрабатывали с использованием методов вариационной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

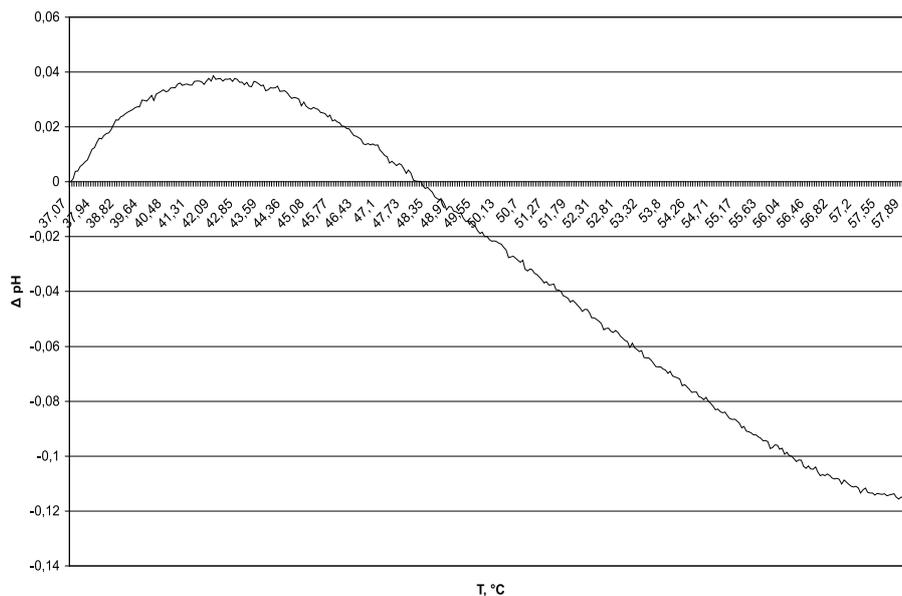
В условиях термоиндукции регистрация Δ рН эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом выявила следующую картину (рис. 1). Увеличение температуры среды инкубации от 37 до 58 °С сопровождалось увеличением Δ рН, в среднем, до +0,032. Такая тенденция зафиксирована для 90% всех обследованных больных этой группы, тогда как у 10% этот параметр не менялся относительно первой реперной точки. При дальнейшем увеличении температуры до 58 °С зафиксировано снижение Δ рН у всех больных этой группы, в среднем до –0,13 (рис. 1а).

При инкубации суспензии эритроцитов в течение 20 минут при температуре 58 °С зафиксирован единый тренд: снижение значения рН с последующим увеличением: к 20-й минуте инкубации Δ рН в среднем составило –0,094 (рис. 1б).

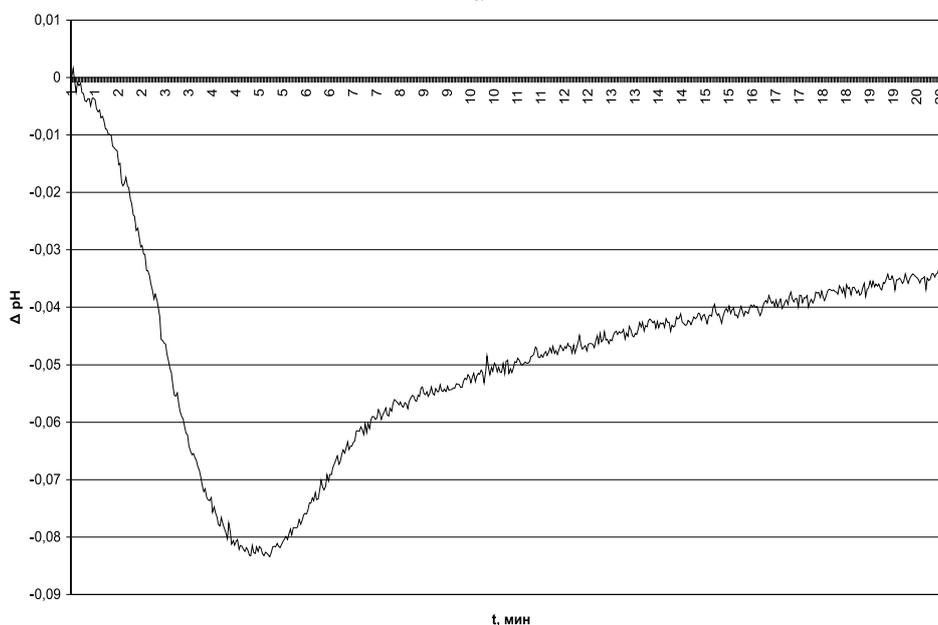
Регистрация изменения Δ рН эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом, ассоциированным с артериальной гипертензией, выявила следующую картину (рис. 2). Увеличение температуры инкубации суспензии эритроцитов от 37 до 58 °С сопровождалось увеличением Δ рН, в среднем до +0,019 (рис. 2а). Такая тенденция зафиксирована для 77% всех обследованных больных этой группы, тогда как у 23% этот параметр практически не менялся относительно исходной точки (рис. 2 а). При дальнейшем увеличении до температуры 58 °С зафиксировано снижение Δ рН у всех больных этой группы, в среднем до –0,164.

При инкубации эритроцитарной суспензии в течение 20 минут при температуре 58 °С наблюдалось снижение Δ рН в течение первых 6 минут до значения = –0,110. Δ рН в конечной точке измерения в среднем составила –0,103 (рис. 2б).

Регистрация изменения Δ рН эритроцитов крови больных с артериальной гипертензией, выявила следующую картину (рис. 3). Нагревание суспензии эритроцитов до 58 °С сопровождалось незначительным увеличением Δ рН, в среднем, до +0,0006. Такая тенденция зафиксирована для 49% всех обследованных больных этой группы, тогда как у 51% этот параметр не менялся относительно исходной точки (рис. 3а). При дальнейшем увеличении до температуры 58 °С зафиксировано снижение Δ рН у всех больных этой группы, в среднем до –0,23.



а



б

Рис. 1. Динамика ΔpH эритроцитов крови больных с хроническим пиелонефритом:
 а – ΔpH эритроцитов в диапазоне температур 37–58 °С;
 б – ΔpH эритроцитов в условиях инкубации при температуре 58 °С

При инкубации эритроцитарной суспензии в течение 20 минут при температуре 58 °С наблюдалось снижение ΔpH до $-0,106$ в конечной точке измерения (рис. 3б).

Следовательно, полученные нами данные показали существенные различия скорости релаксации протонов и ионогенных групп, определяющих изменение pH при термоиндукции эритроцитов крови больных в зависимости от сочетания патологического процесса в почках с артериальной гипертензией или его изолированности.

Обращают на себя внимание выраженные различия изменения зарядового баланса в температурном диапазоне от 37–58 °С. По нашему мнению, скорость релаксации зарядов эритроцитов при термоиндукции определяется совокупностью факторов, в том числе состоянием метаболизма эритроцитов, их энергетического статуса и эффективностью работы белков-транспортеров по поддержанию ионного гомеостаза. Это согласуется с исследованиями Sezdi M., Ulgen Y. [5], показавшими, что электриче-

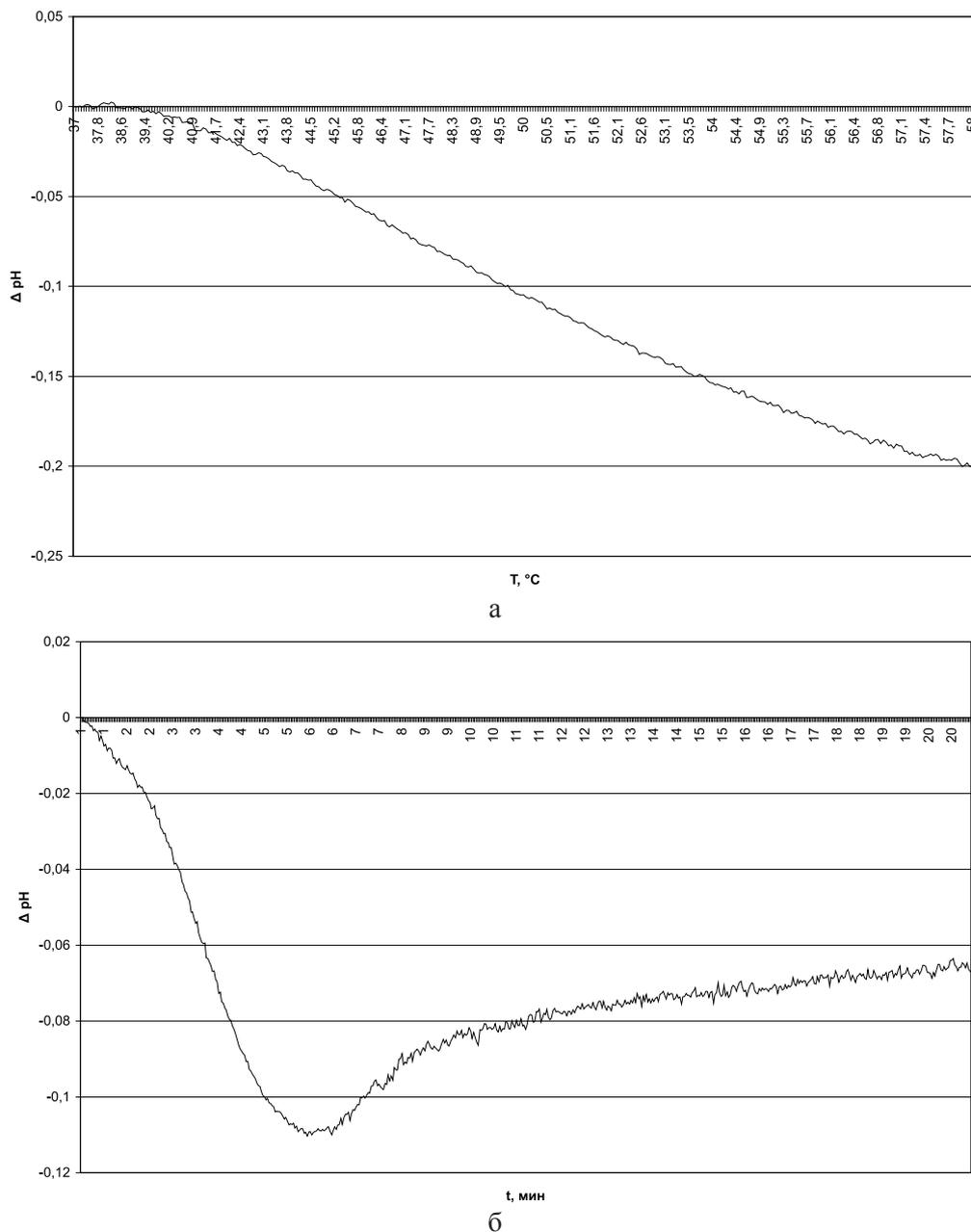


Рис. 2. Динамика ΔpH эритроцитов крови больных хроническим пиелонефритом, ассоциированным с артериальной гипертензией:
 а – ΔpH эритроцитов в диапазоне температур 37–58 °С;
 б – ΔpH эритроцитов в условиях инкубации при температуре 58 °С

ские параметры эритроцитов коррелировали с уровнями Na^+ , K^+ , Cl^- , pH и АТФ. В условиях патологического процесса изменение заряда эритроцитов может определять изменение их поведения, в том числе при сдвиговой деформации. Так, термоиндукция эритроцитов при ЭАГ вызывает наиболее существенное падение pH, что указывает на артериальную гипертензию как важный модифицирующий фактор, в то же время, выявляя значение микробно-воспалительного процесса в почках как

противовесно-сдерживающего компонента клеточного метаболизма. Очевидно, причину этого явления следует искать в инициальном перераспределительном влиянии измененного метаболизма эритроцитов на фоне возникающего воспалительного процесса в почках. На наш взгляд, это требует пристального изучения, так как может помочь объяснению феномена латентного пиелонефрита, равно как и триггерной роли артериальной гипертензии в развитии хронической болезни почек.

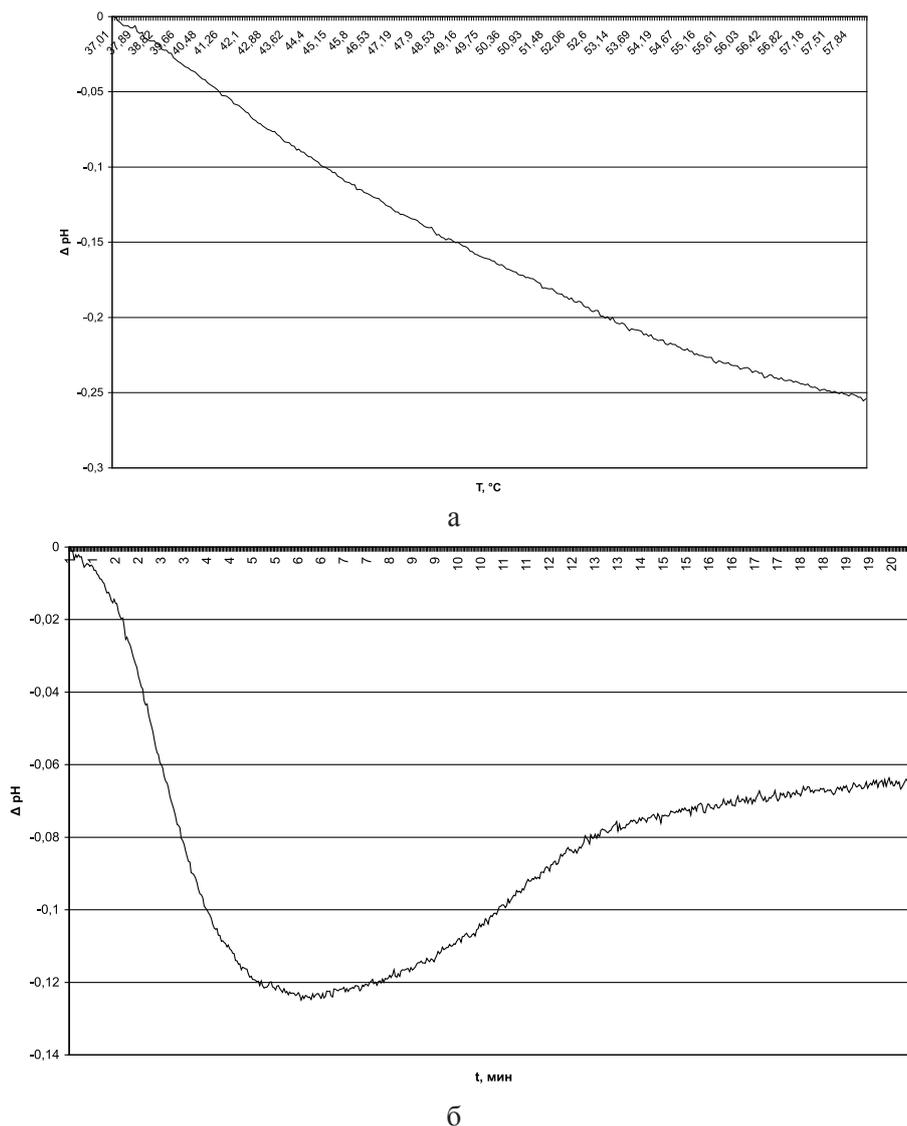


Рис. 3. Динамика Δ рН эритроцитов крови больных с артериальной гипертензией:
 а – Δ рН эритроцитов в диапазоне температур 37–58 °С;
 б – Δ рН эритроцитов в условиях инкубации при температуре 58 °С

Список литературы

1. Рогова З.Ш. Феномен эндогенного аутолизкообразования в периферической крови у больных артериальной гипертензией и его клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2008. – 31 с.
2. Структурные свойства эритроцитов и функциональная активность системы комплемента крови больных с различными формами нефропатии / С.Г. Резван, В.В. Гусинская, В.Г. Артюхов и др. // Вестник ВГУ. Серия химия, биология. – 2000. – С. 130–133.
3. Физико-химические свойства крови больных с хронической почечной недостаточностью / А.Е. Громов, А.И. Куликова Г.Д. Шостка и др. // Вопросы медицинской химии. – 1982. – №6. – С. 20–24.
4. Structural and functional changes in hemograms of patients with tubulopathy associated with arterial hypertension / D.A. Klyuev, L.E. Muravlyova, V.B. Molotov-Luchanskiy, I.R. Kulmagambetov // European journal of natural history (Англия). – 2009. – № 6. – P. 17–20.
5. Sezdi M., Ulgen Y. Effects of physiological parameters on the electrical properties of blood bank stored erythrocyte

suspensions // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2006. – №1. – P. 5133–5136.

6. Pathogenetic value of electric disruption changes and erythrocyte membrane microviscosity in calculous pyelonephritis in children and ways of their corrections / N. Utegenov, M. Aliev, A. Nasirov, B. Terebaev // Medical and Health Science Journal. – 2011. – Vol. 5. – P. 2–6.

Рецензенты:

Азизов И.С., д.м.н., проректор по научной работе Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда;

Джангозина Д.М., д.м.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин Казахстанского университета «Болашак» Министерства образования Республики Казахстан, г. Караганда.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК 502.175 (574.14)

ОЦЕНКА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВ Г. АЛМАТЫ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ ХИМИЧЕСКИМИ И МАТЕМАТИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ¹Мынбаева Б.Н., ²Макеева А.Ж.*Казахский национальный педагогический университет им. Абая, Алматы,
e-mail: bmynbayeva@gmail.com;*²*Казахский национальный педагогический университет им. Абая, Алматы, e-mail: jibek6@mail.ru*

Изучение загрязнения тяжелыми металлами почв г. Алматы, проводили с помощью химического анализа установления их содержания в определенных участках города. Использование основного критерия загрязнения – предельно допустимой концентрации (ПДК), оказалось экологически не обоснованным, т.к. не соответствовало реальной оценке опасности тяжелых металлов для почвенной биоты. С помощью математических методов (корреляционно-регрессионный и дисперсионный анализ) обработки экологической информации удалось составить 5 прогнозных моделей. Отмечены недостатки системы мониторинга г. Алматы.

Ключевые слова: тяжелые металлы, предельно допустимая концентрация, корреляционно-регрессионный и дисперсионный анализ

ESTIMATION OF SOIL POLLUTION BY HEAVY METALS IN ALMATY CITY USING CHEMICAL AND MATHEMATICAL METHODS¹Mynbayeva B.N., ²Makeeva A.Z.*¹Kazakh National Pedagogical University, Almaty, e-mail: bmynbayeva@gmail.com;**²Kazakh National Pedagogical University, Almaty, e-mail: jibek6@mail.ru*

The research on soil contamination by heavy metals was undertaken in Almaty using chemical analysis of their content in certain sections of the city. The use of a maximum permissible concentration as the primary criteria of has proven to be environmentally unjustified because it was not a realistic estimate of the danger heavy metals for soil biota. Using mathematical methods (correlation, regression and variance analysis) of environmental information processing we managed to develop 5 forecast models. We noted limitations of monitoring system in Almaty city.

Keywords: heavy metals, maximum permissible concentration, correlation-regression and variance analysis

В отличие от воды и атмосферного воздуха, которые являются лишь миграционными средами, почва считается наиболее объективным и стабильным индикатором техногенного загрязнения, поскольку четко отражает эмиссию загрязняющих веществ (ЗВ) и их фактическое распределение на городской территории. ТМ накапливаются в почвенной толще, определенным образом влияют на экологию почв, подавляя развитие и биологическую активность многих педобионтов из-за своей высокой токсичности [1, 2, 3 и др.]. Появление большинства ТМ в городских почвах г. Алматы связано с увеличением количества автомобилей на дорогах города, т.к. основным источником Рb является использование этилированного бензина и сжигание органического топлива на теплоэлектростанциях; Cd – использование дизельного топлива в двигателях машин и смазочные масла; Zn – асфальтовое покрытие, шины машин.

Цель наших исследований: возможность использования ПДК и математических методов для создания прогнозных моделей в области мониторинга ТМ для их оценки и прогноза экологической опасности.

Материалы и методы исследования

Объектом исследований выбраны образцы почв г. Алматы, в которых мы проводили химический анализ

содержания в них следующих тяжелых металлов (Pb, Cd, Cu, Zn). Посты наблюдения за загрязнением находились в следующих почвенных участках, исследуемых в почвенном мониторинге города: т. 1 – Алматинский хлопчатобумажный комбинат (АХБК), т. 2 – парковая зона Казахского национального университета им. аль-Фараби (КазНУ), т. 3 – филиал Волжского автомобильного завода (ВАЗ), т. 4 – аэропорт, т. 5 – пр. Абая/пр. Сейфуллина. Отбор проб почв производился 2 раза в год в течение 2005–2009 гг. согласно методике проведения почвенного мониторинга в ДГП «Центр гидрометеорологического мониторинга г. Алматы».

Согласно общепринятой методике отбора проб для проведения почвенного мониторинга [4] образцы почв были взяты на глубине 0–25 см методом «конверта» (в 5 повторностях).

Подготовку проб для определения ТМ (Pb, Cd, Cu и Zn) проводили по методике выполнения измерений массовой доли кислоторастворимых форм металлов [5]. Содержание ТМ определяли на атомно-абсорбционном спектрометре с электротермической атомизацией AA-6650 фирмы «Shimadzu» [6].

Полученные данные обрабатывались в прикладной программе Microsoft Excel для получения средних величин загрязнения и математическими методами корреляционно-регрессионного и дисперсионного анализа для составления прогнозных моделей загрязнения почв г. Алматы тяжелыми металлами с помощью программ «TotalComander 6.53-Sam» и «Mathcad».

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что в городских почвах накапливаются разнообразные соединения

естественного и антропогенного происхождения, обуславливающие загрязненность урбанизированных территорий. Основные их загрязнители – ТМ, присутствие которых связано с токсичностью почв, а их количество – со степенью токсичности.

Изучение содержания ТМ в почвенных образцах г. Алматы показало, что перекрестки с интенсивным транспортным движением имели полиметаллическое (Cd, Pb, Cu, Zn) загрязнение, но их содержание варьировало в зависимости от места отбора.

Сезонная зависимость загрязнения Cd нами не выявлена, значительные концентрации Cd наблюдались в почвах г. Алматы в 2005 г. с возрастанием в промышленных районах города (ВАЗ – 0,6 мг/кг и АХБК – 0,5 мг/кг), а также в почвах на автоперекрестке (пр.Абая/пр.Сейфуллина – 0,75 мг/кг): превышение составило в среднем 2,5 раза по сравнению с другими годами (рис. 1а). Пересчет по ПДК (0,5 мг/кг [7]) выявил значительное превышение по всем точкам отбора проб (рис. 1б).

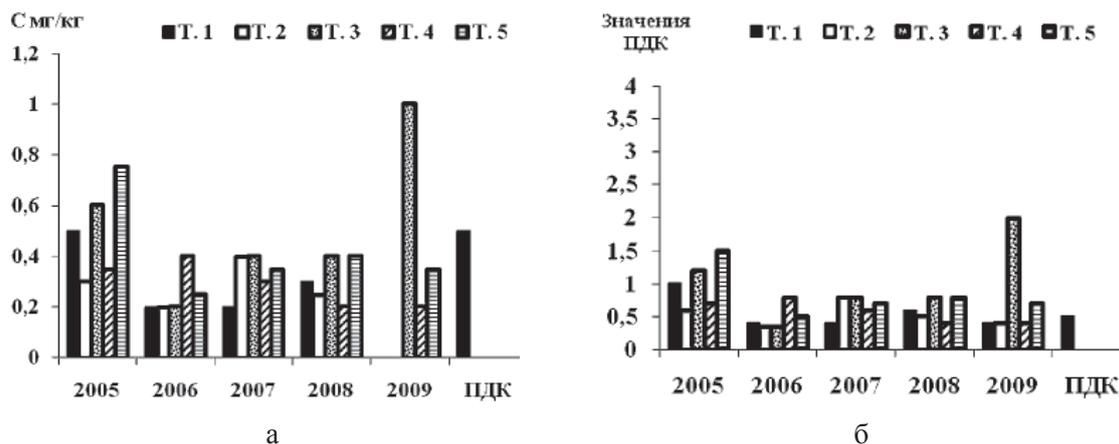


Рис. 1. Изменения концентраций (а) и ПДК (б) Cd в почвах г. Алматы

Загрязнение Pb почв г. Алматы было максимальным в 2005 г. (рис. 2а) с превышением ПДК Pb (32 мг/кг [7]) на пересечении пр.Абая/пр.Сейфуллина в 6 раз, в районе ВАЗа – в 3,5 раза. В осталь-

ные годы превышение ПДК Pb мы отметили также на автоперекрестке, ВАЗ и аэропорт. Таким образом, содержание Pb в почвах г. Алматы было большим, чем Cd (рис. 2б).

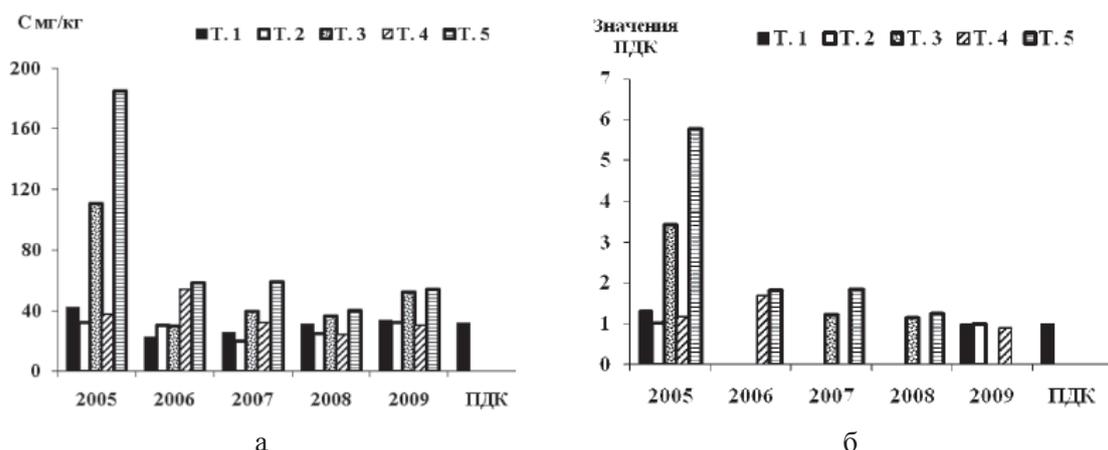


Рис. 2. Изменения концентраций (а) и ПДК (б) Pb в почвах г. Алматы

Самое значительное загрязнение почв Cu также отмечено в 2005 г. (рис. 3а,б) в районе ВАЗа (3,2 ПДК), затем аэропорта (2,4 ПДК), АХБК и перекрестка пр. Абая/пр. Сейфуллина (1,8–1,9 ПДК); минимальное загрязнение Cu, как и Pb и Cd обнаружено в почвенных образцах парковой

зоны КазНУ. В 2006–2007 гг. максимум отмечен на автоперекрестке; 2008–2009 гг. – уменьшение содержания. Сравнения ПДК Cu, равной 33 мг/кг почвы [7] представлены на рис. 3б. Таким образом, загрязнение по Cu почв г. Алматы было значительным.

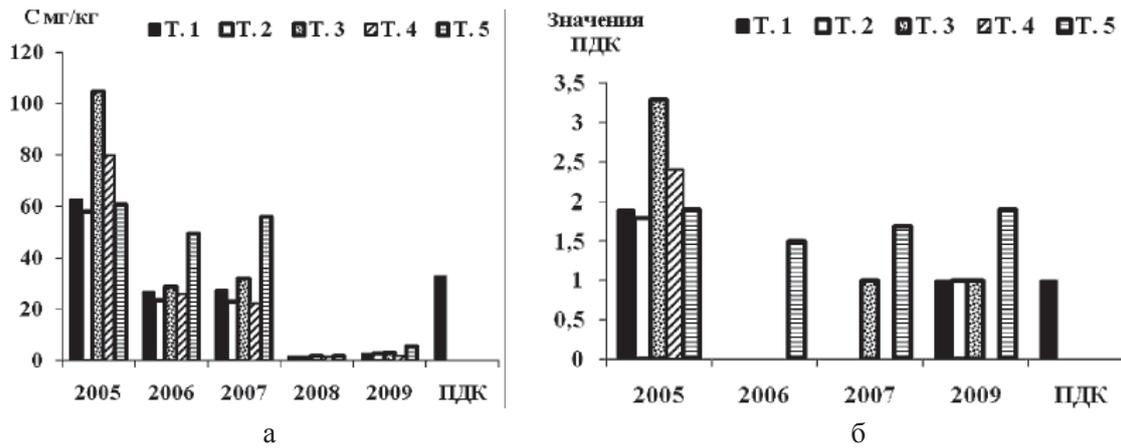


Рис. 3. Изменения концентраций (а) и ПДК (б) Си в почвах г. Алматы

Максимальное накопление Zn в почвах города отмечено в 2005 г., особенно в районе ВАЗа (2,3 ПДК) и аэро-

порта (2 ПДК). Самый низкий уровень загрязнения почв Zn – в 2006 г., ниже ПДК (рис. 4а,б).

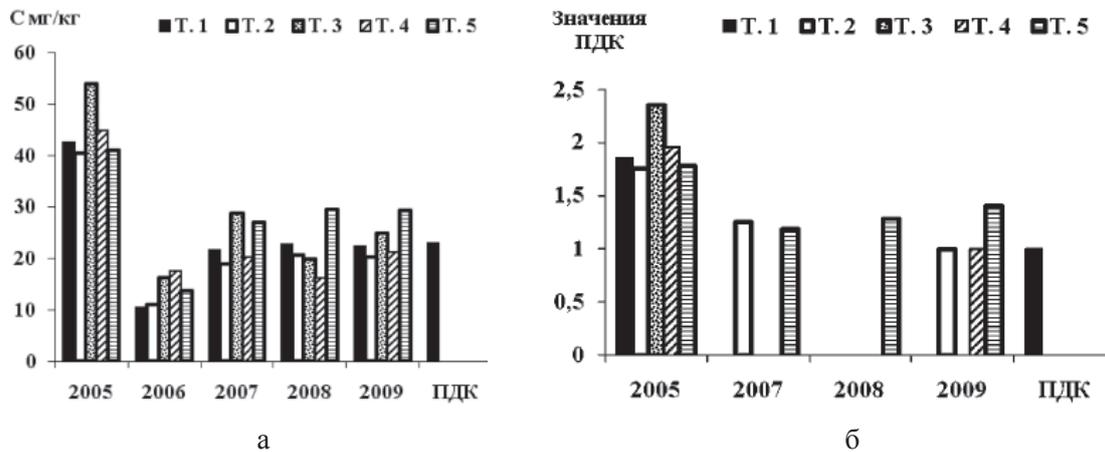


Рис. 4. Изменения концентраций (а) и ПДК (б) Zn в почвах г. Алматы

Стабильно высокие концентрации с превышением ПДК Zn (23 мг/кг [7]) наблюдали во все периоды отбора проб (кроме 2006 г.) с максимумом загрязнения в районе ВАЗа, на 2-м месте – пересечение пр.Абая/ пр.Сейфуллина (интенсивные транспортные потоки). В 2007–2009 гг. превышение ПДК отмечено также в транспортной магистрали (см. рис. 2б). Следовательно, загрязнение почв г. Алматы Zn присутствовало, с максимумом в 2005 г., и снижением загрязнения в последующие годы.

Целью следующих исследований явилось выявление возможности определения концентрации одного металла по заданному значению другого и создание прогнозных моделей загрязнения почв Cd, Pb, Zn и Cu.

В районе АХБК была получена высокая сопряженность для Pb от Cd: эмпирическое уравнение регрессии

$$Y = 52682,69 + .356 X \quad (1)$$

и для Zn от Cd:

$$Y = 19416,18 + .174 X. \quad (2)$$

с высокими коэффициентами корреляции (рис. 5а,б). Таким образом, если знать содержание Cd, то по предложенным графикам можно вычислить концентрации Pb и Zn.

Однако выявлена слабая прямая регрессия Cu от Cd: эмпирическое уравнение регрессии

$$Y = 150497,5 - 978,733 \cdot X + 1,607 \cdot X^2 \quad (3)$$

и Cu от Pb – обратная линейная регрессия:

$$Y = -30017,53 + 1,831 \cdot X, \quad (4)$$

что свидетельствовало о необходимости дополнительных измерений (рис. 6а,б). Следовательно, сильный разброс данных наблюдений Cu от Cd позволил нам рекомендовать выравнивание эмпирических рядов с помощью более тщательного анализа содержания Cu в пробах почв.

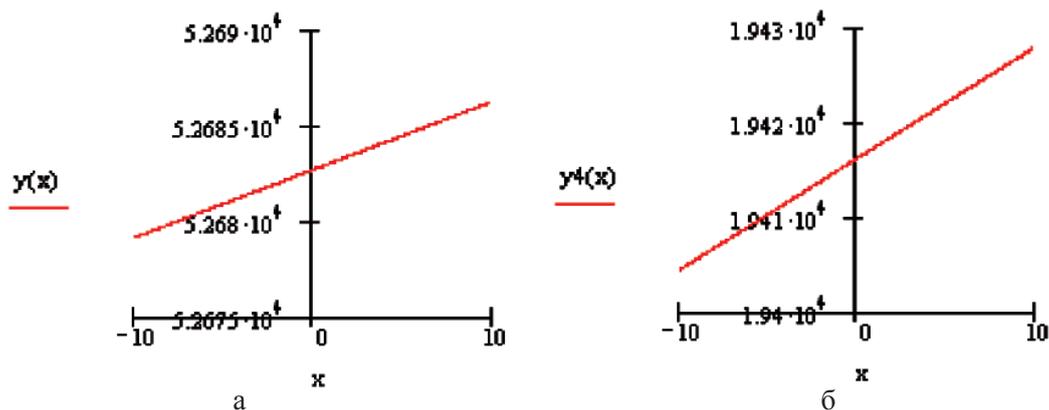


Рис. 5. Изменения корреляционно-регрессионных связей между Cd, Pb и Zn в почвах района АХБК

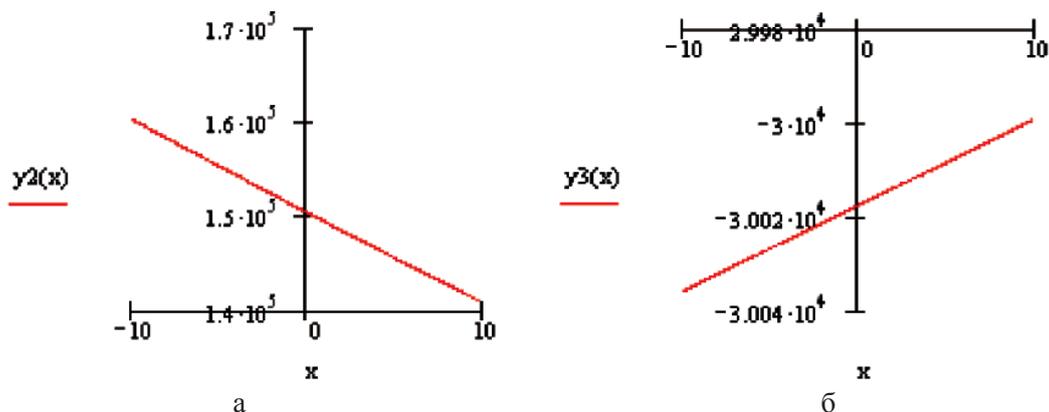


Рис. 6. Изменения корреляционно-регрессионных связей между Cu, Pb и Cd в почвах района АХБК

Проведенный нами дисперсионный анализ загрязнения почв в районе АХБК подтвердил прямые линейные зависимости между Pb, Zn и Cd и обратные – по отношению к Cu. Зоны доверительных интервалов небольшие (от 13 до 36%), значения критерия Фишера подтверждали линейность (прямую и обратную). Таким образом, концентрации Pb и Zn можно определить по значениям X (или Cd) с использованием полученных зависимостей.

Почвенные пробы в парковой зоне КазНУ содержали меньшее количество ТМ, чем остальная территория города, однако интерес к изучению зависимостей между ТМ сохранялся. Нами была получена корреляционная зависимость Pb и Cu от Cd и Zn от Cd: эмпирическое уравнение регрессии

$$Y = 147472,9 - 941,026 \cdot X + 1,805 \cdot X^2 \quad (5)$$

со слабой линейной корреляционной связью Pb от Cd (рис. 7а).

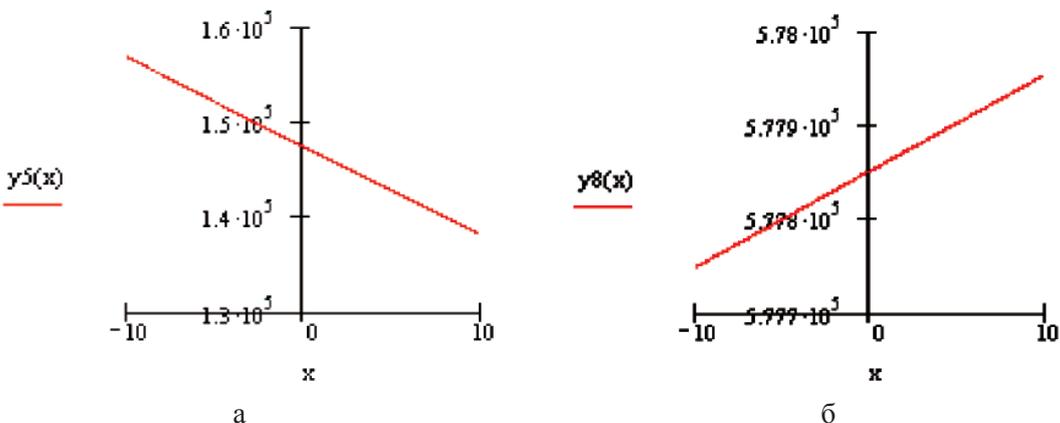


Рис. 7. Изменения корреляционно-регрессионных связей между Cu, Pb и Cd в почвах парковой зоны КазНУ

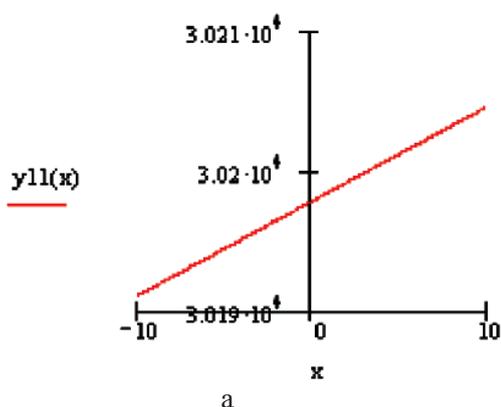
Вторая функциональная связь (рис. 7б) Cu от Cd имела линейное эмпирическое уравнение регрессии:

$$Y = 577852,5 + 10,328 \cdot X. \quad (6)$$

Нами установлена слабая корреляционно-регрессионная связь Zn и Cd: эмпирическое уравнение регрессии

$$Y = 33990,32 - 246,67 \cdot X + .775X^2 \quad (7)$$

выявило нелинейную регрессию Y от X . Проведенный дисперсионный анализ показал сильный разброс данных наблюдений за содержанием Zn от Cd. Таким образом, экологическое значение имеет определение содержания Pb и Cu по концентрации Cd, но не Zn.



В районе ВАЗа нами была получена зависимость высокой сопряженности Pb от Cu (рис. 8а) с эмпирическим уравнением регрессии

$$Y = 30197,85 + .676 \cdot X. \quad (8)$$

Все остальные связи Cu и Zn были от Cd:

$$Y = -59348,05 + 395,5 \cdot X - .326 \cdot X^2; \quad (9)$$

$$Y = -23105,73 - .148 \cdot X, \quad (10)$$

а также Pb от Zn

$$Y = -7946,868 + 2,127 \cdot X \quad (11)$$

и имели обратную связь между ТМ (рис. 8б).

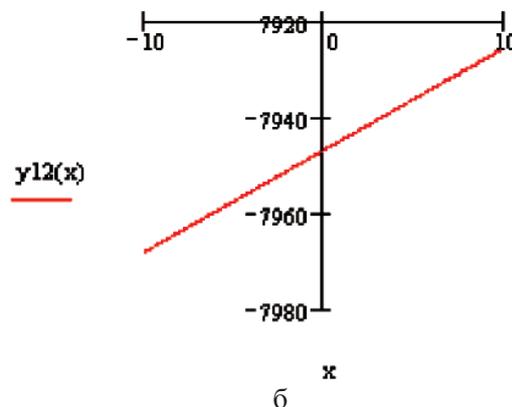


Рис. 8. Изменения корреляционно-регрессионных связей Pb от Cu и Zn в почвах района ВАЗа

Дисперсионный анализ показал разброс индивидуальных данных наблюдений за содержанием ТМ, возможно, сказалось значительное воздействие других факторов, поэтому по полученным графикам в этих почвенных образцах можно определить только Pb от Cu.

Изучение нами корреляционно-регрессионных связей между ТМ в почвенных пробах в районе аэропорта показало прямую регрессию Pb от Zn:

$$Y = 78406,66 - 447,151 \cdot X + .961 X^2 \quad (12)$$

с высоким коэффициентом корреляции, но небольшую достоверную зону измерений, поэтому использовать данную модель для определения концентраций Pb не рекомендуется (рис. 9а). Более достоверная эмпирическая модель была получена при сравнении Pb от Zn

$$Y = 34163,67 + .063 \cdot X. \quad (13)$$

Совпадение определений результатов измерения Pb составило 22% (рис. 9б).

Корреляционное поле и дисперсионный анализ подтвердили большие отклонения и невозможность определения зависимостей большинства ТМ в почвенных образцах в районе аэропорта.

В почвенных образцах в районе интенсивного транспортного движения на пересечении

пр. Абая/пр. Сейфуллина нами была получена корреляционная зависимость с высокой сопряженностью между Pb от Cu и от Zn:

$$Y = 41362,88 + 1,132 \cdot X; \quad (14)$$

$$Y = 52582,26 + 3,23 \cdot X \quad (15)$$

между ТМ (рис. 10а,б). По другим ТМ мы не обнаружили корреляционно-регрессионных связей.

Дисперсионный анализ и корреляционное поле отразили выявленные зависимости. Следовательно, мы получили пять прогнозных моделей загрязнения почв ТМ.

Таким образом, нами было установлено значительное загрязнение почв г. Алматы тяжелыми металлами (1,7–6 ПДК Pb, 1,6 ПДК Cd, 3,2 ПДК Cu и 1,1–1,5 ПДК Zn) за период наблюдений с 2005 по 2009 г., что свидетельствовало о большом экологическом риске проживания людей в городе. Но использование нормативов ПДК не дало нам возможности оценить реальные последствия загрязнения ТМ для городской почвенной биоты, что совпадает с мнением В.Д. Федорова [8] и В.А. Абакумова, Л.М. Сущеня [9], исследовавших водные экосистемы.

Нами составлено для почв г. Алматы 5 прогнозных моделей по их загрязнению.

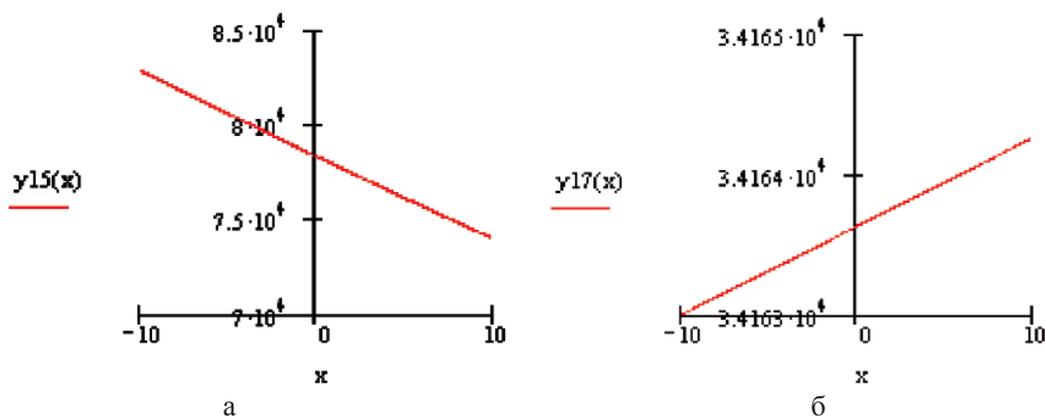


Рис. 9. Изменения корреляционно-регрессионных связей Pb от Cd (а) и Zn (б) в почвах в районе аэропорта

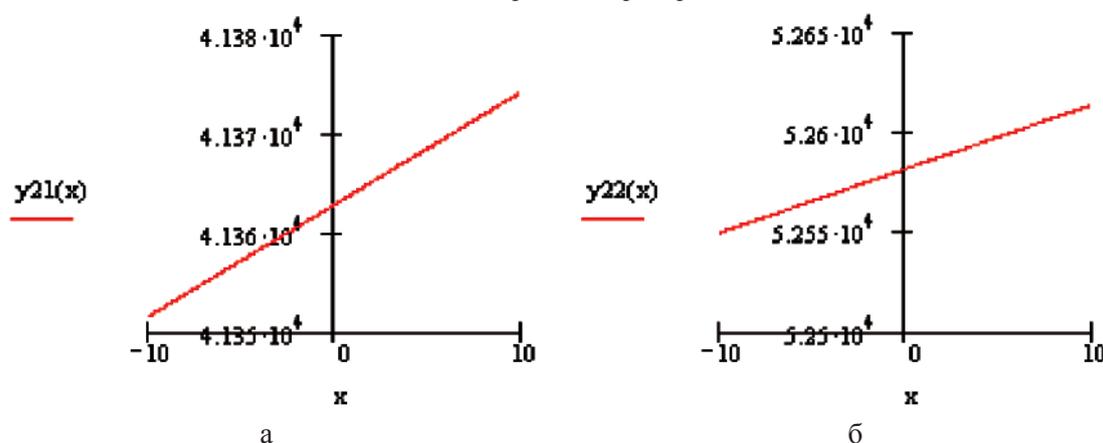


Рис. 10. Изменения корреляционно-регрессионных связей Pb от Cu (а) и Pb от Zn (б) в почвах на перекрестке пр. Абая/пр. Сейфуллина

Следовательно, полученные результаты позволили выявить недостатки системы мониторинга г. Алматы по конкретным пунктам наблюдений: частота отбора проб и качество химического определения ТМ в них. Кроме того, нами подтверждено, что действующая в настоящее время система экологического мониторинга, основанная на концепции ПДК загрязняющих веществ, является экологически не обоснованной, экстраполяция нормативов ПДК на реальные природные объекты неправомерна и не позволяет выявить многочисленные последствия влияния ТМ на городскую биоту. Поэтому, в дальнейшем мы поставили цель исследовать и предложить систему показателей биологического мониторинга, с помощью которого можно определить причинно-следственную связь между уровнем воздействий ТМ на биоту и откликом биоты на них.

Список литературы

1. Скворцова И.Н., Строганова М.Н., Николаева Д.А. Азотобактер в почвах города Москвы // Почвоведение. – 1997. – № 3. – С. 1–8.
2. Свистова И.Д., Талалайко Н.Н., Щербаков А.П. Микробиологическая интоксикация урбаноземов г.Воронежа // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Формация. – 2003. – № 2. – С. 146–150.

3. Пляскина О.В., Ладонин Д.В. Загрязнение городских почв тяжелыми металлами // Почвоведение. – 2009. – № 7. – С. 877–885.

4. ГОСТ 17.4.3.01–83. Общие требования к отбору проб. (СГ СЭВ 3347-82). – М., 1983. – 44 с.

5. ГОСТ 28168-89. Общие требования к отбору проб. – М., 1989. – 52 с.

6. РД 52.18.269-90. Методика выполнения измерения массовой доли подвижных форм металлов. – М.: Госкомитет СССР по «Гидрометеорологии», 1990. – 35 с.

7. Совместный приказ № 21–п. Министерства здравоохранения РК от 30.01.2004 г. № 99 и Министерства охраны окружающей среды РК: утв. 01.02.2004. – Астана, 2004. – 17 с.

8. Федоров В.Д. Новый показатель неоднородности структуры сообщества // Вестник МГУ. Серия Биология. – 1973. – № 2. – С. 94–96.

9. Абакумов В.А., Сушеня Л.М. Гидробиологический мониторинг пресноводных экосистем и пути его совершенствования // Экологические модификации и критерии экологического нормирования: тезисы докл. между. симп. – Л.: Гидрометеоздат, 1991. – С. 41–51.

Рецензенты

Бердышев А.С., д.ф.-м.н., профессор кафедры информатики и информатизации образования Института магистратуры и докторантуры, г. Алматы;

Курманбаев А.А., д.б.н., профессор, зав. лабораторией экологии микроорганизмов Института микробиологии и вирусологии КН МОН РК, г. Алматы.

Работа поступила в редакцию 07.06.2011.

УДК 615.9:547.562.33:[616.36:616.61/.63]-074:577.125-092.9

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ У КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СТОЙКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ

Мышкин В.А., Еникеев Д.А., Галимов Д.М., Идрисова Л.Т., Мышкин И.В.
 ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Росздрава, Уфа,
 e-mail: enikeev@mail.ru

Исследованы биохимические, гистохимические, морфометрические показатели повреждения печени и почек в условиях отравления смесью полихлорбифенилов Совтолом в дозе 600 мг/кг. В условиях подострой интоксикации выявлены увеличение массы печени, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушение морфометрии и баланса клеточной популяции гепатоцитов, признаки деструктивного повреждения печени – симптомы цитолиза и холестаза, в почках – усиление активности перекисного окисления липидов, снижение ЛДГ, ЩФ, количества гликогена, увеличение липидов, а также изменение объема и состава мочи – появление уроферментов (лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы), что может свидетельствовать о повреждении канальцевого аппарата почек.

Ключевые слова: полихлорированные бифенилы, подострая интоксикация, перекисное окисление липидов, диеновые конъюгаты, ТБК-реагирующие продукты, печень, почки

LIPID PEROXIDATION AND HEPATORENAL DAMAGE IN RATS EXPOSED TO PERSISTENT POLLUTANS

Myshkin V.A., Enikeev D.A., Galimov D.M., Idrisova L.T., Myshkin I.V.
 Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: enikeev@mail.ru

Biochemical, histochemical, morphometric damage indices of liver and kidneys has been investigated by commercial mixture polychlorinated biphenyls Sovtol – electroisolating sovol and 26-31 % of trichlorobenzene in dose of 600 mg/kg. By subacute intoxication has been revealed: auxesis of liver, activation of lipid peroxidation, morphometry and hepatocyte cell population balance abnormalities, destructive changes liver – cytolysis and cholestasis symptoms, in kidney tissue – increase in activity of lipid peroxidation; reduction of lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), glycogen quantity; increase in lipid quantity, and also urine volume and composition changes – appearance of uroenzymes (lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase), which may be evidence of kidney tubular system disorder.

Keywords: polychlorinated biphenyls, subacute intoxication, lipid peroxidation, conjugated dienes, TBA-reactive products, liver, kidneys

Известно, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются ключевым звеном ряда патофизиологических процессов, в том числе таких, как токсическое повреждение [3]. В частности, имеются работы, в которых продемонстрирована интенсификация процессов ПОЛ у животных с поражением печени полихлорированными бифенилами (ПХБ) [10]. Это вполне понятно, если учесть, что в гепатоцитах система инактивации ксенобиотиков тесно сопряжена с ферментативной системой ПОЛ и что активация ПОЛ является начальным звеном цитолиза [3, 4]. В то же время известно что ПХБ способны индуцировать процессы свободнорадикального окисления, помимо печени, в центральной нервной системе, клетках крови, тканях репродуктивных органов, слизистой оболочке желудка, кишечника, поджелудочной железе и некоторых других [10]. При этом отсутствуют экспериментальные данные о роли процессов ПОЛ при сочетанном повреждении печени и почек в условиях экспериментального отравления ПХБ.

В настоящей работе исследована активность реакций ПОЛ при сочетанном по-

вреждении печени и почек ПХБ в условиях интоксикации.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах массой 180–240 г. Поражение печени и почек вызвали путем введения животным опытной группы коммерческого препарата ПХБ «Совтол», включающего смесь тетра-, пента-, гексахлорбифенолов и тетрахлорбензола. Токсикант вводили в желудок крыс с помощью специального металлического зонда в суммарной дозе 600 мг/кг в течение 28 дней. Животным контрольной группы вводили оливковое масло. На 30 сутки эксперимента после декапитации под легким эфирным наркозом у крыс собирали кровь, извлекали печень и почки. Анализ крови, отражающий метаболизм и функцию печени (активность аланинаминотрансферазы – АлАТ, аспаратамино-трансферазы – АсАТ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, щелочной фосфатазы – ЩФ) осуществляли на биохимическом анализаторе Encore clinical system (Австрия). Активность урoканиназы (УрН) исследовали по методу [7]. Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрическим методом [4, 5]. ТБК-реагирующие продукты (ТБК-РП) – методом Стальной И.Д. и Гаришвили Т.Г [4]. На кристатных срезах ткани печени и почек определяли содержание липидов с помощью окраски суданом черным [1], на парафиновых срезах – содержание гликогена по методу Мак-Мануса-Хочкина [9]. В ткани печени ис-

следовали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ методом азосочетания по М. Берстону [1]. Количественную оценку результатов гистохимических исследований проводили на цитоспектрофотометре (микроскоп с анализатором МТ-9 «ЛОМО») при длине волны 546 нм (ЛДГ), 520 нм (ЩФ) и 340 нм (липиды) на площади зонда 0,8 мкм². При морфометрическом анализе экспериментального материала (ткань печени) использовали морфо- и стереометрические методы. Диурез животных исследовали в течение 3 часов после водной нагрузки [2]. Концентрацию белка в моче методом Лоури [МУК 4.1/4.2.588–96], хлоридов методом Фольгардта, глюкозы – глюкозооксидазным методом. Активность ЩФ и ЛДГ определяли на биохимическом анализаторе «Spectrum» (США).

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (примечания к приказу МЗ № 755 от 12.08.77) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей».

Статистическую достоверность результатов исследования оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты изучения повреждающих эффектов ПХБ на печень и почки представлены в табл. 1 и 2. Введение крысам токсиканта сопровождалось существенными нарушениями процессов ПОЛ в печени. Так, в 1,6 раза увеличилось количество ДК и в 1,36 раза – содержание ТБК-РП по сравнению с показателями у интактных животных.

Значительные и, вероятно, первичные изменения процессов свободнорадикального окисления, протекающие на фоне деструктивного повреждения ткани печени, подтверждаются экстремальным повышением активности урочаниназы с нуля до $54,9 \pm 3,5$ ммоль/г·л, выраженной гиперферментемией, увеличением массы печени и сдвигами в популяционном балансе гепатоцитов – преобладанием количества безъядерных при одновременном снижении количества двуядерных гепатоцитов и клеток Купфера.

Таблица 1

Морфофункциональные показатели печени крыс при подострой интоксикации совтолом ($M \pm m$)

| Показатели | Группы животных | |
|---|-----------------------------|-----------------------|
| | здоровые крысы ($n = 10$) | совтол ($n = 8$) |
| Морфометрические показатели | | |
| Относительная масса печени, мг/г | $33,7 \pm 0,50$ | $77,8 \pm 1,5^{***}$ |
| Безъядерные гепатоциты, % | $3,25 \pm 0,50$ | $21,0 \pm 0,15^{**}$ |
| Двуядерные гепатоциты, % | $11,0 \pm 0,60$ | $2,9 \pm 0,10^{**}$ |
| Клетки Купфера, % | $4,3 \pm 0,15$ | $3,0 \pm 0,10^{**}$ |
| Ядерно-цитоплазматическое отношение, у.е. | $0,44 \pm 0,08$ | $0,25 \pm 0,01^{**}$ |
| Отношение стромы к паренхиме, у.е. | $0,26 \pm 0,03$ | $0,22 \pm 0,01^*$ |
| Биохимические и гистозиматические показатели | | |
| УрН, ммоль/г·л | – | $54,9 \pm 3,5^{***}$ |
| АлАТ, ммоль/г·л | $3,3 \pm 0,18$ | $9,45 \pm 0,45^{***}$ |
| АсАТ, ммоль/г·л | $10,7 \pm 0,14$ | $25,7 \pm 0,43^{***}$ |
| ЛДГ, ммоль/г·л | $29,9 \pm 1,0$ | $122 \pm 10,82^{***}$ |
| ЩФ, ммоль/г·л | $15,1 \pm 0,40$ | $28,5 \pm 0,94^{***}$ |
| Липиды, у.е. | $8,4 \pm 0,01$ | $9,8 \pm 0,02^*$ |
| Гликоген, у.е. | $8,5 \pm 0,02$ | $7,5 \pm 0,01^{***}$ |
| Показатели реакций ПОЛ и АОС | | |
| ДК, у.е. опт.пл./100г. тк. | $2,8 \pm 0,11$ | $4,5 \pm 0,08^*$ |
| ТБК-РП, нмоль/г | $90,4 \pm 4,1$ | $123,1 \pm 3,4^*$ |

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

Аналогичная картина нарушений активности ПОЛ развивалась в почках: концентрация ДК у отравленных крыс превышала контрольные показатели в 2,2 раза, а ТБК-РП – в 1,5 раза соответственно (табл. 2). Как известно, ПХБ, обладая высокими липофильными свойствами, легко проникают внутрь клетки, растворяясь во внутриклеточных липидах, нарушают метаболизм, блокируют ферментные системы, что приводит к нарушению клеточных элементов, возникновению жировой дегенерации и дистрофии с последующим развитием некрозов [10].

Гистохимический анализ почечной ткани и биохимическое исследование мочи свидетельствуют о том, что после воздействия ПХБ уровень липидов в ней увеличился белее чем в 2 раза. На этом фоне снижался диурез, развивались глюкозурия, протеинурия (табл. 2), подавлялась активность урочаниназы – СДГ и ЩФ. Поскольку ЛДГ локализуется в цитоплазме нефроцитов, а ЩФ – в мембранах клеточной каймы, то повышение уровня данных ферментов в моче следует расценивать, как признак повреждения почечных канальцев.

Таблица 2

Диурез, биохимические показатели мочи и почек при подострой интоксикации крыс совтолом ($M \pm m$)

| Показатели | Группы животных | |
|----------------------------|---------------------------------|------------------------|
| | здоровые крысы ($n = 8 - 10$) | совтол ($n = 8$) |
| Диурез, мл | $5,8 \pm 0,68$ | $0,5 \pm 0,33^{***}$ |
| Моча: | | |
| Белок, мг/мл | $2,36 \pm 0,20$ | $10,53 \pm 0,18^{***}$ |
| Хлориды, мг/мл | $2,55 \pm 0,22$ | $2,16 \pm 0,88$ |
| Глюкоза, моль/л | $0,22 \pm 0,03$ | $0,58 \pm 0,13^{**}$ |
| ЩФ, нмоль/г·л | $8,5 \pm 1,22$ | $25,8 \pm 2,64^{***}$ |
| ЛДГ, нмоль/г·л | $10,5 \pm 2,0$ | $16,9 \pm 5,29^*$ |
| Почечная ткань: | | |
| Гликоген, у.е. | $8,5 \pm 0,15$ | $6,36 \pm 0,28^*$ |
| Липиды, у.е. | $4,2 \pm 0,31$ | $8,4 \pm 0,05^*$ |
| ЩФ, у.е. | $9,00 \pm 0,11$ | $7,8 \pm 0,14^*$ |
| ЛДГ, у.е. | $9,25 \pm 0,02$ | $7,9 \pm 0,03^*$ |
| УрН, нмоль/с·л | $1,2 \pm 0,11$ | $33,6 \pm 5,5^{***}$ |
| ДК, у.е. опт.пл./100г. тк. | $2,0 \pm 0,09$ | $4,4 \pm 0,12^*$ |
| ТБК-РП, нмоль/г | $88,4 \pm 4,1$ | $135,8 \pm 15,9^*$ |

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$.

Таким образом, нарушения процессов ПОЛ и функционально-метаболические сдвиги выявляются не только в печени, но и в почках. Усиление активности ПОЛ в почках в условиях токсического действия относительно высоких доз ПХБ может быть связано со сменой динамических фаз адаптационной перестройки антиоксидантных ресурсов и срывом компенсаторных механизмов. С другой стороны, сохранение химического гомеостаза достигается кооперацией систем детоксикации и элиминации с участием метаболических систем печени и почек, а также экскреторной функции почек.

Сочетанное поражение двух органов на фоне интенсификации в них процессов ПОЛ свидетельствует о центральной роли окислительного стресса в ткани печени и почек, что может быть одним из ведущих механизмов токсического поражения гепаторенальной системы полихлорбифенилами. В развитии данного направления целесообразны дальнейшие исследования с использованием других моделей интоксикации и ПХБ-индуцированных видов патологии.

С учетом полученных результатов при разработке комплекса патогенетически обоснованных лечебно-профилактических мероприятий следует учитывать нарушения процессов ПОЛ в печени и почках.

Список литературы

1. Берстон М. Гистохимия ферментов. – М.: Мир, 1965. – 390 с.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 200 с.

3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Медицина, 1972. – 252 с.

4. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 160 с.

5. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания перекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.Н. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.

7. Мардашев С.Р. Обнаружение уроганиназы в крови при отравлении четыреххлористым углеродом / С.Р. Мардашев, В.А. Буробин // Вопросы медицинской химии. – 1963. – № 7. – С. 93–94.

8. Методические рекомендации к проведению морфологических исследований при экспериментальном обосновании гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны; Утв. 22.11.1983 г. № 2939-83. Приложение 2. – 17 с.

9. Пирс Э. Гистохимия: теоретическая и прикладная. – М.: Мир, 1962. – 929 с.

10. Тутельян В.А. Лашнева Н.В. Полихлорированные бифенилы. – М.: Центр международных процессов ГКНТ, 1988. – Вып. 107. – 62 с.

Рецензенты:

Миннебаев М.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», г. Казань;

Овсянников В.Г., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 07.07.2011.

УДК [618.3 – 02 – 06 – 008.9:616.98:578.825.11] – 085.382.012.8 (045)

ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА СИСТЕМНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ УГРОЖАЮЩЕМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Паршин А.В., Салов И.А., Глухова Т.Н.

ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ имени В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов,
e-mail: grelen.84@mail.ru

Изучено содержание малонового диальдегида и молекул средней массы в крови пациенток с угрожающим прерыванием беременности и герпетической инфекцией, проведено сопоставление полученных результатов с тяжестью клинических проявлений патологии. Проведена оценка влияния плазмафереза на изученные метаболические показатели.

Ключевые слова: малоновый диальдегид, активация герпетической инфекции, эндогенная интоксикация, плазмаферез

EFFECT OF PLASMAPHERESIS ON METABOLIC SYSTEM DISORDERS AT PREGNANT WOMEN WITH GENITAL HERPES AND INTERRUPTION OF PREGNANCY

Parshin A.V., Salov I.A., Glukhova T.N.

Saratov State Medical University of V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: grelen.84@mail.ru

The content of malondialdehyde and medium mass molecules in the blood of patients with interruption of pregnancy and herpes virus infection, a comparison of results obtained with the severity of clinical pathology. Assessed the influence of plasmapheresis on the investigated metabolic parameters.

Keywords: malondialdehyde, activation of herpes virus infection, endogenous intoxication, plasmapheresis

Широкое распространение герпесвирусной инфекции, длительное рецидивирующее течение, возможный тератогенный эффект обуславливают актуальность изучения влияния данной инфекции на течение беременности [1, 4, 7].

Цель данной работы – изучение характера метаболических сдвигов у беременных с угрожающим прерыванием беременности герпетической этиологии.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 120 пациенток с угрожающим прерыванием беременности и герпетической инфекцией. 60 из них составили основную группу, в которой в комплекс общепринятой терапии был включен дискретный плазмаферез, в группу сравнения вошли 60 беременных, получавших общепринятую терапию герпетической инфекции. Контрольную группу составили 40 женщин с физиологическим течением беременности.

В целях оценки состояния липопероксидации у обследованных пациенток было изучено содержание в плазме крови одного из продуктов липопероксидации – малонового диальдегида (МДА) [5]. Выраженность аутоинтоксикации оценивали по содержанию в крови молекул средней молекулярной массы (МСМ) [3].

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программ Statistica 99 (Версия 5,5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1 (Microsoft, 1997).

Результаты исследования и их обсуждение

Как оказалось, обострение герпетической инфекции при беременности сопровождалось активацией процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало

возрастание уровня МДА в плазме крови по отношению к показателю группы контроля (табл. 1). Как известно, избыточное накопление промежуточных или конечных продуктов липопероксидации в крови является объективным критерием системной дестабилизации биологических мембран под влиянием свободных радикалов [2].

Важным направлением изучения метаболических расстройств у пациенток с угрожающим прерыванием беременности герпетической этиологии явилось выяснение состояния степени выраженности аутоинтоксикации по содержанию молекул средней массы в крови. Как оказалось, в группе у пациенток с угрожающим прерыванием беременности герпетической этиологии имело место достоверное возрастание уровня МСМ в плазме крови (табл. 1), что убедительно свидетельствует о развитии аутоинтоксикации у пациенток с угрожающим прерыванием беременности герпетической этиологии.

Таким образом, особенностью расстройств метаболизма при обострении герпетической инфекции является активация процессов липопероксидации, сочетающаяся с развитием эндогенной интоксикации.

Оценка состояния процессов липопероксидации и аутоинтоксикации проведена в момент поступления беременных в стационар и на 9–10-е сутки проводимой терапии. Оказалось, что на фоне лечения у пациенток группы сравнения содержание МДА в плазме крови оставалось высоким, показатель эндогенной интоксикации снизился, но тем не

менее превышал соответствующий показатель в группе контроля (табл. 2), что является свидетельством сохраняющейся активации

процессов липопероксидации и аутоинтоксикации у пациенток группы сравнения после проведенной общепринятой терапии.

Таблица 1

Содержание МДА и МСМ в плазме крови беременных с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии

| Группы беременных | Неосложненное течение беременности | | Беременные с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии (на момент поступления в стационар) | | |
|--|------------------------------------|--------------|--|--------------|------------------|
| | <i>n</i> | <i>M ± t</i> | <i>n</i> | <i>M ± t</i> | <i>P</i> |
| Исследуемые показатели | | | | | |
| МДА в плазме крови, мкмоль/мл | 40 | 2,05 ± 0,19 | 120 | 2,98 ± 0,10 | <i>p</i> < 0,01 |
| Уровень молекул средней массы в крови (ед. опт. пл.) | 40 | 0,24 ± 0,021 | 120 | 0,42 ± 0,023 | <i>p</i> < 0,001 |

Примечание: *P* – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности.

Таблица 2

Содержание МДА и МСМ в плазме крови беременных с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии на фоне различных видов терапии

| Группы беременных | Группа контроля (<i>n</i> = 40) | Группа сравнения (на фоне общепринятой терапии) (<i>n</i> = 60) | | Основная группа (общепринятая терапия и плазмаферез) (<i>n</i> = 60) | |
|--|----------------------------------|--|-----------------|---|-------------------------------------|
| | <i>M ± t</i> | <i>M ± t</i> | <i>P</i> | | <i>P</i> |
| Исследуемые показатели | | | | | |
| МДА в плазме крови, мкмоль/мл | 2,05 ± 0,19 | 2,88 ± 0,12 | <i>p</i> < 0,01 | 2,15 ± 0,16 | <i>p</i> > 0,5 <i>p</i> 1 < 0,05 |
| Уровень молекул средней массы в крови (ед. опт. пл.) | 0,24 ± 0,021 | 0,37 ± 0,021 | <i>p</i> < 0,01 | 0,27 ± 0,014 | <i>p</i> > 0,5 <i>p</i> 1 < 0,05 |

Примечания: *P* – рассчитано по отношению к показателям группы женщин с неосложненным течением беременности; *p*1 – рассчитано по отношению к показателям беременных с герпетической инфекцией, получавшим общепринятую терапию.

Известно, что одним из основных эффектов лечебного действия плазмафереза является детоксикация, плазмаферез обладает также и антиоксидантным эффектом [6]. В связи с вышеизложенным представлялось целесообразным использовать плазмаферез для коррекции выявленной эндогенной интоксикации и активации процессов липопероксидации у пациенток с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии.

Оказалось, что у беременных основной группы на 9–10-е сутки проводимой терапии произошла нормализация показателя эндогенной интоксикации; содержание МДА не превышало аналогичный показатель в группе контроля (см. табл. 2).

Заключение

Таким образом, использование плазмафереза в комплексной терапии беременных с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии способствует ликвидации эндогенной интоксикации и тем самым нормализации оксигенации и трофики тканей матери и плода.

Список литературы

1. Агоронян Н.Г., Орджоникидзе Н.В. Акушерские и перинатальные исходы при внутриутробной инфекции // Журнал Рос. об-ва акушеров-гинекологов. – 2004. – №4. – С. 23–25

2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1, 3. Основы общей патофизиологии. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 624 с.

3. Ковалевский А.Н., Нифантьев О.Е. Замечания по скрининговому методу определения молекул средних масс // Лаб.дело. – 1989. – №10. – С. 35–39.

4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Акуш. и гинекол. – 1997. – №1. – С. 11–13.

5. Суплонов С.Н., Баркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера // Лаб.дело. – 1986. – №8. – С. 459–463.

6. Цахилова С.Г. Плазмаферез и фотомодификация крови в лечении беременных женщин с вирусной инфекцией: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999.

7. Fetal immunological and haematological changes in intrauterine infection / T. Baskaran, G. Steve, Carroll, Nicholas Plachouras et al. // British J. of Obstet. and Gynaecol. – 1994. – Vol. 101. – P. 418–421.

Рецензенты:

Василенко Л.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов;

Хрипунова Г.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 15.03.2011.

УДК 616.314-009.7:612.015.2

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ПРИ ПУЛЬПИТЕ

Покровский В.М., Алуханян Л.О.

ГБОУ ВПО «КубГМУ Минздравсоцразвития России кафедра нормальной физиологии Россия»,
Краснодар, e-mail: pokrovskyVM@ksma.ru

Проведено исследование 102 пациентов с болевым синдромом при остром и хроническом пульпите. Показано, что у всех пациентов регуляторно-адаптивный статус, определяемый при помощи пробы сердечно-дыхательного синхронизма, был снижен. У пациентов с острым пульпитом до лечения регуляторно-адаптивные возможности расцениваются как «низкие», а у пациентов с хроническим – как «удовлетворительные». После устранения болевого синдрома регуляторно-адаптивный статус улучшался у всех исследованных.

Ключевые слова: боль, регуляторно-адаптивный статус, сердечно-дыхательный синхронизм, пульпит

REACTION OF PAIN SYNDROME INTENSITY UPON REGULATORY- ADAPTATIONAL HUMAN NATURE STATUS

Pokrovsky V.M., Alukhanyan L.O.

Standard Physiology Department at the Kuban State Medical University, Krasnodar;
e-mail: pokrovskyVM@ksma.ru

Examination of 102 patients suffering of a pain syndrome caused by acute and chronic pulpitis was done. It was established that the regulatory-adaptive status of all patients to be determined with the assisted trial of the heart-respiratory synchronism, was abated. Among the patients with acute pulpitis, regulatory-adaptational potential prior to treatment could be estimated such as «Low», while the patients with chronic pulpitis demonstrated «Satisfactory» results. After elimination of the pain syndrome, the regulatory-adaptational status of all sufferers under examination was under improvement.

Keywords: pain, regulatory-adaptational status, heart-respiratory synchronism, pulpitis

Одним из самых распространенных стоматологических заболеваний является пульпит, сопровождаемый болью. Пульпит – это воспалительный процесс в пульпе зуба, возникающий в результате воздействия на нее различных раздражителей [1]. Вследствие воспаления, нервные окончания в пульпе травмируются ее увеличенным объемом и продуктами жизнедеятельности бактерий (токсины), отчего возникает основная жалоба – боль [2, 6]. В зависимости от формы пульпита боль делится на острую и хроническую [8].

Основные различия проявлений острой и хронической боли следующие:

1. При хронической боли автономные рефлекторные реакции постепенно уменьшаются и, в конечном счете, исчезают, а преобладают вегетативные расстройства [7].

2. При хронической боли, как правило, не бывает самопроизвольного купирования боли, для ее нивелирования требуется вмешательство врача.

3. Если острая боль выполняет защитную функцию, то хроническая вызывает более сложные и длительные расстройства в организме и приводит к прогрессивному «изнашиванию», вызванному нарушением сна и аппетита, снижением физической активности, часто избыточным лечением.

4. Кроме страха, характерного для острой и хронической боли, для последней

свойственны также депрессия, ипохондрия, безнадежность, отчаяние, устранение больных от социально-полезной деятельности (вплоть до суицидальных идей) [7].

Боль различного характера и интенсивности воспринимается человеком неоднородно, зависит от его психологического статуса и порога возбудимости [4].

Для объективной оценки общего состояния человека посредством его регуляторно-адаптивных возможностей разработана и широко применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (2010)[6]. Сердечно-дыхательный синхронизм представляет собой явление, при котором при частоте дыхания, обычно превышающем исходную частоту сердечных сокращений, каждому дыхательному циклу соответствует одно сердечное сокращение. Сердечно-дыхательный синхронизм возникает в результате воспроизведения сердцем ритма сигналов, поступающих к нему по блуждающим нервам. Таким образом, сердечно-дыхательный синхронизм позволяет количественно оценить влияние боли на базе анализа реакции двух важнейших вегетативных функций (дыхательной и сердечной) в их взаимодействии. Последнее принципиально отличает метод СДС от обычно использованных с этой целью (вариабельность ритма сердца, индекс Кердо и др.), учитывающих реакцию

лишь одной изолированно взятой вегетативной функции.

Цель исследования: оценить влияние острой и хронической боли на регуляторно-адаптивный статус больных пульпитом.

Материалы и методы исследования

Наблюдения были выполнены на 102 пациентах в возрасте от 21 года до 64 лет с различными формами пульпита, обратившихся за стоматологической помощью в связи с жалобой на боль. Среди 102 пациентов 46 человек имели диагноз – острый пульпит и 56 – хронический. Всем пациентам до лечения наряду со стоматологическим обследованием определяли параметры боли по визуальной аналоговой шкале VAS (Visual Analog Scale) и цифровой рейтинговой шкале NRS (Numerical Rating Scale), оценивали регуляторно-адаптивный статус посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма.

Лечение острого пульпита у 33 человек включало витальную ампутацию пульпы с использованием препарата «Пульпотек», у 13 человек девитальную экстирпацию пульпы. Лечение хронического пульпита у всех 46 человек осуществлялось путем витальной экстирпации пульпы.

После лечения повторяли пробу сердечно-дыхательного синхронизма и клиническое стоматологическое обследование.

Результаты исследования и их обсуждения

Полученный в нашем исследовании материал по острой и хронической боли у пациентов с пульпитом позволяет сопоставить изменения регуляторно-адаптивного статуса при этих двух состояниях.

Общим является то, что как при острой, так и при хронической боли происходит уменьшение регуляторно-адаптивного статуса, а после устранения боли путем эффективного лечения регуляторно-адаптивный статус улучшается.

Однако у пациентов с острым пульпитом до лечения регуляторно-адаптивные возможности расцениваются как «низкие», а у пациентов с хроническим как «удовлетворительные» (таблица).

Регуляторно-адаптивные возможности определяются по индексу регуляторно-адаптивного статуса. Индекс регуляторно-адаптивного статуса у них достоверно различен (см. таблицу). До лечения значение индекса регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с хронической болью (хроническим пульпитом) превышает таковое у больных с острой болью (острым пульпитом) на 34,0% (рисунок).

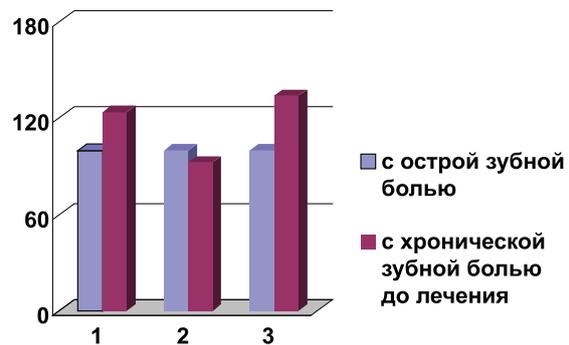
Величина параметров у больных с острой болью (острым пульпитом) до лечения взята за 100%.

Поскольку индекс регуляторно-адаптивного статуса рассчитывается на основании значений диапазона синхронизации и длительности

его развития на минимальной границе диапазона, то эти два параметра у больных с острой и хронической болью различаются.

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма и регуляторно-адаптивный статус у пациентов с острым и хроническим пульпитом до лечения (M ± m)

| Параметры | Острый пульпит n = 46 | Хронический пульпит n = 56 |
|---|--------------------------|-------------------------------|
| Исходная частота сердечных сокращений в минуту | 77,6 ± 0,2 | 79,3 ± 0,5 P > 0,05 |
| Исходная частота дыхания в минуту | 18,2 ± 0,1 | 17,7 ± 0,2 P > 0,05 |
| Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | 80,4 ± 0,3 | 81,2 ± 0,5 P > 0,05 |
| Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | 85,9 ± 0,3 | 88,0 ± 0,6 P > 0,05 |
| Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту | 5,5 ± 0,1 | 6,8 ± 0,2 P < 0,001 |
| Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах | 27,0 ± 0,1 | 25,0 ± 0,4 P < 0,001 |
| Индекс регуляторно-адаптивного статуса | 20,3 ± 0,1 | 27,2 ± 0,2 P < 0,001 |
| Регуляторно-адаптивные возможности организма | Низкие | Удовлетворительные |



Параметры сердечно-дыхательного синхронизма и регуляторно-адаптивного статуса у пациентов с острой зубной болью и хронической зубной болью до лечения: 1 – диапазон синхронизации; 2 – длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона синхронизации; 3 – индекс регуляторно-адаптивного статуса

У пациентов с хронической болью диапазон синхронизации превышает таковой при острой боли на 23,6%.

У пациентов с хронической болью длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона была на 7,4% меньше длительности при острой боли.

Из вышеприведенных данных следует, что при острой боли регуляторно-адаптивный статус изменяется сильнее, чем при хронической.

Это может быть связано с интенсивностью боли. При остром пульпите боль более сильная, чем при хроническом. Среди наблюдаемых нами пациентов с острой зубной болью, у 28,3% боль оценивалась «выраженной» по шкале интенсивности боли, а у 71,7% она оценивалась как «средняя» боль. У больных с хроническим пульпитом боль оценивалась только как «средняя», «умеренная», «очень слабая».

Неодинаковое изменение регуляторно-адаптивного статуса при острой и хронической боли может быть обусловлено длительным влиянием боли малой интенсивности при хроническом пульпите, что отражается на электровозбудимости пульпы. У наблюдаемых нами пациентов порог электровозбудимости пульпы при хроническом пульпите составил $29,3 \pm 0,7$ мА, а при хроническом $48,1 \pm 0,4$ мА.

Заключение

Из вышеприведенного исследования следует, что во время болевого синдрома как при хроническом, так и при остром пульпите регуляторно-адаптивный статус снижен, но при втором значительней, чем при первом. Это, прежде всего, связано с интенсивностью боли. Между интенсив-

ностью зубной боли при пульпите и регуляторно-адаптивным статусом существует обратная сильная корреляционная связь.

Тем самым можно сделать заключение, чем сильнее боль при пульпите, тем ниже регуляторно-адаптивный статус.

Список литературы

1. Бажанов Н.Н. Стоматология. – М., 1990.
2. Терапевтическая стоматология / Е.В. Боровский, В.С. Иванов, Ю.М. Максимовский, Л.Н. Максимовская. – М., 1998. – 736 с. 97.
3. Боровский Е.В. Карнес зубов. – М., 2001. – 144 с.
4. Гольдшайдер А (Goldschtider A) О боли с физиологической и клинической точки зрения. – М., 1895.
5. Дионесов С.М. Боль и её влияние на организм человека и животного. – 2 изд. – М.: Медгиз, 1963. – 360 с.
6. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар, 2010.
7. Иванов В.С., Винниченко Ю.Л., Иванова Е.В. Воспаление пульпы зуба. – М., 2003. – 254 с.
8. Bonika J.J. The Management of Pain. – 2-nd Ed. – Philadelphia: Tea and Febiger. – 1990. – 212 p.
9. Nguyen DH, Martin JT. Common dental infections in the primary care setting // Am Fam Physician. – 2008. – Vol. 77, №6. – P. 797–802.

Рецензенты:

Абушкевич В.Г., д.м.н., профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Краснодар;

Бондаренко А.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии Негосударственного образовательного частного учреждения ВПО «Кубанский медицинский институт» Министерства образования и науки РФ, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 28.07.2011.

УДК: 611.1/2:616.12-008.331.1:616.24-007.272-036.12

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМ
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Прониченко Л.В., Маль Г.С.

*ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет министерства здравоохранения
и социального развития», Курск, e-mail: Prona2006@mail.ru*

В данной статье представлены результаты исследования влияния блокаторов кальциевых каналов различных химических групп: дигидропиридинов (фелодипина 10 мг/сут) и фенилалкиламинов (верогалида 240 мг/сут) на уровень артериального давления, структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, вегетативный тонус центральной нервной системы и функцию внешнего дыхания у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, I–II стадии и хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения, II стадии в поликлинических условиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антагонисты кальция, фелодипин, верогалид

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL INDICATORS OF THE CARDIOVASCULAR
AND RESPIRATION SYSTEMS IN PATIENT WITH ARTERIAL HYPERTENSION
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE**

Pronichenko L.V., Mal G.S.

Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: Prona2006@mail.ru

The paper contains the results of investigation of calcium antagonists of different chemical groups dihydropyridines (felodipin of 10 mg per day) and phenylalkylamines (verogalide of 240 mg per day) effect on arterial hypertension, structural and functional indicators of the cardiovascular system, vegetative tonus of the central nervous system, external respiration level in outpatients with hypertension and chronic obstructive disease of I–II degrees and the I–II stages.

Keywords: arterial hypertension, chronic obstructive disease, calcium antagonists, felodipin, verogalide

По данным разных авторов, частота артериальной гипертензии (АГ) у хронических пульмонологических больных варьируется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [9].

Существуют две точки зрения на сочетание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): патогенетически не взаимосвязанное сосуществование двух заболеваний; симптоматическая АГ на фоне ХОБЛ [1, 8]. По мнению Н.М. Мухарлямова, АГ манифестирует у 20–25% лиц после нескольких лет течения ХОБЛ. Он впервые ввел понятие «пульмогенная гипертензия». Он выделял 2 фазы течения – лабильную, когда подъемы АД имеют четкую связь с обострениями ХОБЛ, и стабильную, когда АГ приобретает черты стабильной артериальной гипертензии. Н.И. Палеев и Л.И. Ольбинская отрицали существование пульмогенной артериальной гипертензии, однако не исключали связь дестабилизации АД с состоянием бронхолегочной системы [1, 9].

Достоверно установлено, что хроническая бронхообструкция является независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф, наряду с нецелевым артериальным давлением (АД) [4]. Сочетанное тече-

ние ХОБЛ и АГ имеет особенности, обусловленные тесной морфофункциональной связью между дыхательной и сердечно-сосудистой системами [5, 6].

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, I–II стадии и хронической обструктивной болезнью II стадии, среднетяжелого течения, при назначении антагонистов кальция различных химических групп.

Задачами являлись изучение структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы в ответ на сочетание артериальной гипертензии и бронхообструкции, выявление взаимозависимостей между эхокардиографическими и спирометрическими показателями.

Материалы и методы исследования

В клиническое наблюдение были включены 126 пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии и ХОБЛ II стадии, среднетяжелого течения. Средний возраст всех обследуемых составил $44,6 \pm 7,2$ лет. Мужчины составили 66,7%, женщины – 33,3% от общего количества пациентов.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая группа ($n = 62$) получала препарат из группы дигидропиридиновых антагонистов кальция – фелодипин (препарат фелодип, компания-производитель: АЙВЭКС Фармасьютикалс

с. р. о., Чешская Республика) в дозе 10 мг/сут; вторая группа ($n = 64$) – препарат из группы недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамил (препарат верогадил ЕР 240, компания-производитель: АЙВЭКС Фармасьютикалс с. р. о., Чешская Республика) в дозе 240 мг/сут. В комбинированную терапию с блокаторами кальциевых каналов (БКК) была включена базисная терапия ХОБЛ (GOLD, 2006).

Верификация диагноза АГ осуществлялась в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по АГ (2008). Верификация ХОБЛ проводилась на основании программы GOLD (2006). В группу контроля вошли 60 пациентов с изолированной артериальной гипертензией и 30 здоровых пациентов, сопоставимых по возрастным и гендерным особенностям. Критериями включения являлись: АГ I–II стадии, I–II степени, среднетяжелая ХОБЛ II стадии, базисная терапия ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2006), согласие больного участвовать в исследовании и способность адекватно оценивать свое состояние.

Исследование проводилось открытым проспективным рандомизированным способом. При первичном скрининге учитывали клинические, анамнестические данные, факторы риска, степень и стадию АГ и ХОБЛ. Исследование геометрии и функционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) с применением ультразвукового сканера MyLab15 (Esoate/PieMedical, Италия) по методике Американского общества по эхокардиографии (ASE). Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась с помощью диагностической системы «Валента». Дополнительно проводили оценку динамики показателей бетаадренореактивности клеточных мембран, оцениваемую по методике И.Г. Длусской и соавт. (1996) [3].

Статистический анализ результатов исследования, представленных как $M \pm m$ (среднее арифметическое, стандартная ошибка средней), осуществлялся с помощью компьютерных программ Statistica 6.0, MS Excel 2007, BIOSTAT. Для сравнения двух независимых групп с нормальным распределением применен критерий Стьюдента. Связь между исследуемыми показателями определялась с помощью методов корреляционного анализа с использованием критериев Пирсона (r) и Спирмена (r_s). Значимость факторов признавалась достоверной при $p < 0,05$ [2].

Результаты исследования и их обсуждение

В проведенном клиническом исследовании системная артериальная гипертензия развивалась параллельно с изменением гемодинамики малого круга кровообращения, что предполагало возможность ремоделирования со стороны как левых, так и правых отделов сердца [7].

Выявлено статистически значимое повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) более чем в 2 раза у пациентов с коморбидностью АГ и ХОБЛ ($34,75 \pm 2,1$ мм рт. ст.) по сравнению с обеими контрольными группами: у пациентов с АГ ($18,1 \pm 2,5$ мм рт. ст.), у здоровых добровольцев ($15,91 \pm 1,9$ мм рт. ст.). Толщина передней стенки правого желудочка (ТПС ПЖ) в опытной группе равнялась $6,13 \pm 0,11$ мм, что более чем в 1,5 раза больше чем в обеих

контрольных группах (I – $4,1 \pm 0,3$ мм; II – $3,94 \pm 0,09$ соответственно) Полученные данные являлись начальным проявлением гипертрофии миокарда правого желудочка и предпосылкой к формированию хронического легочного сердца [6].

У 71% пациентов с АГ и ХОБЛ были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции правого желудочка.

Скорость раннего диастолического наполнения (Е) была на 24,5% (22,5%) ниже, была увеличена скорость поздне-диастолического наполнения на 26,3% (23,2%) по сравнению с контрольной I (II) группой. ($p < 0,05$). Было выявлено перераспределение трикуспидального кровотока в пользу некоторого продления ранней диастолы за счет увеличения времени замедления кровотока (DT) на 40,6% (32,3%) по сравнению с I и II контрольной группой ($p < 0,001$), что свидетельствовало о замедлении падения давления в полости правого желудочка, из-за нарушения расслабления гипертрофированного миокарда, при сочетании системной и легочной гипертензии (табл. 1).

Согласно современным представлениям хроническая бронхообструкция влияет на организм в целом и сердечно-сосудистую систему в частности [8]. С этой позиции была выдвинута гипотеза о взаимовлиянии вентилиционной функции легких и кардиогемодинамики у пациентов с АГ и ХОБЛ [5]. Корреляционный анализ выявил взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания с морфофункциональными показателями сердечно-сосудистой системы, а также параметрами левых и правых камер сердца (табл. 2).

У пациентов с артериальной гипертензией и хронической бронхообструкцией была выявлена умеренная отрицательная связь между объемом форсированного выдоха за секунду (ОФВ1) и средним давлением в легочной артерии ($r = -0,41$, $p < 0,05$), временем замедления раннего диастолического наполнения ($r = -0,40$, $p < 0,05$), и временем изоволюметрического расслабления правого желудочка ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Умеренная положительная связь определялась между ОФВ1 и отношением скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Обратная взаимозависимость была выявлена между отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких и функциональными показателями правого желудочка. Значимая положительная корреляция средней степени выявлена между индексом Тиффно средним давлением в легочной артерии ($r = 0,31$, $p < 0,05$), временем замедления раннего диастолического наполнения ($r = 0,32$, $p < 0,05$).

Таблица 1

Исследование диастолической функции правого желудочка при сочетании системной и легочной гипертензии

| Показатель | Пациенты с АГ и ХОБЛ (n = 126) | Пациенты с АГ (n = 60) | Здоровые добровольцы(n = 30) |
|------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| E, м/с | 0,49 ± 0,03*# | 0,61 ± 0,05 | 0,60 ± 0,02 |
| A, м/с | 0,48 ± 0,04*# | 0,38 ± 0,02 | 0,39 ± 0,03 |
| E/A | 1,02 ± 0,02*# | 1,61 ± 0,05 | 1,52 ± 0,01 |
| ET, мс | 363,7 ± 2,9 | 329,6 ± 3,6 | 324,7 ± 3,1 |
| AT, мс | 125,6 ± 3,4 | 135,7 ± 4,2 | 139,1 ± 2,2 |
| AT/ET | 0,345 ± 0,007 | 0,41 ± 0,007 | 0,431 ± 0,004 |
| DT, мс | 224,3 ± 4,9***## | 159,5 ± 5,2 | 169,5 ± 4,1 |
| IVRT, мс | 101,4 ± 4,4 | 67,1 ± 3,8 | 60,6 ± 4,7 |

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – сравнение основной и контрольной II групп; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – сравнение основной и контрольной I групп.

Таблица 2

Корреляционная связь эхокардиографических и спирометрических показателей при сочетании артериальной гипертензии и бронхообструкции

| Показатель | СрДЛА | E/A ПЖ | DT ПЖ | IVRT ПЖ |
|------------|--------|--------|--------|---------|
| ОФВ1 | -0,41* | 0,37* | -0,40* | -0,42* |
| ОФВ1/ФЖЕЛ | 0,31* | -0,33* | 0,32* | 0,18 |
| ЖЕЛ | -0,34* | 0,11 | -0,15 | -0,21 |

Примечание: * – $p < 0,05$.

Между жизненной емкостью легких была выявлена достоверная отрицательная корреляция только с легочной гипертензией ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Выводы

1. Степень переднего укорочения правого желудочка в систолу значимо не отличалась от обеих контрольных групп, что при увеличении диаметра правого желудочка, свидетельствовало о его гиперфункции и компенсаторной интенсификации кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких.

2. У пациентов с системной и легочной гипертензией было выявлено перераспределение трикуспидального кровотока в пользу увеличения предсердного компонента, что являлось косвенным признаком повышения давления в полости правого желудочка.

3. Выявленные корреляционные связи свидетельствовали о взаимообусловленных изменениях эхокардиографических и спирометрических показателей. У пациентов с повышенным артериальным давлением и хронической обструктивной болезнью легких легочная гипертензия прогрессировала пропорционально бронхообструкции. Была выявлена адаптивная перестройка правого желудочка в виде гипертрофии его стенки и увеличения объемных размеров, что по закону Франка-Старлинга способствовало увеличению ударного объема и интенсификации легочного кровообращения, и, как следствие,

увеличению альвеолярной перфузии, и оксигенации жизненно важных органов.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.
2. Годин А.М. Статистика: учебник. – М., 2006. – 460 с.
3. Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечнососудистая система / И.Г. Длусская, Р.И. Стрюк. – М.: Медицина, 2003. – 160 с.
4. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 87–26.
5. Лышова О.В. Прогностическое значение показателей функции внешнего дыхания и уровня среднего давления в легочной артерии / О.В. Лышова, В.М. Провоторов // Российские медицинские вести. – 2004. – № 3. – С. 33–36.
6. Ньюман Дж. Легочная гипертензия – легочное сердце: пер. с англ. / Дж. Ньюман, Дж. Лойд; под ред. Р. Шланга, Р. Александера. – М.; СПб.: Изд-во «БИНОМ» – «Невский диалект», 2000. – С. 303–312.
7. Прибылов С.А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста / Б.Д. Жидких, О.Ю. Прусакова, Ли Мустак // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – № 4. – С. 81–89.
8. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // ProcAm Thorac Soc. – 2005. – № 2(4) – P. 367.
9. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease / K. Chapman, A. Buist, M. Thun et al. // Eur Respir J. – 2006. – № 27(1) – P. 188–207.

Рецензент –

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1. ФГА-ОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.

УДК 616.98:578.8321

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА H₁N₁SWIN В Г. КРАСНОЯРСКЕ В 2011 ГОДУ У ПОДРОСТКОВ**Сергеева И.В.***ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет**им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития», Красноярск, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

В эпидемический сезон в 2010–2011 годах были вовлечены организованные коллективы, и в разгар эпидемического сезона преобладал грипп А H₁N₁swin. Наиболее уязвимыми к гриппу А H₁N₁swin и гриппу В были люди молодого возраста. В большинстве случаев грипп А H₁N₁swin (85,2%) протекал в легкой и среднетяжелой форме заболевания, а грипп В (92%) протекал в среднетяжелой форме заболевания. Осложнения больных с гриппом в 64,5% случаях возникали в результате поздней госпитализации (5–6 день от начала заболевания) и отсутствия современной этиотропной терапии.

Ключевые слова: грипп H₁N₁swin, эпидемиологическая ситуация, диагностика, лечение

THE KLINIKO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF FLU H1N1SWIN IN KRASNOYARSK IN 2011 AT TEENAGERS**Sergeeva I.V.***Krasnoyarsk state medical university of a name of V.F. Vojno-Jasenetskogo of Ministry of Health and Social Development, Krasnoyarsk, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru*

The organized collectives have been involved in an epidemic season in 2010–2011, and at the height of an epidemic season the flu A H₁N₁swin prevailed. People of young age were the most vulnerable to a flu A H₁N₁swin and to a flu B. In most cases the flu A H₁N₁swin (85,2%) proceeded in easy and average weight to the disease form, and the flu B (92%) proceeded in average weight to the disease form. Complications of patients with a flu in 64,5% cases resulted from late hospitalization (5–6 day from the disease beginning) and absence modern antiviral therapy.

Keywords: flu H1N1swin, an epidemiological situation, diagnostics, treatment

Гриппу и другим ОРВИ принадлежит ведущее место в структуре детской инфекционной патологии. Они обуславливают 60–70% случаев всех инфекционных заболеваний. Основными факторами, определяющими сходство эпидемического процесса при ОРВИ, являются локализация возбудителя в эпителии верхних дыхательных путей и воздушно-капельный механизм передачи в качестве основного. Подросткам, часто болеющим ОРВИ и с хроническими заболеваниями ЛОР-органов, принадлежит ведущая роль в экологии возбудителя и развитии эпидемического процесса. Каждый индивидуум переносит ту или иную инфекцию по-разному в зависимости от иммунологических особенностей организма, обуславливающих различную восприимчивость людей к ОРВИ [1, 2, 3, 4].

В г. Красноярске подъем заболеваемости начался с середины декабря 2010 года, максимальное количество заболевших регистрировалось в январе месяце. Всего в Красноярском крае зарегистрировано 5799 случаев ОРВИ и гриппа, из них 1496 случаев подтвержденного высокопатогенного H₁N₁swin. В инфекционные и перепрофилированные для ОРВИ терапевтические отделения МУЗ ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича было госпитализировано 849 больных, среди них обследовано на грипп 627 больных, у 380 (60,6%) – подтвержден диагноз гриппа.

Цель исследования. Выявить клинико-эпидемиологические особенности гриппа H₁N₁swin у подростков на территории г. Красноярска.

Материалы и методы исследования

Нами проанализировано 208 историй болезни с диагнозом грипп, по материалам инфекционных отделений МУЗ ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича. Из них 183 (88%) случаев гриппа H₁N₁swin и 25 (12%) – гриппа В. Среди обследованных: юноши – 122 (58,7%), девушки – 86 (41,3%). Возрастная структура: 15–17 лет – 135 пациентов (65%), 18–19 лет – 73 пациента (35%).

Диагноз: «Грипп» выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных, подтверждался ПЦР – диагностикой, вирусологическими и серологическими методами исследований сыворотки крови, мазков и смывов из носоглотки и ротоглотки, которые забирались у пациентов сразу при поступлении и при необходимости в динамике заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение

Первые случаи заболевания возникли среди учащихся Речного училища, возраст от 15 до 18 лет, затем у студентов и учащихся других средних и высших учебных заведений. Всех заболевших подростков объединяло, что они проживали в общежитиях, это и способствовало быстрому распространению инфекции. Вспышки гриппа H₁N₁swin регистрировались в четырех средних и высших учебных заведениях г. Красноярска, в нескольких войсковых

частях. Мониторинг специфических (вирусологических, ПЦР, серологических) исследований свидетельствовал о вытеснении циркулирующих сезонных штаммов вируса гриппа на высокопатогенный H_1N_1swin (у 88% обследованных).

В результате обследования было выявлено, что у пациентов заболевание начиналось остро с симптомов интоксикации и катаральных явлений.

Повышение температуры тела у пациентов с гриппом AH_1N_1swin до $37,5^\circ C$ отмечалось у 41 пациента (22,4%), $37,5-38,9^\circ C$ – у 115 пациентов (62,8%) и выше $39,0^\circ C$ – у 27 пациентов (14,8%). У больных с гриппом В отмечалось повышение температуры тела до $37,5^\circ C$ у 2 пациентов (8%), а температура $37,5-38,9^\circ C$ – у 23 пациентов (92%).

Симптомы интоксикации проявлялись выраженностью головной боли, головокружениями, слабостью, ознобом, миалгиями. Слабость и снижение работоспособности наблюдались у всех пациентов с гриппом AH_1N_1swin и гриппом В. У больных с гриппом А H_1N_1swin головная боль слабого характера отмечалась у 18 пациентов (9,8%), умеренная – у 76 пациентов (41,5%), интенсивная – у 62 пациентов (34%). Головокружение отмечалось у 74 пациентов (40,4%). Миалгии и артралгии отмечались у 81 пациента (44,3%).

У больных с гриппом В головная боль слабого характера диагностирована у 2 пациентов (8%), умеренная – у 15 пациентов (60%), головокружений пациенты не отмечали. Озноб отмечали 7 (28%) пациентов. Миалгии отмечались у 9 пациентов (36%).

Ведущим симптомом у больных гриппом AH_1N_1swin с первых часов заболевания был сухой, приступообразный кашель, который отмечали 159 пациентов (87%); 14 пациентов (7,7%) отмечали, что сухой кашель появился до повышения температуры и других симптомов. Катаральные явления проявлялись в виде необильных слизистых выделений из носа или заложенности носа, умеренной гиперемии ротоглотки с вирусной зернистостью задней стенки глотки у всех больных, явления склерита регистрировались у 45 пациентов (24,6%), боли при движении глазных яблок регистрировали только у 10 пациентов (5,6%). Следует отметить, что у всех больных с первых дней болезни при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, а при рентгенологическом исследовании диагностировалось усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента у 104 пациентов (56,8%) – эти проявления регистрировались даже при скудных катаральных явлениях и отсутствии кашля, что свидетельствовало о

развитии раннего отека легочной ткани, осложненного трахеобронхитом или вирусной пневмонией.

У больных гриппом В, в отличие от пациентов с гриппом А, катаральные явления проявлялись в виде обильных слизистых выделений из носа и заложенности носа у 18 пациентов (72%), умеренной гиперемии ротоглотки с вирусной зернистостью задней стенки глотки у всех больных. Першение в горле отмечали 21 пациент (84%). У 23 пациентов (92%) с первых часов заболевания отмечался сухой, надсадный лающий кашель.

Кроме всего вышперечисленного, у больных гриппом AH_1N_1swin был зарегистрирован жидкий стул до 2–8 раз в сутки в течение 1–3 дней, который отмечали 15 пациентов (8,2%).

Кроме этого, пандемический грипп характеризовался целым рядом особенностей. В частности, регистрировался энцефалитический синдром (судороги на высоте лихорадки) – у 2 пациентов 15 и 16-летнего возраста. Явления менингизма сопровождалась стойкой головной болью, тошнотой, рвотой, ригидностью затылочных мышц у 6 больных (в возрасте 15–17 лет). У 1 пациента (15 лет) на первой неделе заболевания развился постгриппозный миокардит.

Подтверждением сказанного явилось следующее: у 25 пациентов (13,7%) тяжелое течение гриппа AH_1N_1swin было обусловлено развитием пневмонии. При среднетяжелом течении гриппа осложнения развились по типу трахеобронхита у 128 пациентов (70%), синусита у 37 пациентов (20,2%), гнойного отита у 2 пациентов (1,2%). По результатам наших наблюдений, осложнения больных с гриппом AH_1N_1swin в 64,5% случаях возникали чаще всего на 5–6 день от начала заболевания.

У пациентов с гриппом В осложнение как трахеобронхит был диагностирован у 21 пациента (84%), 2-х сторонний гайморит у 2 пациентов (8%).

В нынешний эпидемический сезон 2010–2011 гг. все больные с первого дня поступления в инфекционное отделение получали противовирусную терапию: арбидол по 200 мг×4 раза в сутки перорально в течение 5 дней (больные гриппом AH_1N_1swin); реленза по 5 мг (2 вдоха)×2 раза в сутки в течение 5 дней (больные гриппом В). Назначение противовирусной терапии с ранних сроков заболевания позволило избежать тяжелых осложнений и летального исхода.

Антибактериальную терапию назначали 163 (89%) пациентам с гриппом AH_1N_1swin и 25 пациентам (100%) с гриппом В (цефтриаксон, сульфасин, аугментин) в резуль-

тате развития осложнений (трахеобронхит, отит, синусит, пневмония) и профилактики развития осложнений с первых дней заболевания. Дезинтоксикационная терапия проводилась глюкозо-солевыми растворами, назначалась аскорбиновая кислота; жаропонижающие средства (50%-й раствор анальгина по 2 мл внутримышечно) вводились до 2-х раз в сутки при температуре выше 38,5°C.

Выводы

1. На территории г. Красноярска произошло вытеснение сезонных штаммов вируса гриппа высокопатогенным H_1N_1swin за короткий промежуток времени.

2. Наиболее уязвимым к гриппу, вызванному H_1N_1swin , оказался молодой возраст 15–19 лет. Осложнения со стороны нервной системы (менингизм и энцефалитический синдром), миокардит регистрировались у пациентов 15–17 лет; со стороны дыхательных путей (в том числе пневмонии) в возрастной группе 17–18 лет, что свидетельствует о наибольшей восприимчивости к гриппу, вызванному H_1N_1swin , людей молодого возраста.

3. В большинстве случаев (85,2%) грипп H_1N_1swin протекал в легкой и среднетяжелой форме заболевания, а грипп В (92%) протекал в среднетяжелой форме за-

болевания. Осложнения больных с гриппом в 64,5% случаях возникали в результате поздней госпитализации (5–6 день от начала заболевания) и отсутствия современной этиотропной терапии.

Список литературы

1. Грипп. Руководство для врачей / под ред. Г.И. Карпухина. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 360 с.
2. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 184 с.
3. Киселев О.И. Прогресс в создании пандемических противогриппозных вакцин и технологии их производства // Биотехнология. – 2010. – № 2. – С. 8–24.
4. Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Новый подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа // Поликлиника. – 2009. – №2. – С. 70–72.

Рецензенты:

Тихонова Е.П., д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск;
Камзалакова Н.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск.

Работа поступила в редакцию 11.07.2011.

УДК 616.24-008.4-036.12-072:612.221.3

РОЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ПАТОЛОГИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

¹Совалкин В.И., ²Алтынова Е.И., ^{1,2}Нестерова К.И., ²Ломброзо А.В.

¹ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Росздрава»,
Омск, e-mail: nesterov_ivan@mail.ru;

²Государственное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», Омск

Проведено исследование динамики функциональных параметров, состояния местного звена иммунитета у больных хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктатической болезнью под влиянием стандартной терапии. Оценка местного иммунитета проводилась по данным лабораторного исследования жидкости, полученной при проведении фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж). Наиболее выраженные изменения получены в группе больных ХОБЛ с наличием бронхоэктазов. Несмотря на клиническое улучшение, данные исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа убедительно свидетельствуют о стойком сохранении воспалительного процесса в бронхах на фоне стандартного лечения.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, местный иммунитет

ROLE OF STUDYING OF A BRONCHIAL LIQUID IN AN ESTIMATION OF THE INTERNAL ENVIRONMENT OF LUNGS AT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Sovalkin V.I., ²Altynova E.I., ^{1,2}Nesterova K.I., ²Lombrozo A.V.

¹Chair of hospital therapy of GOU VPO Omsk state medical academy Roszdrava,
Omsk, e-mail: nesterov_ivan@mail.ru;

²Official body of public health services of the Omsk region «Regional clinical hospital», Omsk

Research of dynamics of functional indicators, from a local link of immunity at lungs sick of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchiectasis under the influence of standard therapy is carried out. The estimation of local immunity was carried out according to laboratory research of a Bronchial liquid, received at carrying out Bronchoscopy. The Most expressed changes are received in group of patients COPD with presence bronchiectasis. Despite the clinical improvement, the given researches Bronchial liquids convincingly testify to proof preservation of inflammatory process in bronchial tubes against standard treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, local immunity

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Эпидемиологические данные демонстрируют неуклонный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ [12]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания. Частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [1, 14].

Тяжелое течение ХОБЛ заставляет предположить наличие бронхоэктазов [11]. Хроническая колонизация бактерий в бронхолегочной системе является постоянным стимулом для поддержания воспалительного процесса, который способствует прогрессированию и хронизации этих форм патологии [1, 3, 6, 13].

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) позволяет оценить состояние местного звена иммунитета респираторного тракта, дать характеристику клеточному звену иммунитета, изучить уровень цитокинов, иммуноглобулинов, охарактеризовать микробный спектр [2, 3, 4, 9, 10, 13]. Лабораторные исследования жидко-

сти бронхоальвеолярного лаважа в настоящее время включают определение значительного числа его компонентов, для чего применяют цитологические, иммунологические, микробиологические методы изучения смыва.

Цель исследования: оценить эффективность лечения обострения ХОБЛ и бронхоэктатической болезни на основе результатов изучения местного иммунитета.

Обозначить роль исследования БАЛ в оценке местного звена иммунитета респираторного тракта при обострении ХОБЛ, бронхоэктатической болезни.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику функциональных нарушений – объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ 1).

2. Изучить состояние секреторного иммунитета в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и его динамику на фоне лечения.

3. Изучить клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа (эндопульмональная цитограмма) у больных ХОБЛ, БЭБ и его динамику на фоне стандартной терапии.

4. Оценить роль среднего показателя деформации (СПД) клеток слизистой оболочки

бронхов как показателя регенерации и клеточного иммунитета.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 105 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, обострением БЭБ, обострением ХОБЛ с наличием бронхоэктазов (БЭ), находившихся на лечении в отделении пульмонологии Омской областной клинической больницы на базе кафедры госпитальной терапии Омской государственной медицинской академии в 2006–2009 гг. У всех обследованных была диагностирована ХОБЛ (тяжелое и крайне тяжелое течение) в стадии обо-

стрения. Обострение ХОБЛ определялось согласно критериям Anthonisen [14]. Тяжесть течения ХОБЛ традиционно оценивалась по данным спирометрии [12]. Диагноз бронхоэктагической болезни и наличие бронхоэктазов у больных ХОБЛ подтверждались данными мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК), которая выполнялась на аппарате фирмы Филипс. При оценке тяжести у всех больных диагностирован 1 тип обострения, т.е. наличие всех трех кардинальных признаков обострения (кашель, одышка, продукция мокроты).

Среди обследованных были 78 мужчин (74%) и 27 женщин (26%) в возрасте от 18 до 69 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по возрасту и полу

| Диагноз | Распределение по возрасту (лет) | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------------------------|---|-------|---|-------|---|-------|----|-------------|---|-------|----|
| | 18–30 | | 31–40 | | 41–50 | | 51–60 | | 61 и старше | | Итого | |
| Пол | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж | м | ж |
| ХОБЛ | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 | 3 | 21 | 2 | 5 | 0 | 30 | 6 |
| БЭБ | 7 | 1 | 2 | 5 | 4 | 3 | 7 | 8 | 2 | 1 | 22 | 18 |
| ХОБЛ+ БЭ | 1 | 0 | 1 | 0 | 8 | 1 | 13 | 2 | 3 | 0 | 26 | 3 |
| Всего | 8 | 2 | 3 | 5 | 16 | 7 | 41 | 12 | 10 | 1 | 78 | 27 |

Пациенты с ХОБЛ составили 62% (65 человек), у 38% (40 человек) была диагностирована БЭБ. При обследовании у 29 пациентов с ХОБЛ (28%) выявлены бронхоэктазы, эти пациенты выделены в отдельную группу. Пол, возраст, тяжесть и стадия основного заболевания в группах были сопоставимы.

Отбор пациентов проводился на основе разработанных критериев «включения, исключения».

Критерии включения в исследование:

- наличие признаков тяжелого обострения ХОБЛ;
- наличие бронхоэктазов (в анамнезе и по данным МСКТ ОГК);
- отсутствие в анамнезе приступов удушья, характерных для бронхиальной астмы;
- добровольное согласие больных на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, почек, печени;
- злокачественные новообразования легких;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Дизайн исследования: открытое, проспективное клиническое исследование.

Всем пациентам проводилось лечение, включавшее назначение антибиотиков (цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны), в качестве бронходилататора назначали ингаляции ипратропиума бромидом по 500 мкг через небулайзер 3–4 раза в сутки. В качестве дополнительного санитизирующего фактора использовали эндобронхиальное введение 1% раствора диоксида.

Функция внешнего дыхания оценивалась по спирометрии, выполненной с помощью настольного спирометра «Мастерскрин» фирмы «Erich Jaeger» Германия.

Пациентам дважды за время госпитализации – в первые сутки и перед выпиской – проводилась фиброbronхоскопия (ФБС) при помощи FB – 3С «Olympus» (Япония) под местной анестезией. Материалом для исследования служила жидкость БАЛ, полученная по стандартной методике при проведении ФБС.

Оценивали: цитологический состав жидкости; уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA); уровень цитокинов – ФНО-альфа, ИЛ-8; бактериальные возбудители у больных ХОБЛ в период обострения.

БАЛ и его цитологический анализ выполняли с учетом рекомендаций Европейского респираторного сообщества [4, 8, 9]. Полученную жидкость центрифугировали, из осадка изготавливали мазки, окрашивали гематоксилином и эозином по Романовскому, определяли клеточный состав жидкости. Соотношение альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов выражали в процентах.

Иммунологические исследования выполнялись на базе Академического центра лабораторной диагностики и включали определение в жидкости БАЛ концентрации ФНО-альфа и ИЛ-8 методом ИФА (наборы реагентов Pro-Con для ФНО-альфа и «ИЛ-8 – ИФА – БЕСТ» для ИЛ-8. Содержание IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Цитоморфологическое исследование мазков отпечатков с определением степени деструкции клеток (СПД) нейтрофилов и цилиндрического эпителия бронхов выполнялось по методике Л.А. Матвеевой [7].

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica-6.0» (Реброва О.Ю., 2001), согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных. Различия между независимыми выборками определяли с помощью критерия Манна-Уитни и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (парные сравнения). Для установления различия между зависимыми выборками использовали W-критерий Вилкоксона (парные сравнения).

Средние показатели по группам описывали как $M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – среднее стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании функциональных параметров – ОФВ 1 был достоверно снижен во всех группах обследуемых по сравнению с нормой. Прирост ОФВ 1 на фоне лечения незначительный, что связано с необратимыми изменениями в бронхах при обструктивных заболеваниях легких (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение основных лабораторно-инструментальных показателей до и после лечения ($M \pm s$)

| Показатель | ХОБЛ | | | БЭБ | | | ХОБЛ + БЭ | | |
|------------------------|--------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------|
| | До лечения | После лечения | <i>p</i> | До лечения | После лечения | <i>p</i> | До лечения | После лечения | <i>p</i> |
| ОФВ1 | 48,3 ± 12,4 | 52,8 ± 11,8 | 0,005 | 56,8 ± 23,9 | 60,6 ± 21,8 | 0,01 | 43,3 ± 29,5 | 46,3 ± 27,2 | 0,02 |
| ФНО-альфа | 66,5 ± 79,9 | 27,9 ± 15,6 | 0,04 | 171,8 ± 272,3 | 19,6 ± 19,0 | 0,02 | 205,5 ± 346,4 | 40,9 ± 61,9 | 0,04 |
| ИЛ-8 | 304,4 ± 90,8 | 245,5 ± 105,6 | 0,04 | 454,4 ± 229,4 | 338,7 ± 130,7 | 0,02 | 337,2 ± 153,8 | 235,8 ± 228,3 | 0,05 |
| S Ig A | 15,9 ± 14,5 | 45,4 ± 55,3 | 0,05 | 15,6 ± 8,9 | 64,4 ± 30,9 | 0,04 | 14,0 ± 12,3 | 12,3 ± 57,9 | 0,01 |
| СПД ц | 0,8 ± 0,1 | 0,6 ± 0,08 | 0,05 | 0,3 ± 0,7 | 0,8 ± 0,4 | 0,05 | 1,0 ± 0,4 | 0,6 ± 0,4 | 0,02 |
| СПД н | 1,5 ± 0,9 | 0,9 ± 0,3 | 0,05 | 2,5 ± 1,5 | 1,7 ± 0,9 | 0,05 | 2,1 ± 0,8 | 1,3 ± 0,7 | 0,05 |
| Альвеолярные макрофаги | 11,8 ± 3,8 | 42,5 ± 12,6 | 0,05 | 1,50 ± 3,0 | 52,5 ± 38,9 | 0,03 | 7,0 ± 5,0 | 24,8 ± 8,1 | 0,01 |
| Нейтрофилы | 32,0 ± 27,1 | 16,5 ± 1,0 | 0,05 | 70,00 ± 0,1 | 15,0 ± 14,1 | 0,05 | 71,8 ± 10,8 | 50,3 ± 17,6 | 0,05 |
| Лимфоциты | 56,3 ± 26,9 | 41,0 ± 13,5 | 0,05 | 24,00 ± 0,1 | 32,5 ± 24,8 | 0,05 | 26,2 ± 10,3 | 25,0 ± 13,2 | 0,05 |

Примечания:

* – различия статистически значимы в сравнении с показателем до лечения при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для парного сравнения зависимых выборок);

СПД ц – средний показатель деструкции цилиндрического эпителия;

СПД н – средний показатель деструкции нейтрофильных лейкоцитов.

Основным хемоаттрактантом для нейтрофилов является ИЛ-8, играющий важную роль в патогенезе ХОБЛ. При исследовании жидкости БАЛ было выявлено значительное повышение уровней ИЛ-8 как до, так и после проведенного лечения во всех группах обследуемых. Максимально высокое значение ИЛ-8 характерно для пациентов групп БЭБ (до $454,4 \pm 229,4$ пг/мл), ХОБЛ с наличием БЭ ($337,2 \pm 153,8$ пг/мл), что связано с задержкой гнойной мокроты в деформированных бронхах. Проводимая терапия ведет к снижению уровня ИЛ-8 в 1,2 раза при ХОБЛ, в 1,3 раза при БЭБ, в 1,4 раза при ХОБЛ с наличием БЭ. Несмотря на достижение клинической ремиссии, гиперпродукция ИЛ-8 убедительно свидетельствует о стойком сохранении воспалительного процесса в бронхах на фоне традиционной терапии, особенно у пациентов с наличием бронхоэктазов, т.к. применяемые методы лечения не ведут к их полному опорожнению деформированных бронхов.

При исследовании уровня ФНО-альфа в жидкости БАЛ была выявлена широкая вариабельность индивидуальных значений (от 19,6 до 250,16 пг/мл), что можно объяснить аллельным полиморфизмом кодирующих его генов у разных индивидов. На фоне лечения происходит снижение уровня ФНО-альфа в 2,4 раза у больных ХОБЛ, и в 8,7 раза у больных БЭБ.

Низкие показатели ФНО-альфа в группе БЭБ могут свидетельствовать об истощении местного звена иммунитета у данной группы пациентов.

В респираторном тракте на всем протяжении присутствует секреторный Ig A. Секреторный IgA относится к маркерам местного иммунитета.

Сборка этого секреторного иммуноглобулина происходит на базальной мембране

лимфоидных и эпителиальных клеток из предшественника секреторного компонента и димера сывороточного IgA [5].

Основные функции sIgA сводятся к защите слизистой оболочки за счет нейтрализации токсинов и вирусов и блокаде бактериальной адгезии к эпителиальным клеткам. Причем sIgA оказывает протективное действие исключительно в составе слизи [13]. Изменение количества sIgA (как правило, его уменьшение) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа позволяет оценить состояние секреторного иммунитета при ХОБЛ, а также контролировать динамику лечения. На фоне лечения происходит увеличение секреции sIgA в 2,8 раза (с $15,9 \pm 14,45$ до $45,4 \pm 55,3$ г/л) при ХОБЛ, в 4,1 раза при БЭБ (с $15,6 \pm 8,9$ до $64,4 \pm 30,9$ г/л), что свидетельствует об улучшении состояния местного иммунитета. У больных ХОБЛ с наличием БЭ продукция sIgA оставалась без изменений ($14,0 \pm 12,3$ г/л).

Клеточный состав жидкости БАЛ в процессе лечения также подвергался изменению. В клеточном составе у здоровых людей 87–93% составляют альвеолярные макрофаги, 7–10% лимфоциты и менее 1% эозинофилы. Нейтрофильные лейкоциты в нормальной эндопульмональной цитогамме у здорового человека практически не встречаются (не более 1,5%). Их роль значительно повышается при любом воспалительном процессе в бронхолегочной системе. При выраженном воспалении в системе бронхи-легкие число нейтрофильных лейкоцитов резко возрастает до 60–70%. При анализе эндопульмональной цитогаммы во всех группах обследованных больных – ХОБЛ, БЭБ, ХОБЛ с наличием БЭ до лечения было выявлено резкое в 30–70 раз увеличение содержания нейтрофилов. На фоне лечения наблюдалось уменьшение

числа нейтрофилов, однако в группе пациентов ХОБЛ с наличием БЭ содержание нейтрофилов оставалось повышенным ($50,3 \pm 17,6\%$). Имеется достоверная корреляция между количеством нейтрофилов и содержанием ИЛ-8 в жидкости БАЛ.

При существенном увеличении в жидкости БАЛ относительного числа нейтрофилов наблюдается значительное снижение содержания альвеолярных макрофагов, причем наиболее низкие показатели обнаруживаются у больных БЭБ ($1,50 \pm 3,0\%$) и ХОБЛ с наличием БЭ ($7,0 \pm 5,0\%$), где их численность достигает единичных клеток, что свидетельствует, вероятно, об истощении макрофагального звена иммунитета в этой группе больных. На фоне лечения происходит увеличение содержания альвеолярных макрофагов в жидкости БАЛ в 3,6–3,8 раза у больных ХОБЛ, в 35 раз у больных БЭБ, однако содержание их в жидкости БАЛ у больных ХОБЛ + БЭ остается сниженным ($24,8 \pm 8,1\%$).

Таким образом, нейтрофилы становятся доминирующим типом клеток в жидкости БАЛ в фазе обострения у пациентов ХОБЛ и БЭБ. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, указывающих на преобладание нейтрофилов в жидкости БАЛ у больных с тяжелым обострением ХОБЛ [4, 8].

При тяжелом обострении ХОБЛ цитоморфологическое исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки бронхов, взятых при поступлении, позволило выявить признаки выраженного воспалительного процесса с дистрофическими изменениями в нейтрофилах вплоть до цитолиза. На фоне лечения тяжесть воспалительных изменений снижается, что проявляется следующими цитологическими изменениями: снижается выраженность дистрофических изменений, происходит уменьшение СПД нейтрофилов в 1,4–1,6 раза, снижение СПД цилиндрического эпителия в 1,3–1,6 раза.

Выводы

1. Комплексное (цитологическое, иммунологическое) исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа позволяет оценить состояние иммунитета слизистых оболочек бронхов при гнойно-обструктивных заболеваниях легких;

2. Исследование цитологического состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа показывает, что характер эндопульмональной цитограммы, уровень провоспалительных цитокинов при ХОБЛ зависят от наличия бронхоэктазов, наиболее значимые изменения выявлены в группе ХОБЛ с наличием бронхоэктазов;

3. Имеется корреляция между показателями эндопульмональной цитограммы и содержанием провоспалительных цитокинов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа;

4. Цитоморфологическое исследование мазков-отпечатков слизистой оболочки бронхов выявило признаки выраженных воспалительных изменений, тяжесть которых регрессирует на фоне лечения по мере клинического улучшения, следовательно, эти показатели могут служить критерием эффективности проводимой терапии;

5. Достижение клинической ремиссии по клинико-функциональным параметрам не сопровождается восстановлением показателей местного иммунитета, о чем убедительно свидетельствуют данные исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

Стойкое сохранение воспалительного процесса в бронхах на фоне стандартного лечения ведет к укорочению сроков ремиссии. Этим обусловлена необходимость в методах лабораторного контроля над состоянием местного иммунитета слизистой оболочки бронхов.

Список литературы

1. Авдеев С.Н. Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению // *Терапевт. Арх.* – 2004. – №11. – С. 43–50.
2. Блюм Н.Э. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // *Русский медицинский журнал.* – 2006. – № 22. – С. 1620–1621.
3. Гельцер Б.И. Система цитокинов и болезни органов дыхания // *Терапевтический архив.* – 2002. – №11. – С. 94–99.
4. Гнездилова Е.В. Показатели цитограммы жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с хроническим обструктивным бронхитом // *Казанский медицинский журнал.* – 2002. – Т. 83, №2. – С. 91–94.
5. Зиновьев А.С., Кононов А.В. Хроническое воспаление слизистых оболочек, интеграция иммунитета и регенерации // *Архив патологии.* – Т.5 9. – 1997. – С. 18–26.
6. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.* – 2003. – № 2. – С. 78–82.
7. Матвеева Л.А., Осин А.Я. Местный иммунитет при болезнях легких у детей. – Томск, 1986. – 104 с.
8. Самсонова М.В. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* – 2006. – №4. – С. 8–12.
9. Филиппов В. П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких. – М.: Медицина, 2006. – 80 с.
10. Цветкова О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2005. – № 3. – С. 96–100.
11. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы // *Русский медицинский журнал.* – 2005. – т.13 №4. – С. 228–230.
12. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких: пер. с англ. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2007. – 96 с.
13. Чучалин А.Г. Иммунокоррекция в пульмонологии. – М.: Медицина, 1989. – С. 26.
14. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren et al. // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol. 106. – P. 196–204.

Рецензенты:

Полужетков В.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской хирургии ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск;

Цеханович В.Н., д.м.н., профессор, зав. кардиохирургическим отделением ГУЗ «Омская областная клиническая больница», г. Омск.

Работа поступила в редакцию 27.06.2011.

УДК 612.8:616-008, 616-07

СТАДИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

Соколова Л.П.*ФГУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ,
Москва, e-mail: lsocolova@yandex.ru*

С учетом результатов нейровизуализационных (компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга), радиоизотопных (позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная томография головного мозга) и нейрофизиологических (нейроэнергетическое картирование) исследований в статье приводятся предполагаемые последовательные стадии изменений мозга при додементных когнитивных расстройствах, в основе которых лежат изменения метаболизма мозга и нарастание энергетического дефицита. Предлагается каскад метаболических изменений мозга при формировании ДКР. Даны рекомендации по целесообразному применению основных классов медикаментозных препаратов.

Ключевые слова: додементное когнитивное снижение, нейрометаболизм, перфузия мозга, каскад метаболических изменений мозга

PHASES OF FUNCTIONAL AND STRUCTURAL (MORPHOLOGICAL) CHANGES IN BRAIN DURING THE FORMATION OF COGNITIVE LOSSES

Sokolova L.P.*Clinical Hospital №1 RF President's Affairs Administration, Moscow, e-mail: lsocolova@yandex.ru*

Taking into consideration the results of neurovisual (computer or/and magnetic resonance tomography of brain), radioisotopic (positron emission tomography, single-photon emission tomography of brain) and neurophysiological (neuroenergycarting) studies, this article describes supposed consecutive stages of changes in brain in cases of predemential cognitive impairments based on brain metabolism changes and increment of the energy failure. The cascade of metabolic brain changes in cases of predemential cognitive impairments' formation is also described. Recommendations on the proper usage of main medical treatments are offered as well.

Keywords: predemential cognitive impairments, neurometabolism, brain perfusion, cascade of metabolic changes in brain

Цель – определить предположительный порядок чередования универсальных стадий диффузных изменений головного мозга при формировании додементных когнитивных расстройств (ДКР) на основании данных нейровизуализационных и нейрофункциональных методов исследования.

Материалы и методы исследования

Обследовано 136 пациентов с легкими и умеренными [9, 10] (додементными) когнитивными расстройствами в возрасте от 20 до 65 лет различного генеза. Обследование включало исследование неврологического статуса по общепринятой методике, нейропсихологическое тестирование для определения когнитивного статуса.

Состояние резервного функционального метаболизма мозга оценивали электрофизиологическим методом нейроэнергетического картирования (НЭК), основанным на измерении уровня постоянных потенциалов (УПП) – медленно меняющегося потенциала милливольтного диапазона, интегрально отражающего мембранные потенциалы нейронов, глии и гематоэнцефалического барьера, коррелирующего с состоянием кислотно-щелочного равновесия (КЩР) [6]. Исследование проводилось на аппаратно-программном комплексе «Нейроэнергетическое картирование» по 12 стандартным отведениям всем 136 пациентам.

Основной метаболизм мозга методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) обследован у 35 пациентов с ДКР. ПЭТ проводилась на томографе

«ЕСАТ ЕХАСТ 47» фирмы «Сименс» с радиофарм-препаратом ^{18}F -ФДГ в дозе 150–220 МБк.

Для оценки перфузии головного мозга проводилась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) на двухдетекторной гамма-камере ЕСАМ фирмы «Siemens». Для визуализации мозговой перфузии использовался Теоксим, Тс-99, который вводился внутривенно струйно в дозе 740 МБк. Сканирование проводилось в статическом режиме в течение 35 минут с постинъекционной задержкой не менее 15 минут. Методом ОФЭКТ обследовано 67 пациентов с ДКР.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате наших исследований при сопоставлении изменений метаболизма с диффузными изменениями перфузии головного мозга в результате формирования легких и умеренных (додементных) когнитивных расстройств мы выделили несколько этапов (стадий) развития патологического процесса.

Если патология начинается на фоне отсутствия дефицита кровоснабжения мозга (стеноз, тромбоз брахиоцефальных артерий, патологическая извитость и т.п.), без повреждения вещества мозга (черепно-мозговая травма, инсульт, опухоль и т.п.) на фоне дисметаболического, гипоксического, ток-

сического, дефицитарного, психо-вегетативного патологических состояний, то процесс начинается с диффузных изменений фонового метаболизма. Учитывая, что, изменения затрагивают в первую очередь метаболические процессы, а перфузия мозга меняется

вторично в ответ на метаболические колебания, мы позволили себе назвать выявленную последовательность патологических изменений как «каскад метаболических изменений головного мозга» при формировании когнитивного снижения (рис. 1).

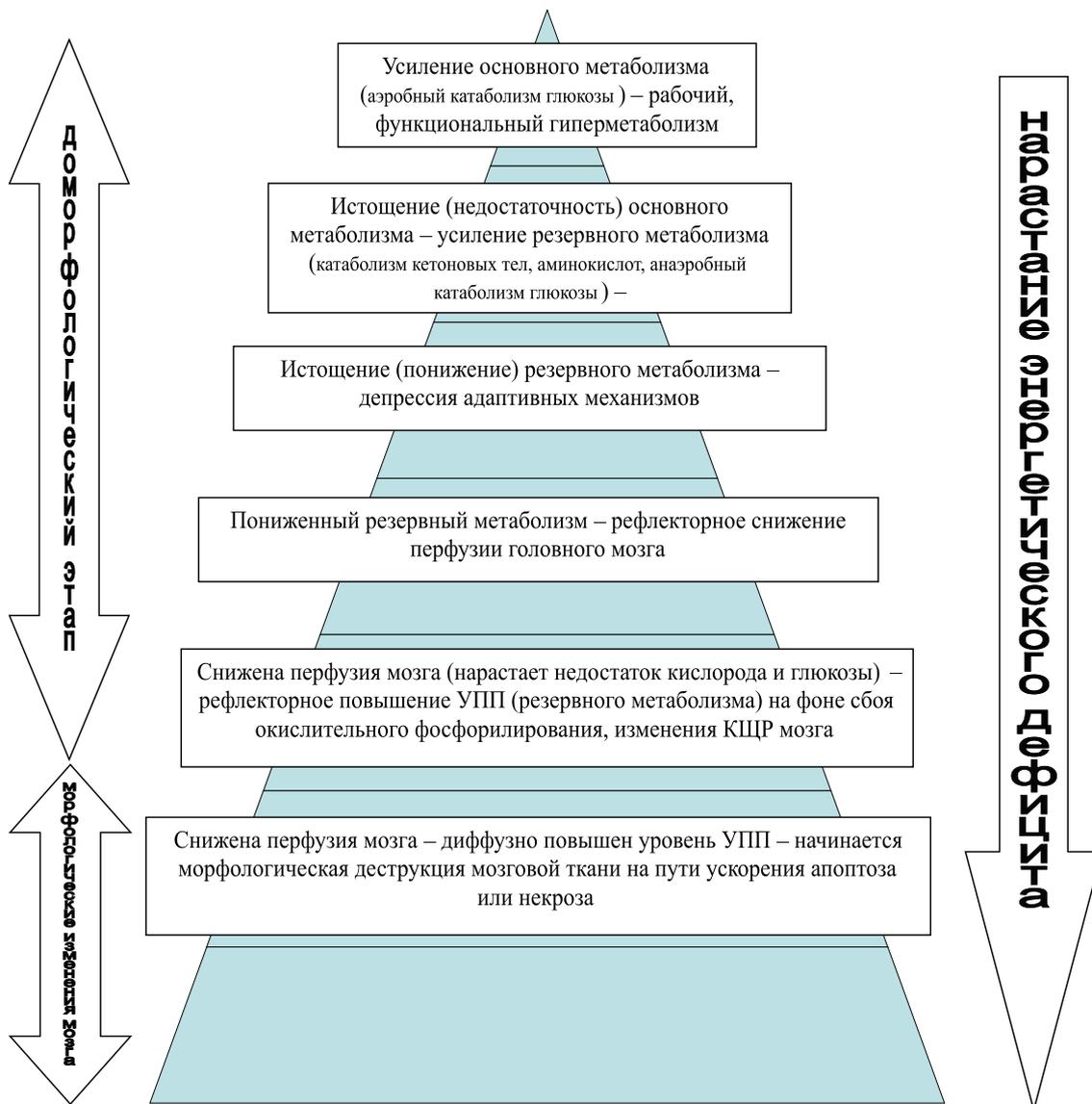


Рис. 1. Каскад метаболических изменений головного мозга при формировании когнитивного снижения

Вначале, на первой стадии стресса, возникает кратковременное повышение основного метаболизма мозга (аэробного катаболизма глюкозы), выявляемое методом ПЭТ. Регистрируется так называемый рабочий, функциональный гиперметаболизм (по аналогии с рабочей гиперемией) [2, 8] (рис. 2).

Затем при сохранении повреждающего воздействия, основной метаболизм истощается и активизируется резервный метаболизм (анаэробный катаболизм глюкозы, катаболизм кетоновых тел, аминокислот),

регистрируемый методом НЭК. При исследовании пациентов на данной стадии мы определяем нормальные показатели метаболизма по ПЭТ и усиление метаболизма по данным НЭК (рис. 3).

Далее, в ответ на сохраняющееся повышение метаболических процессов, диффузно повышается перфузия головного мозга. На этой стадии по данным ПЭТ – нормальные показатели метаболизма, по данным НЭК – повышение резервного метаболизма, по данным ОФЭКТ – диффузное повыше-

ние перфузии головного мозга. Следующим этапом, согласно теории развития стресса (патологии) по Г. Селье [4] и согласно нашим наблюдениям, формируется истощение резервного метаболизма, депрессия адаптивных реакций. При инструментальном исследовании на данной стадии будет определяться снижение резервного мета-

болизма, снижение уровня постоянных потенциалов, смещение кислотно-щелочного равновесия на границе гемато-энцефалического барьера в сторону алкалоза по данным НЭК [6]. На данном этапе возможно и рефлекторное снижение перфузии мозга (рефлекторная гипоперфузия), регистрируемое методом ОФЭКТ (рис. 4).

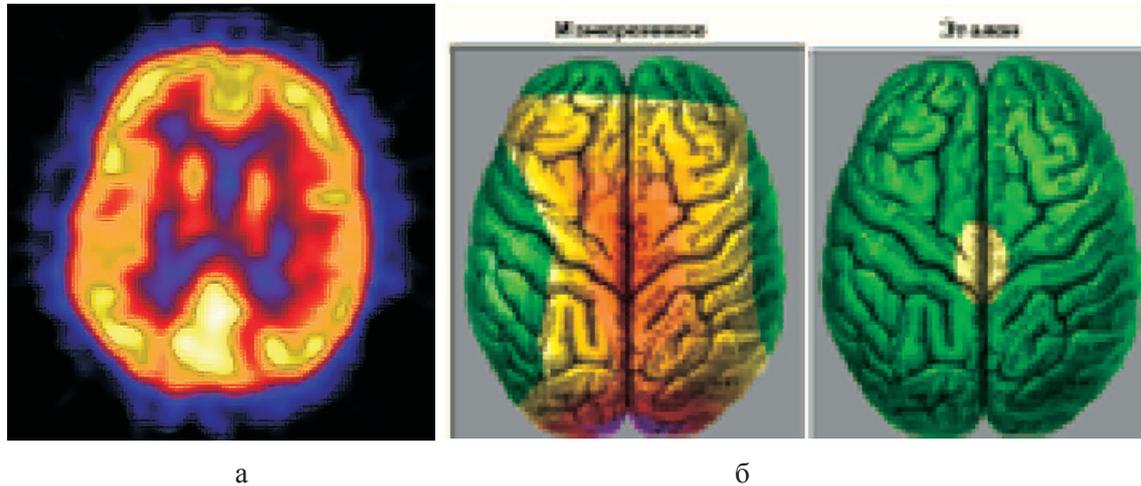


Рис. 2. П-ка Г.А., 42 г. ДКР на фоне психо-вегетативного синдрома (собственный клинический случай):
 а – умеренное диффузное повышение основного метаболизма (ПЭТ);
 б – умеренное диффузное повышение резервного метаболизма (НЭК)

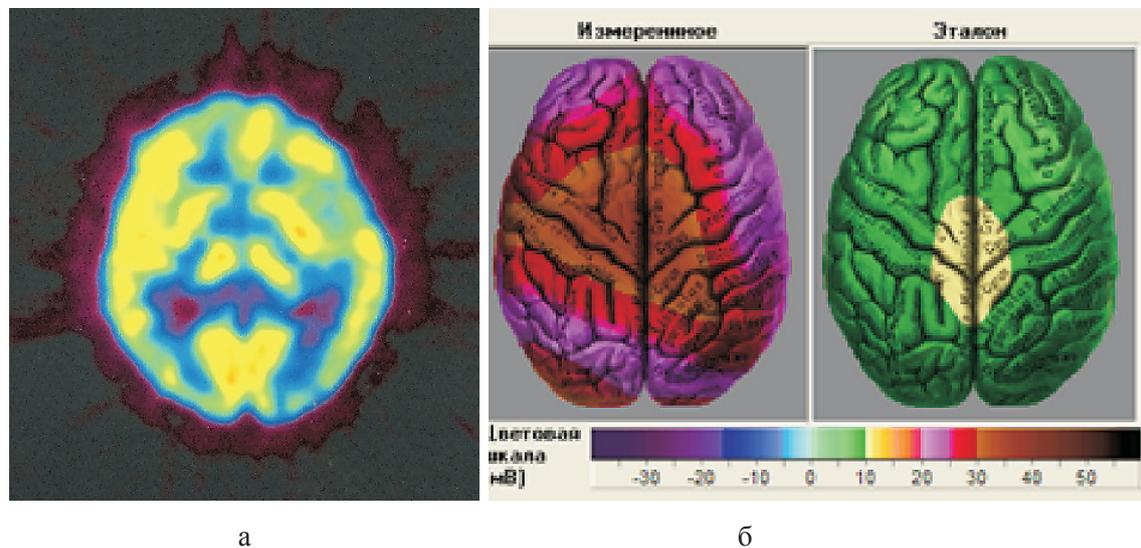


Рис. 3. П-т В.А., 44 г. ДКР на фоне психо-вегетативного синдрома (собственный клинический случай):
 а – активность основного метаболизма в пределах физиологической нормы (ПЭТ);
 б – диффузное повышение резервного метаболизма (НЭК)

Если не проводить медикаментозной коррекции данного состояния, то следующим этапом развития патологии будет морфологическая стадия, когда начнут формироваться структурно-анатомические изменения мозга по типу ускорения

апоптоза или некроза, атрофии мозговой ткани. Такие изменения уже можно регистрировать нейровизуализационными методами магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга (рис. 5).

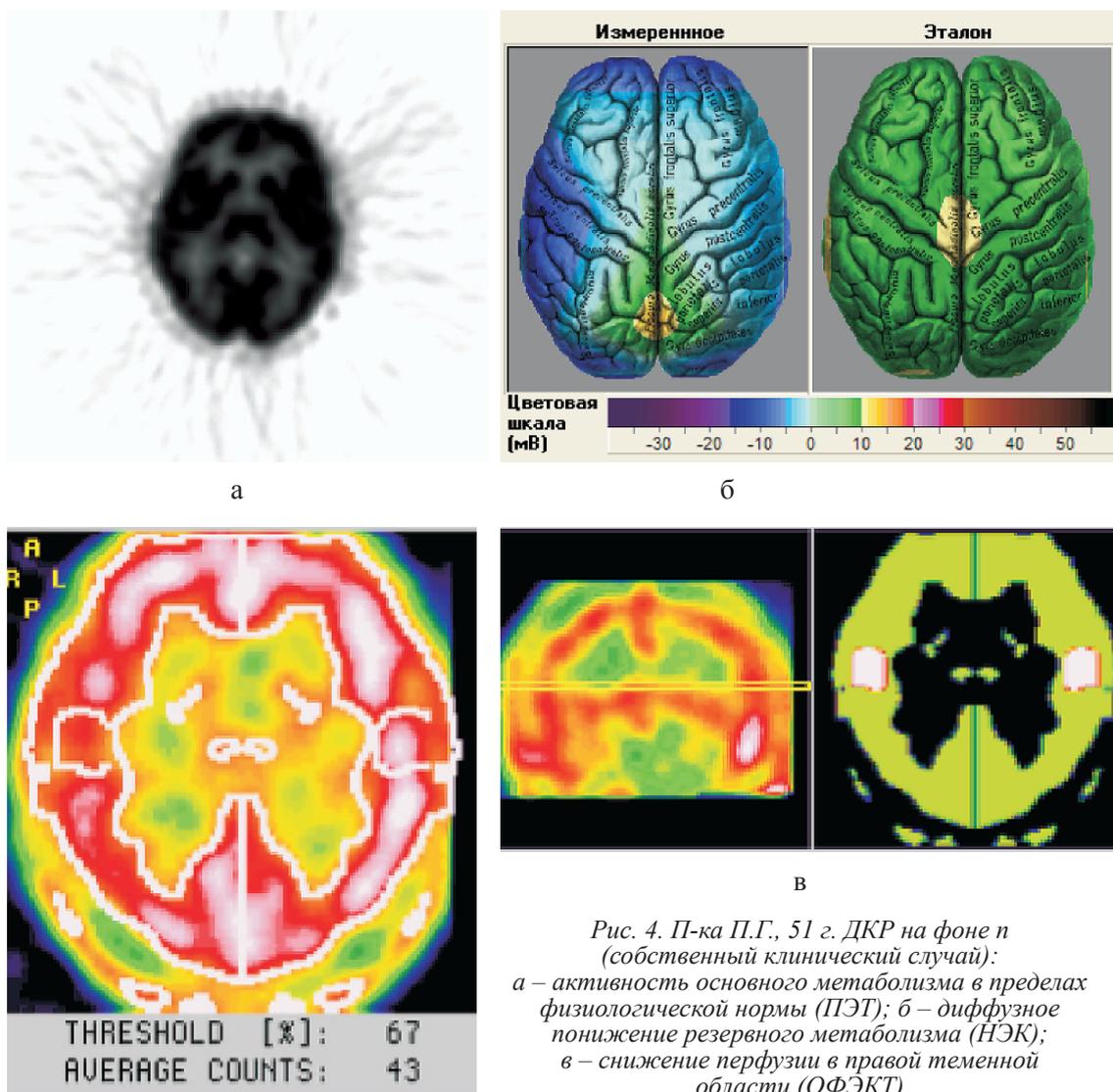


Рис. 4. П-ка П.Г., 51 г. ДКР на фоне п (собственный клинический случай):
 а – активность основного метаболизма в пределах физиологической нормы (ПЭТ); б – диффузное понижение резервного метаболизма (НЭК); в – снижение перфузии в правой теменной области (ОФЭКТ)

Описываемая последовательность патологических стадий определялась в тех клинических случаях, когда первоначально происходят изменения метаболизма, а не перфузии. Такое происходит в большинстве случаев, когда причиной когнитивного снижения являются дисметаболические, токсические, гипоксические, дефицитарные процессы [1], легкая черепно-мозговая травма (без морфологического очагового повреждения вещества мозга), психо-вегетативный синдром. Если же причиной когнитивного снижения является нарушение кровоснабжения (например, на фоне атеросклеротического изменения сосудов, стеноза брахиоцефальных артерий и т.п.), перфузии мозга [3, 5], то изменения метаболизма происходят вторично в ответ на изменения перфузии (рис. 6).

При остром нарушении мозгового кровообращения метаболизм в области очага

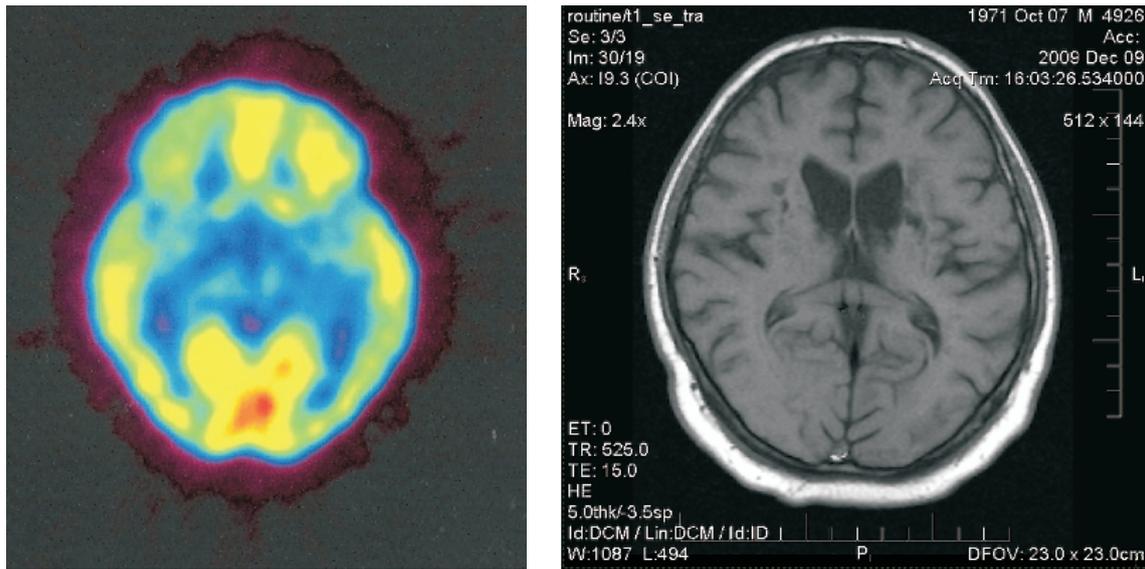
инсульта зависит от степени повреждения функций мозговой ткани. Если имеет место клинически регистрируемый «синдром выпадения функций», то в зоне повреждения, как правило, регистрируется понижение резервного метаболизма.

Если же синдрома выпадения функций нет, и мозг в зоне повреждения сохраняет способность выполнять свои функции, то при инструментальном исследовании определяется повышение резервного метаболизма в очаге повреждения.

Заключение

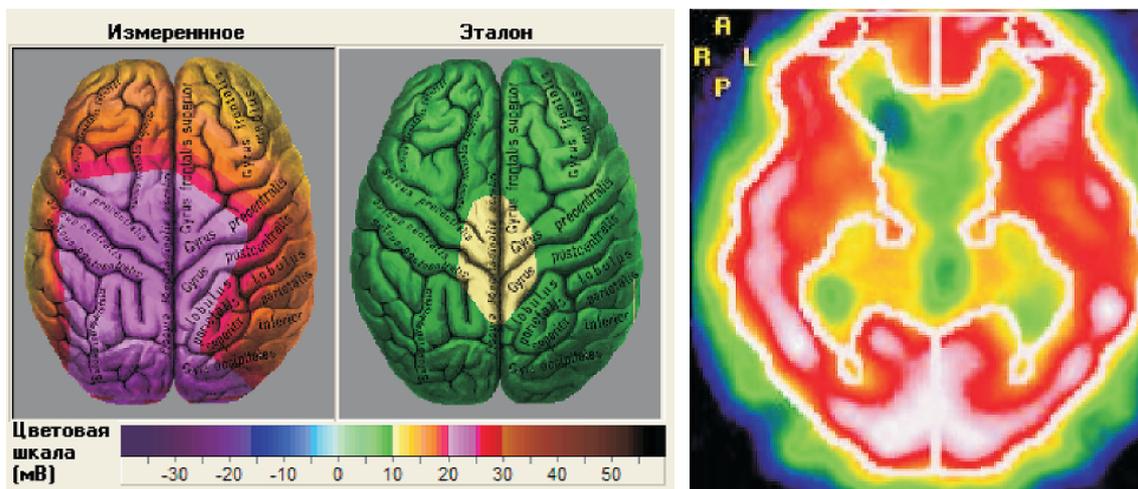
Изменения головного мозга при формировании когнитивного снижения проходят определенные стадии, согласно общебиологическим законам.

Функциональные изменения метаболизма и перфузии мозга, при длительном сохранении и при отсутствии медикамен-



а

б



в

г

Рис. 5. П-т М.Н., 37 лет. Токсическое ДКР на фоне хр.алкоголизма (собственный клинический случай):

а – снижение основного метаболизма в области лобных структур справа, глубоких отделов справа (ПЭТ); б – множественные кисты обеих гемисфер головного мозга, левого полушария мозжечка. Умеренно выраженная смешанная гидроцефалия (МРТ); в – диффузное повышение резервного метаболизма (НЭК); г – снижение перфузии в левой теменной области с разницей включения радиофармпрепарата 13–15% (ОФЭКТ)

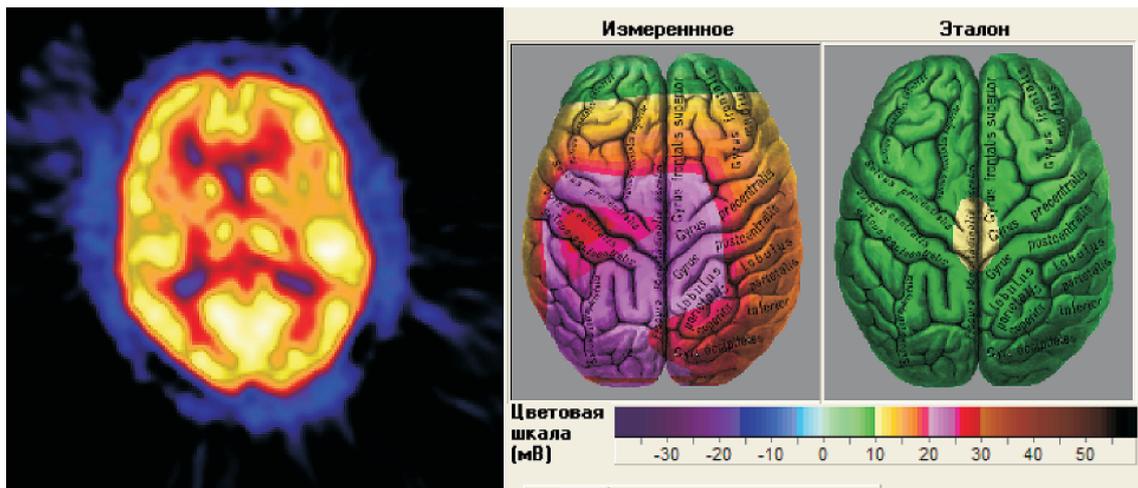
тозной их коррекции, неминуемо переходят в морфологическую стадию повреждения мозга.

Изучать и определять стадии патологического процесса (метаболического каскада) в практической медицине необходимо для проведения более эффективной, патогенетически обоснованной терапии.

Лечение на начальных доморфологических стадиях болезни может кардинально изменить состояние пациента, повернуть развитие болезни вспять. На этапе уже сфор-

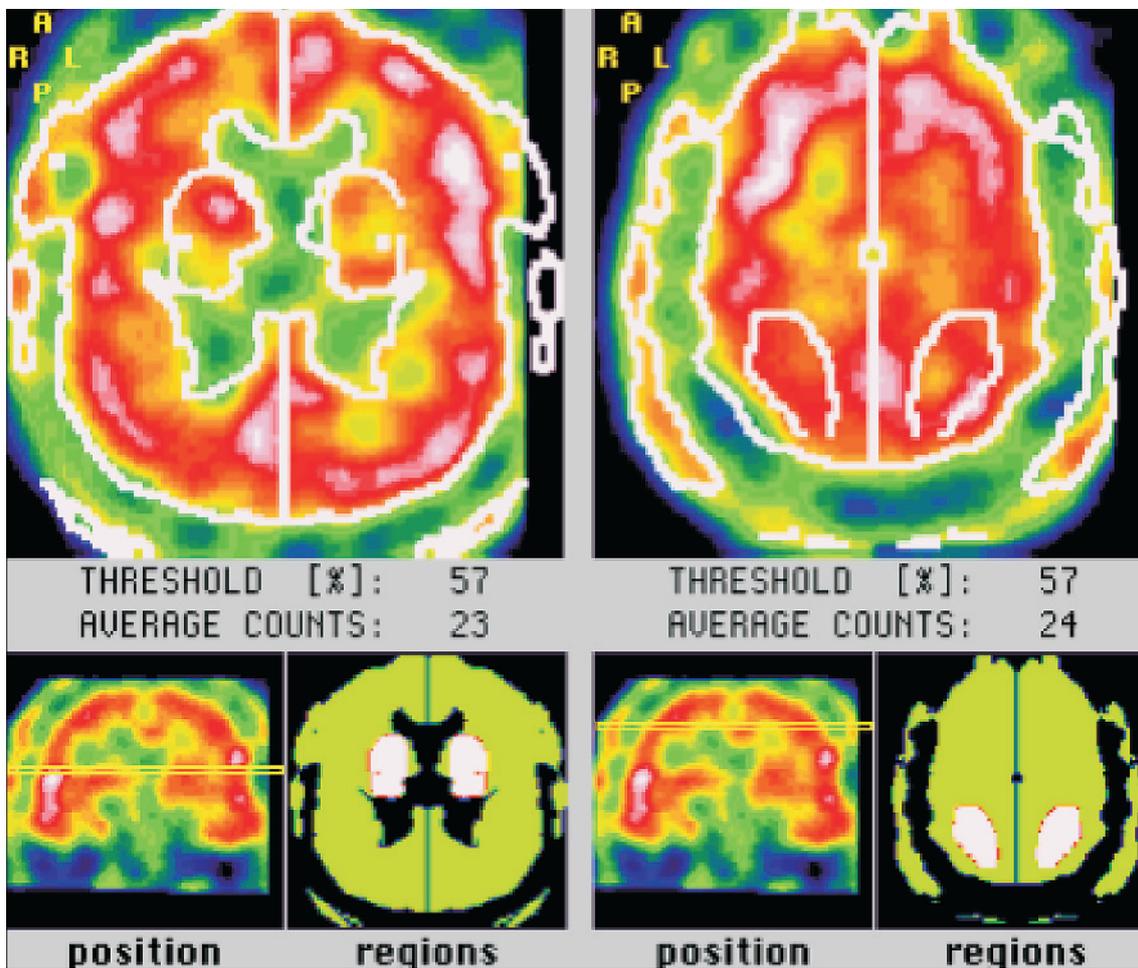
мировавшихся морфологических изменений мозга терапия будет носить лишь симптоматический, паллиативный характер.

Назначение антиоксидантов, переводящих нейрометаболизм на оптимальный, эффективный путь, целесообразно на всех стадиях патологического процесса. Тогда как активное назначение ноотропных препаратов, стимулирующих метаболизм (группа роксикамов, нейротрофических препаратов), целесообразно лишь на 3-й стадии, когда основной и резервный



а

б



в

Рис. 6. П-т Н. С., 45 лет. ДКР на фоне хронической недостаточности кровообращения мозга (ДЭ I ст.) – собственный клинический случай:

а – активность основного метаболизма в пределах физиологических значений (ПЭТ);

б – диффузное повышение резервного метаболизма (НЭК);

в – диффузное снижение церебральной перфузии (ОФЭКТ)

метаболизм снижены. Учитывая, что определить стадии метаболического каскада в условиях практической медицины не всегда возможно, целесообразно вообще воздержаться от назначения ноотропов в больших дозах на всех стадиях формирования додементных когнитивных расстройств. Стоит ограничиться небольшими, среднетерапевтическими дозами или отдать предпочтение ГАМК-ергическим ноотропам (фенибут, пантогам и т.п.) или ноотропам, влияющим на систему аминокислот (глицин и т.п.).

Список литературы

1. Дамулин И.В. Деменции у пациентов молодого и среднего возраста. Некоторые клинические, диагностические и терапевтические аспекты. – М., 2011. – 40 с.
2. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 256 с.: ил.
3. Одинак М.М. Нарушение когнитивных функций при цереброваскулярной патологии / М.М. Одинак, А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин. – СПб.: ВМедА, 2006. – 158 с.
4. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 255 с.
5. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Судистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с., илл.

6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. – М.: Антидор, 2003. – 288 с.

7. Нейроэнергокартирование (НЭК) – высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга: методические рекомендации / В.И. Шмырев, Н.К. Витько, Н.П. Миронов, Л.П. Соколова, Ю.В. Борисова, В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева. – М., 2010 – 21 с.

8. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике // Неврол. журн. – 2006. – Т. 11, прил. 1. – С. 4–12.

9. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – Ed.4. – Washington DC American Psychiatric Association, 1994.

10. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease / B. Reisberg, L. Prichep, L. Mosconi et al. – Alzheimer's & Dementia 2008. – №4 (suppl.). – S. 98–108.

Рецензенты:

Резков Г.И., д.м.н., профессор, зав. методическим отделом кафедры неврологии «УНМЦ» Управления делами Президента РФ, г. Москва;

Шмырев В.И., д.м.н., профессор, главный специалист-невролог Медцентра Управления делами Президента РФ, заведующий кафедрой неврологии УНМЦ УД Президента РФ, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 31.07.2011.

УДК 617.581:61-77] – 053.9

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

**Ткаченко А.Н., Лапшинов Е.Б., Хачатрян Е.С., Жаровских О.С.,
Щербаков А.А., Сидоренко В.А.**

*ГОУ ВПО «СПбГМА им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: mechnic@gmail.com;
ГУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург, e-mail: gv@zdrav.spb.ru*

В работе представлены данные о 371 пациенте, перенесшем эндопротезирование тазобедренного сустава. Алгоритм ведения больных, которым показано эндопротезирование тазобедренных суставов, принятый в Госпитале, соответствует требованиям Национального Руководства (Котельников Г.П., Миронов С.П., 2008) и позволяет осуществлять подобные вмешательства после комплексного обследования с минимальным риском для пациентов. Осложнения в послеоперационном периоде отмечены в 6,8% случаев, послеоперационная летальность составила 3,1%.

Ключевые слова: эндопротезирование тазобедренного сустава, пожилой и старческий возраст

FEATURES OF HIP ARTHROPLASTY IN PATIENTS IN SENIOR AGE GROUP

**Tkachenko A.N., Lapshinov E.B., Khachatryan E.S., Zharovskih O.S.,
Shcherbakov A.A., Sidorenko V.A.**

*State Educational Establishment Higher Professional Training «Saint-Petersburg Medical Academy of I.I. Mechnikov Training of the Federal Agency for Public Health and Social Development of the Russian Federation», St.-Petersburg, e-mail: mechnic@gmail.com);
PHF «War Veterans Hospital», St. Petersburg, e-mail: gv@zdrav.spb.ru*

The research presents data on 371 patients who had undergone hip arthroplasty. Algorithm of management of patients for whom hip arthroplasty is necessary, adopted at the hospital, meets the requirements of the National Guidelines (Kotelnikov G.P., Mironov S.P., 2008) and allows to implement such intervention after a comprehensive survey with minimal risk to patients. Complications in the postoperative period are noted in 6,8% of cases, postoperative mortality amounted to 3,1%.

Keywords: hip arthroplasty, the elderly and senile age

С увеличением общей продолжительности жизни населения будет возрастать частота заболеваемости и повреждений тазобедренного сустава [1, 2, 3]. В 2000 году численность населения планеты в возрасте 60 лет и более составила 590 млн человек, а к 2025 году предполагается, что контингент старшей возрастной группы превысит один миллиард человек [1]. В США ежегодно регистрируется 300 000 переломов шейки бедренной кости [4]. В России частота переломов бедренной кости составляет 60 до 100 на 100 000 населения [1, 5]. При этом максимальным данный показатель констатируется у людей в возрасте старше 75 лет, составляя 230 наблюдений на 100 000 населения. В.В. Сабодашевский (2006), ссылающийся на данные прогнозов специалистов ВОЗ, сообщает, что во всем мире в 90-е годы перелом проксимального отдела бедренной кости констатирован у 1,7 млн человек, причем 95% из их были в возрасте старше 50 лет [6].

Актуальной проблемой современной медицины остается реабилитация пострадавших с повреждениями тазобедренного сустава. Особое внимание в этом отношении привлекают возможности эндопротезирования тазобедренных суставов [2, 7]. Однако

вопросы организации проведения данного вида высокотехнологичных оперативных вмешательств пока еще не находят всестороннего освещения в научной литературе и публикациях методического плана [8].

Материалы и методы исследования

В травматолого-ортопедическом отделении Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн (Госпиталь) эндопротезы тазобедренных суставов были установлены 371 пациенту в возрасте от 60 до 96 лет. Больные поступали как в плановом порядке, по направлению поликлиник, так и в порядке оказания неотложной помощи. При среднем возрасте больных $78,7 \pm 7,3$ лет большинство (243 чел. – 65,5%) пациентов составили женщины в возрасте старше 60 лет (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, по полу и возрасту

| Возрастные группы | Число больных (%) | | Всего (%) |
|-------------------|-------------------|------------|------------|
| | мужчин | женщин | |
| 60–69 лет | 25 (6,7) | 43 (11,6) | 68 (18,3) |
| 70–79 лет | 50 (13,5) | 113 (30,5) | 163 (43,9) |
| 80–89 лет | 33 (8,9) | 90 (24,3) | 123 (33,2) |
| 90 и более лет | 7 (1,9) | 10 (2,7) | 17 (4,6) |
| ВСЕГО: | 115 (31,0) | 256 (69,0) | 371 (100) |

Для оказания экстренной медицинской помощи в Госпиталь поступили 167 (45%) пациентов. В плановом порядке для эндопротезирования тазобедренных суставов госпитализированы 189 (51%) человек. У 15 (4%) больных пожилого и старческого возраста перелом шейки бедренной кости произошел во время случайных падений при пребывании их на стационарном лечении в других отделениях Госпиталя. После перевода этих пациентов в травматолого-ортопедическое отделение им было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава.

Результаты исследования и их обсуждение

Всем больным, которым в Госпитале произведено эндопротезирование тазобедренного сустава, было организовано комплексное обследование, включающее в себя оценку сведений о морфофункциональном состоянии органов и систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и др.). Решение о возможности проведения операции выносилось на консилиумах с участием травматологов-ортопедов, терапевтов, анестезиологов, неврологов и других специалистов (по показаниям). Существующий в Госпитале алгоритм ведения больных, которым показано эндопротезирование тазобедренных суставов, соответствует требованиям Федерального стандарта и позволяет осуществлять подобные вмешательства после комплексного обследования с минимальным риском для пациентов.

В 8 случаях проведено двустороннее эндопротезирование тазобедренных суставов. У 3 пациентов эндопротезирование одного и того же тазобедренного сустава осуществлялось дважды. В целом у 371 пациента было выполнено 382 оперативных вмешательства (табл. 2).

Как следует из данных табл. 2, у большинства больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, до операции констатировались перелом шейки бедренной кости или его последствия в виде сформировавшегося ложного сустава (278 наблюдений – 72,8%). В каждом пятом случае у пациентов верифицировался деформирующий артроз тазобедренных суставов II–III или III стадии. В других наблюдениях имплантация тазобедренного сустава требовалась чуть чаще, чем в 5% случаев.

Однополюсные эндопротезы имплантированы в 237 случаях в разные сроки после перелома шейки бедренной кости: от 1 недели до 6 месяцев. В большинстве случаев установлены эндопротезы «ЯР-ТЕЗ» – 106 наблюдений. С использованием эндопротезов «Арете» прооперированы 88 пациентов. Изделия фирмы «Феникс» имплантированы 30 больным. В 13 случаях предпочтение отдавалось биполярным эндопротезам различных фирм (Bioimplanti – в 5 случаях; ЭСИ – у 5 пациентов; Zweimuller, СРТ, Войтовича – по одному клиническому наблюдению).

Таблица 2
Показания к эндопротезированию тазобедренных суставов

| Показания к операции | Число наблюдений (%) |
|--|----------------------|
| Перелом шейки бедренной кости у больных старшей возрастной группы | 241 (63,1) |
| Диспластический коксартроз | 82 (21,5) |
| Ложный сустав шейки бедренной кости | 37 (9,7) |
| Аваскулярный некроз головки бедренной кости | 7 (1,8) |
| Врожденная дисплазия тазобедренных суставов | 1 (0,3) |
| Нестабильность металлоостеосинтеза бедренной кости | 2 (0,5) |
| Состояния, обуславливающие реэндопротезирование тазобедренного сустава, в том числе: | 12 (3,1) |
| – перелом диафиза бедра на ножке эндопротеза | 4 (1,0) |
| – дебрис-синдром | 2 (0,5) |
| – нестабильность эндопротеза | 6 (1,6) |
| ИТОГО: | 382 (100) |

При выборе для операции однополюсных (в том числе и биполярных) эндопротезов, мы, как и большинство авторов, полагали, что имплантация подобных конструкций предпочтительна у пожилых людей при первичном эндопротезировании при переломах шейки бедренной кости, когда вертлужная впадина сохранена и ее хрящ не поврежден. Ревизионные однополюсные эндопротезы имплантированы в 4 случаях из 237.

Тотальные эндопротезы установлены 134 больным. Им выполнены 142 операции (в 6 случаях производилась замена двух тазобедренных суставов, в 2 наблюдениях – реэндопротезирование). В большинстве (69) случаев применялись эндопротезы фирмы «Zimmer» и в 67 наблюдениях – «CeraVer». В 6 случаях использовались конструкции других производителей («Феникс», «Bioimplanti» и др.).

Показаниями для операции тотального эндопротезирования являлись деформирующий артроз тазобедренных суставов (у 93 больных); ложный сустав шейки бедренной кости (у 17 пациентов); перелом шейки бедренной кости (в 7 случаях); асептический некроз головки бедренной кости (в 7 клинических наблюдениях). Реэндопротезирование поведено 8 пациентам. Тотальные эндопротезы тазобедренных суставов были также имплантированы 1 больной с двусторонней врожденной дисплазией тазобедренных суставов.

Анестезиологическое сопровождение в большинстве случаев осуществлялось посредством проводниковой анестезии. По мнению Ал.А. Надеева с соавт. (2004) –

именно этот вид анестезии является методом выбора при эндопротезировании тазобедренных суставов у пациентов старшей возрастной группы. Перидуральную анестезию использовали в 304 (79,6%) оперативных вмешательствах из 382. Средний объем кровопотери во время операции не превышал 300–350 мл. Кровопотеря восполнялась, как правило, переливанием эритроцитарной массы (300 мл) и свежезамороженной плазмы (250–300 мл).

Длительность операции составляла от 50 минут до 4 часов, в среднем около 1 часа 45 мин. Наиболее длительно осуществлялись операции тотального эндопротезирования тазобедренных суставов по поводу асептического некроза головки бедренной кости и при диспластическом коксартрозе крайней степени выраженности, а также реэндопротезирование тазобедренных суставов.

Интраоперационные трудности во время выполнения вмешательств отмечены в 21 (5,5%) случаях из 382 операций. Как правило, они были связаны с ригидностью мышц, обуславливающей необходимость длительного дооперационного скелетного вытяжения; нарушением анатомических взаимоотношений в тканях при предшествующих эндопротезированиях и дебрис-синдромом.

Осложнения в ходе проведения операции произошли в 8 (2,1%) наблюдениях. В трех случаях констатированы интраоперационные переломы костей (отрыв большого вертела (2) и перелом навеса вертлужной впадины – один случай). У трех пациентов при удалении винтов произошел перелом металлоконструкции. Еще у одного произошел перелом развертки в костномозговом канале бедренной кости (металл был удален через контрапертуру). В одном наблюдении ножкой эндопротеза была перфорирована бедренная кость. Выход дистальной части эндопротеза из костномозгового канала обусловил повторную обработку канала развертками и рашпилями, что увеличило продолжительность операции.

С расширением применения эндопротезов в практике лечебных учреждений стали появляться сообщения об осложнениях этого вида лечения. Основными из них, по данным различных авторов, являются остеолит, вывихи эндопротеза, нестабильность вертлужного или бедренного компонентов, инфекционные осложнения, переломы ножек протезов, повышенный износ полиэтилена в узле трения, дебрис-синдром, металлолиз и др. [9, 10, 11].

Сведения об осложнениях в зоне операции у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, представлены в табл. 3.

Чаще всего послеоперационный период осложнялся вывихом головки эндопротеза, в ряде случаев – неоднократным. Вывихи головки эндопротеза в дальнейшем либо

вправлялись закрытым путем, либо удалялись открытым вправлением или реэндопротезированием.

Таблица 3

Осложнения в зоне операции, отмеченные у больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава

| Осложнения операции | Число наблюдений (%) |
|---------------------------------|----------------------|
| Лимфоррея | 2 (0,5) |
| Гематома | 3 (0,8) |
| Нагноение | 5 (1,3) |
| Лигатурные свищи | 3 (0,8) |
| Вывих головки эндопротеза | 9 (2,4) |
| Перелом диафиза бедренной кости | 3 (0,8) |
| Перелом ножки эндопротеза | 1 (0,3) |
| ИТОГО: | 26 (6,8) |
| Всего операций | 382 (100) |

Сведения об осложнениях эндопротезирования тазобедренного сустава, обусловивших повторное хирургическое вмешательство в послеоперационном периоде, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, с учетом видов хирургического лечения осложнений, развившихся в послеоперационном периоде

| Осложнения | Вид хирургического пособия | Число наблюдений |
|--------------------------------------|--|------------------|
| Вывих головки эндопротеза | Закрытое вправление вывиха | 8 (2,1) |
| Вывих головки эндопротеза | Открытое вправление вывиха | 1 (0,3) |
| Перелом диафиза бедра на эндопротезе | Металлоостеосинтез диафиза бедренной кости | 3 (0,8) |
| Нестабильность эндопротеза | Реэндопротезирование | 5 (1,3) |
| Всего осложнений: | | 17 (4,5) |
| Всего операций | | 382 (100) |

Таким образом, в большинстве наблюдений вывих головки эндопротеза удается вправить закрытым путем. Состояния, обусловившие выполнение открытых операций в раннем послеоперационном периоде, констатированы в 9 (2,4%) наблюдениях.

В раннем послеоперационном периоде умерли 12 пациентов. В 8 случаях произошел острый инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии. В двух наблюдениях причиной смерти оказалось ОНМК, еще в двух наблюдениях – гипостатическая пневмония с нарастающей полиорганной недостаточностью. В целом послеоперационная летальность составила 3,1%.

Из госпиталя выписаны 359 пациентов. Большинство из них находится под динамическим наблюдением врачей травматолого-ортопедического отделения и неоднократно осматривались амбулаторно либо госпитализировались впоследствии для обследования и реабилитации. В течение первого года наблюдения больных после операции умерли 11 пациентов из числа прооперированных. Во всех наблюдениях смерть наступила по причинам, не связанным с эндопротезированием тазобедренного сустава.

За период 2000–2007 гг. в травматолого-ортопедическом отделении Госпиталя находились 138 пациентов с переломом шейки бедренной кости, которым в оперативном вмешательстве (эндопротезировании тазобедренного сустава) было отказано по различным причинам. Во время пребывания в стационаре умерли 10 больных (7,2%) по причинам: тромбозомболия легочной артерии – 6 наблюдений; острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда – по два случая. Отдаленные результаты проанализированы у 104 (81,3%) из 128 выписавшихся пациентов. Никто из пациентов после выписки из Госпиталя не смог вести активный образ жизни, все нуждались в уходе. В течение первого года умерли 39 человек (37,5%). Причинами смерти в большинстве случаев оказались гипостатическая пневмония, нарастающая легочно-сердечная недостаточность, интоксикация.

Выводы

Не вызывает сомнения качество оказания медицинской помощи на амбулаторном этапе ведения больных, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава. Все пациенты, выписанные из госпиталя после проведения этих вмешательств, находятся под наблюдением хирургов поликлиники. Проводимое им реабилитационное лечение позволяло в минимальные сроки вернуться к активной жизни. С помощью индивидуальной программы реабилитации, предусмотренной в госпитале, пациенты обеспечиваются техническими средствами реабилитации, необходимыми для скорейшего возвращения к обычному образу жизни.

Таким образом, положительный эффект применения эндопротезирования тазобедренного сустава является патогенетически обоснованно направленным на восстановление статико-динамической функции сустава. Восстановление функции тазобедренного сустава улучшает качество жизни больных, позволяет вернуться к самостоятельному передвижению, самообслуживанию, а в ряде случаев – и к труду. Применение эндопротезирования тазобедренных суставов при травмах и дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава, оказывается эффективным и может быть рекомендовано к широкому использованию лишь при надлежащей

организации комплексного предоперационного обследования и подготовки больных к хирургическому вмешательству, организации проведения операции опытными специалистами с учетом особенностей у пациентов пожилого и старческого возраста и выполнении комплекса реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде как на стационарном, так и на амбулаторно-поликлиническом этапах с дальнейшим динамическим диспансерным наблюдением.

Список литературы

1. Надеев Ал.А. Рациональное эндопротезирование тазобедренного сустава / Ал.А. Надеев, А.А. Надеев, С.В. Иванников, Н.А. Шестерня. – М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2004. – 239 с.
2. Миронов С.П. Состояние специализированной амбулаторной травматолого- ортопедической помощи пострадавшим от травм и больным с патологией костно-мышечной системы / С.П. Миронов, Н.А. Еськин, Т.М. Андреева // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – №1. – С. 3–8.
3. Arden N. Osteoarthritis : epidemiology / N. Arden, M.C. Nevitt // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20, №1. – P. 3–25.
4. Renthall A. Comprehensive health centers in large U. S. cities // Am. J. Publ. Health. – 2001. – Vol. 61, № 2. – P. 324–336.
5. Пелеганчук В.А. Научное обоснование организации специализированной медицинской помощи при множественных и сочетанных повреждениях в Субъекте Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед наук. – Новосибирск, 2010. – 47 с.
6. Перспективы развития эндопротезирования суставов в Краснодарском крае / В.В. Сабодашевский, С.Р. Генрих, Е.Д. Космачева [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2006. – №2. – С. 258.
7. Тихилов Р.М. Опыт оказания высокотехнологической медицинской помощи в ФГУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредна Росмедтехнологий» // Высокие медицинские технологии: Всерос. науч.-практ конф. – М.: Экспресс, 2007. – С. 226.
8. К вопросу о совершенствовании перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи в травматологии и ортопедии / В.М. Шаповалов, А.В. Трапезников, В.В. Хоминец, Г.А. Ляховец // Современные технологии в травматологии и ортопедии: материалы конф. – СПб.: Синтез Бук, 2010. – С. 14.
9. Новые способы профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ф. Ахтямов, Г.Г. Гарифуллов, А.Н. Коваленко [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2010. – №1. – С. 25–28.
10. Short-term results of the S-ROM-A femoral prosthesis operative strategies for Asian patients with osteoarthritis / K. Kido, M. Fujioka, K. Takahashi [et al.] // J. Arthroplasty. – 2009. – Vol. 24, №8. – P. 1193–1199.
11. Influence of obesity on femoral osteolysis five and ten years following total hip arthroplasty / A. Lübbecke, G. Garavaglia, C. Barea [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2010. – Vol. 92, №10. – P. 1964–1972.

Рецензенты:

Линник С.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом стоматологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург;

Мовчан К.Н., д.м.н., профессор, зам. директора по организации контроля качества Медицинской помощи СПбГУЗ «МИАЦ», профессор кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского ГОУ ДПО «СПбМАПО», г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 28.04.2011.

УДК 616-057:616.12

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У РАБОТНИКОВ ЭЛЕКТРОЛИЗА АЛЮМИНИЯ

Хасанова Г.Н., Оранский И.Е.

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики, охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, Екатеринбург, e-mail: xasgn2010@yandex.ru

Изучены показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы и качества жизни у рабочих основных и вспомогательных профессий электролиза алюминия. Было установлено, что у рабочих основных профессий в 92% случаев, а у рабочих вспомогательных профессий в 76% случаев имеет место дизадаптоз, который сопровождается процессами ремоделирования левого желудочка преимущественно в вариантах концентрической и эксцентрической гипертрофии. Резервные возможности сердца по 6-минутной пробе снижены у рабочих основных профессий электролиза алюминия. Показатели качества жизни у рабочих электролиза алюминия почти в два раза ниже среднепопуляционных показателей по России. Вывод – производственные факторы электролиза алюминия оказывают выраженное угнетающее действие на системы жизнеобеспечения, адаптогенеза и качества жизни работников алюминиевого производства.

Ключевые слова. Ремоделирование миокарда, качество жизни, электролиз алюминия

FUNCTIONAL CONDITION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM AND QUALITY OF LIFE AT WORKERS ELECTROLYSIS OF ALUMINIUM

Khasanova G.N., Oransky I.E.

Federal budgetary establishment of a science «the Ekaterinburg medical centre of science of preventive maintenance and health protection of workers industrial plants» Rosпотребнадзора, Ekaterinburg, e-mail: xasgn2010@yandex.ru

Indicators of a functional condition of cardiovascular system and quality of life at working basic and auxiliary trades of electrolysis aluminum are studied. It has been established that at working basic trades in 92% of cases, and at working auxiliary trades in 76% of cases takes place the dizadaptoz which is accompanied by processes remodeling the left ventricle mainly in variants of a concentric and eccentric hypertrophy. Reserve possibilities of heart on 6-minute test are lowered at working basic trades of electrolysis aluminum. Indicators of quality of life at workers of electrolysis aluminum almost twice more low srednepopulyatsionnye indicators across Russia. A conclusion – production factors of electrolysis aluminum have the expressed oppressing an effect on life-support systems, adaptogenesis and qualities of life of workers of aluminum manufacture.

Keywords. left ventricular remodeling, quality of life, electrolysis of aluminum

Основным современным способом производства алюминия является электролитический способ, состоящий из двух стадий. Первая стадия – это получение глинозема из рудного сырья, вторая – получение жидкого алюминия из глинозема, растворенного в расплавленном электролите путем электролиза в электролизере [4]. В Свердловской области расположены Уральский (УАЗ) и Богословский (БАЗ) алюминиевые заводы, в электролизных цехах которых применяются самообжигающиеся (СО) или предварительно обожженные (ПО) аноды с использованием электролизеров различной силы тока. В настоящее время в электролизных цехах УАЗа используются ПО аноды и установлены новые мощные электролизеры, у которых во время технологических операций электролиза алюминия снижается выброс вредных факторов, но повышается уровень постоянного магнитного поля (ПМП), значения которого достигают 21,0–50,9 мТл (ПДУ ПМП 10 мТл), а на БАЗе применяются СО аноды и эксплуатируются электролизеры невысокой мощ-

ности с выделением в воздушную среду газоаэрозольной смеси с высоким содержанием вредных веществ [5, 6]. Вне зависимости от мощности электролизеров и типа анодов ведущими профессиональными факторами электролиза алюминия, уровни которых превышают соответствующие гигиенические нормативы, являются соединения фтора (среднесменные концентрации фторсолей и гидрофторида превышают предельно допустимые концентрации (ПДК) до 2,1 раза), неблагоприятный микроклимат (воздействие теплового облучения находится в пределах 613,7–1513,4 Вт/м²), ПМП (уровни ПМП превышают допустимые для шестичасового рабочего дня показатели у электролизников в 1,1–2,1 раза, а на рабочем месте анодчика – в 5,1 раза), тяжесть труда [6]. По совокупности всех неблагоприятных факторов производства работа персонала основных профессий (электролизник и анодчик) оценивается как соответствующая классам 3.3 и 3.4 [3]. Производственные факторы электролиза алюминия действуют на рабочих как основных, так и вспомога-

тельных профессий с той лишь разницей, что первые подвергаются их постоянному, а вторые – интермиттирующему воздействию. Труд работников вспомогательных профессий относится к категории вредности и опасности класса 3.1, 3.2 [3]. Многочисленные исследования показывают, что интегральное вредное воздействие факторов производства электролиза алюминия вызывают стойкие функциональные изменения в системах жизнеобеспечения [1, 2], в которых сердечно-сосудистой системе принадлежит ведущее место [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение совокупного влияния производственных условий на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих основных и вспомогательных профессий электролиза алюминия, а также определение их качества жизни.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 191 рабочий мужского пола электролизных цехов УАЗа и БАЗа, из них 114 рабочих основных профессий и 77 рабочих вспомогательных профессий (дежурные слесари и электромонтеры, слесари-ремонтники, футировщики, механики, крановщики и т.д.).

В группу рабочих основных профессий БАЗа вошли 62 человека (средний возраст $44,6 \pm 0,8$ г., средний стаж $19,2 \pm 0,9$ г.), УАЗа – 52 мужчины (средний возраст $49,5 \pm 0,9$ г., средний стаж $21,6 \pm 0,8$ г.). Группу рабочих вспомогательных профессий БАЗа составили 25 человек (средний возраст $50,4 \pm 0,8$ г., средний стаж $25,4 \pm 1,2$ г.), УАЗа – 52 рабочих (средний возраст $49,0 \pm 0,8$ г., средний стаж $21,3 \pm 0,8$ г.). Таким образом, средние показатели возраста и стажа исследуемых рабочих были близки между собой.

Всем рабочим были проведены измерение АД и ЧСС, эхокардиография («Алока» SSD 3500, Япония), 6 минутная проба, определение уровня адаптационного показателя (АП) по «Рофэс»-диагностике и показателей качества жизни (КЖ) по русской версии опросника MOS SF-36.

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 $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе рабочих БАЗа адаптивность к производственной среде была ниже (процент случаев неудовлетворительных показателей в группе основных профессий достигал 92%, а в группе вспомогательных профессий 76%) при сравнении с рабочими УАЗа (процент случаев неудовлетворительных показателей в группах основных и вспомогательных профессий достигал 82 и 69% соответственно). Средний показатель АП группы вспомогательных профессий УАЗа был достоверно выше при сравнении с аналогичной группой БАЗа ($p < 0,05$). Эти данные мы расценили как угнетение адаптогенеза производственными факторами.

В показателях функционального состояния сердечно-сосудистой системы обращала на себя внимание достаточно высокая частота случаев гипертензии (на БАЗе в группе основных профессий 47%, в группе вспомогательного персонала – 56%, а на УАЗе – 52 и 27% соответственно), что в какой-то мере подтверждалось повышенными средними показателями артериального давления (систолического и диастолического).

Результаты 6-минутной пробы, отражающей резервные возможности миокарда, были достоверно выше у рабочих вспомогательных профессий ($p < 0,05-0,01$) при сравнении с группами основного персонала. Центральная гемодинамика в своих показателях (ударный и минутный объемы) была в пределах нормальных значений в каждой из групп наблюдений.

Производственная среда отражалась на показателях структурно геометрической перестройки левого желудочка (ЛЖ) у рабочих электролиза алюминия (табл. 1).

Таблица 1

Типы ремоделирования ЛЖ у рабочих электролиза алюминия, %

| Показатели | | БАЗ | | УАЗ | |
|-------------------------|-------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Типы ремоделирования ЛЖ | | Группа 1 $n = 62$ | Группа 2 $n = 25$ | Группа 3 $n = 52$ | Группа 4 $n = 52$ |
| | Норма | 29 | 35 | 38 | 45 |
| | КР | 21 | 24 | 13 | 32 |
| | КГ | 29 | 31 | 30 | 15 |
| | ЭГ | 15 | 16 | 19 | 8 |

Примечания:

- группа 1 – группа рабочих основных профессий БАЗа;
- группа 2 – группа рабочих вспомогательных профессий БАЗа;
- группа 3 – группа рабочих основных профессий УАЗа;
- группа 4 – группа рабочих вспомогательных профессий УАЗа.

Как следует из табличных данных (табл. 1), более чем у трети рабочих геометрия ЛЖ была нормальной. У рабочих вспомогательных профессий УАЗа она достигала 45%, у рабочих аналогичных профессий БАЗа – 35%. У рабочих основных профессий данных предприятий нормальное строение ЛЖ было ниже на 6–7% от группы вспомогательных профессий. Концентрическое ремоделирование без гипертрофии ЛЖ (КР) варьировалось от 21 до 32%. Вариант концентрической гипертрофии ЛЖ (КГ) по частоте встречаемости был близок во всех группах за исключением группы рабочих вспомогательных профессий УАЗа, где процент встречаемости КГ не превышал 15%. Экцентрический вариант ремоделирования ЛЖ (ЭГ) наиболее часто встречался у

рабочих основных профессий УАЗа (19%), а наиболее редко (8%) у рабочих вспомогательных профессий того же предприятия. Анализ показателей морфофункциональных характеристик сердца рабочих алюминиевого производства позволил предположить, что процессы ремоделирования (варианты ремоделирования) ЛЖ связаны токсическим действием производственных факторов, действием неблагоприятного микроклимата и уровнем физического напряжения.

Результаты анкетирования показателей КЖ рабочих основных и вспомогательных профессий электролиза алюминия в сравнении со среднепопуляционными показателями россиян сопоставимого возраста [7] представлены в табл. 2.

Таблица 2

Показатели качества жизни у рабочих электролиза алюминия, $M \pm m$

| Показатели КЖ | БАЗ | | УАЗ | | Средне-популяционные показатели по России |
|---------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|
| | Группа 1 <i>n</i> = 62 | Группа 2 <i>n</i> = 25 | Группа 3 <i>n</i> = 52 | Группа 4 <i>n</i> = 52 | |
| ФА | 46,9 ± 2,3 | 52,6 ± 4,6 | 48,9 ± 1,6 | 57,3 ± 2,8 | 75,9 ± 0,7 |
| РФ | 19,8 ± 3,7 | 28,0 ± 6,2 | 22,6 ± 3,5 | 31,9 ± 4,9 | 59,7 ± 1,1 |
| ФБ | 33,7 ± 2,1 | 40,2 ± 3,3 | 36,5 ± 1,8 | 35,4 ± 2,1 | 65,9 ± 0,8 |
| ОВЗ | 39,9 ± 1,5 | 38,6 ± 2,8 | 38,7 ± 1,3 | 41,0 ± 2,1 | 55,4 ± 0,6 |
| Ж | 43,2 ± 1,4 | 44,4 ± 2,6 | 44,0 ± 1,4 | 45,4 ± 1,7 | 54,5 ± 0,6 |
| СА | 44,6 ± 2,0 | 48,0 ± 1,6 | 44,4 ± 1,7 | 50,2 ± 1,6 | 71,6 ± 0,7 |
| РЭ | 19,4 ± 4,5 | 36,3 ± 6,1 | 15,5 ± 3,6 | 31,4 ± 5,2 | 60,7 ± 1,1 |
| ПЗ | 44,5 ± 1,8 | 54,1 ± 3,4 | 51,5 ± 1,9 | 54,1 ± 2,0 | 58,6 ± 0,6 |

Примечания:

- группа 1 – группа рабочих основных профессий БАЗа;
- группа 2 – группа рабочих вспомогательных профессий БАЗа;
- группа 3 – группа рабочих основных профессий УАЗа;
- группа 4 – группа рабочих вспомогательных профессий УАЗа.

Как следует из табличных данных, практически все показатели КЖ у рабочих основных и вспомогательных профессий варьировались в узких пределах, не достигая уровня среднепопуляционных значений. Так, показатель физической активности (ФА) у рабочих основных профессий не превышал 50%, что позволяло предположить у данного персонала ограничение в реализации физических нагрузок и снижение объема физического напряжения. Показатель роли физических проблем (РФ) был невысоким, особенно у представителей основных профессий, подчеркивая ограничение физической активности в повседневной жизни. Показатели физической боли (ФБ) у рабочих исследуемых групп варьировались от 33 до 40%. Уменьшение этого показателя свидетельствовало об увеличении интенсивности физической боли, о ее существенном влиянии на повседневную работу.

Результаты тестирования КЖ демонстрировали существенное снижение уровня общего здоровья (ОВЗ) как у рабочих основных, так и вспомогательных профессий. Этот показатель, включающий оценку текущего состояния здоровья и ожидаемые перспективы здоровья, не превышал 38–41%, что было ниже на 15% среднепопуляционных значений. Средние показатели жизнеспособности (Ж) были снижены у всех исследуемых групп, не достигая 50%. Аналогичная картина наблюдалась и в средних показателях социальной активности (СА), которые у исследуемых рабочих не превышали 44–50%. Полученные результаты анализа КЖ показали, что низкие показатели физической активности и роли эмоциональных проблем (РЭ) существенно влияли на повседневную активность респондентов. Показатели психического здоровья (ПЗ) – общего психического благополучия, отра-

жающих эмоционально-поведенческий контроль и общий позитивный настрой индивида у работников электролиза алюминия, варьировались в пределах 44,5–54%, что было ниже среднепопуляционных значений и свидетельствовало о проявлениях тревоги и депрессии. Таким образом, низкие показатели КЖ у работников электролиза алюминия во многом связаны с трудовой деятельностью, свидетельствуя о существенном отрицательном влиянии производственных факторов на их здоровье и качество жизни.

Заключение

Производственные факторы электролиза алюминия оказывают выраженное повреждающее действие на системы жизнеобеспечения, что находит отражение в измененных показателях сердечно-сосудистой системы, системы адаптогенеза и качества жизни.

Список литературы

1. Мухамеджанов, Р.Ш. Функциональное состояние сердца у работников алюминиевого производства с хронической фтористой интоксикацией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (03.00.13) (14.00.16). – Томск, 2004. – 22 с.
2. О соотношении хронической токсичности фторидов и ишемической болезни сердца / В.В. Разумов, Г.И. Чеченин, И.В. Вибляя и др. // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: сб. тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2001. – С. 313.

3. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда: Руководство Р.2.2.2006–05 (утв. Главным государственным санитарным врачом России 29.07.05). – М., 2006. – 160 с.

4. Сысоев А.В., Пряхин Г.С., Межбег Т.В. Сравнительная оценка электролизеров различного типа // Алюминий Урала – 2003: материалы VIII научно-технической конференции. – Краснотурьинск, 2004. – С. 117–121.

5. Гигиеническая оценка постоянных магнитных полей при обслуживании электролизеров разной мощности / А.А. Федорук, О.Ф. Рослый, Н.А. Цепилов, Е.П. Жовтяк // Профессия и здоровье: материалы VI Всероссийского конгресса, Москва, 2007. – М.: Дельта, 2007. – С. 228–230.

6. Федорук А.А., Рослый О.Ф., Цепилов Н.А. Сравнительная гигиеническая оценка уровней постоянных магнитных полей от электролизеров разной мощности // Уральский медицинский журнал. – 2007. – №11 (39). – С. 84–87.

7. 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.

Рецензенты:

Изможерова Н.В., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург;

Тоголева О.И., д.м.н., профессор кафедры гигиены и профессиональных болезней ГОУ ВПО УГМА «Уральская государственная медицинская академия», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 20.06.2011.

УДК 616.717-007.234-053:616-073.7

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Хвостова С.А.

Курганский государственный университет, Курган, e-mail: official@kgsu.ru

При изучении возрастных изменений минеральной плотности костей нижних конечностей обнаружен новый факт – у женщин и мужчин после 35 лет происходило медленное увеличение площади большого вертела, которое в 71–75 лет у женщин составляло 2,21 см², у мужчин было равно 2,07 см². В связи с этим возрастало количество минеральных веществ в большом вертеле и задерживалась потеря минералов после 55 лет. Составлены справочные таблицы о возрастном содержании минералов. Остеопения у женщин констатировалась в 65 лет, остеопороз – в 71–75 лет. У мужчин остеопения выявлена в 71–75 лет, а остеопороз – намного позже. Определены пороговые значения минеральной плотности, ниже которых происходят переломы костей скелета.

Ключевые слова: минералы кости, остеопения, остеопороз, переломы

BONE MINERAL DENSITY AGE OF LOWER EXTREMITIES

Chvostova S.A.

Kurgan State University, Kurgan, e-mail: official@kgsu.ru

When looking at age-related changes of bone mineral density in the lower limbs found new fact – for women and men after 35 years has been a slow increase in the area of a large spit, which is 71 and 75 years for females was 2,21 cm² in men is 2,07 cm². The increased amount of minerals in a large spit and delayed loss of minerals after 55 years. Are the reference tables of ages content of minerals. Osteopeniâ for women was highlighted in 65 years, osteoporosis – 71–75 years. Men osteopeniâ identified 71–75 years, and osteoporosis – much later. Identified thresholds below which the mineral density, bone fractures occur. The results are not only theoretical interest, but also important from a practical point of view, in particular, to prevent fractures in osteoporosis.

Keywords: minerals bone, osteoporosis, fractures, osteopeniâ

Население Земли повсеместно стареет и растут и без того огромные расходы на лечение переломов у пожилых и старых людей. В ближайшие 30–50 лет ни одно государство мира не сможет финансировать лечение даже переломов проксимального отдела бедренной кости [1]. Из такой ситуации выход один – заниматься профилактикой. Среди костей скелета наибольшее внимание как травматологов, так и специалистов по остеопорозу привлекает именно проксимальная треть бедренной кости. Здесь происходят самые тяжелые переломы и требуются большие усилия при проведении профилактики [4]. Наибольшее число таких переломов приходится на возраст 60–75 лет и старше, так как после 70 лет начинается деминерализация и в компактном веществе кости. Для организации профилактических мероприятий и контроля за состоянием минеральной плотности (МПК) требуются справочные таблицы. На их основе может быть создана база данных для автоматического обсчета результатов у новых людей.

Целью нашей работы было изучение изменений массы минералов и МПК в возрастной группе 21–75 лет, а также пороговых их значений, при которых происходят переломы.

Материал и методы исследования

Возрастные изменения массы минеральных веществ (ММВ) во всем скелете и минеральной плот-

ности костей (МПК) скелета определяли у 2728 здоровых людей (1767 женщин и 961 мужчина) в возрасте 21–75 лет на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США). Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» возможностей Microsoft Excel. Достоверность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных диагностических методик и t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

1. Возрастные особенности ММВ и МПК скелета у здоровых людей

Количество минералов в костях всего скелета. Масса минералов в скелете женщин с возрастом снижалась: в 60 лет – на 11%, в 70 лет – на 19%, в 75 лет – на 23%. МПК скелета уменьшалась в 60 лет – на 6%, в 70 лет – на 11%, в 75 лет – на 14% (табл. 1).

Масса минералов во всем скелете мужчин была неизменной до 56 лет; в 60 лет уменьшилась на 4%, в 70 лет – на 8%, в 75 лет – на 13% (табл. 2).

Минеральная плотность в шейках бедренных костей. В шейках бедренных костей у женщин в возрасте 21–25 лет МПК колебалась в пределах от 1,058 ± 0,089 до 1,067 ± 0,092 г/см², а у мужчин – 1,177–1,179 г/см² (табл. 3). У женщин в 51–55 лет МПК составила 1,006 ± 0,105–1,008 ± 0,105 г/см², то есть все показатели

находились в пределах значений пиковой массы. В 56–60 лет отмечено снижение МПК на 11 %. К 65 годам наблюдалось усиление проявления остеопении, а к возрасту 71–75 лет деминерализация составляла 22% (табл. 3).

Таблица 1

Масса минеральных веществ в скелете и минеральная плотность костей (МПК; $M \pm SD$) у женщин 21–75 лет

| Возраст, годы | Число людей | Всего минералов в скелете, кг | <i>p</i> | МПК всего скелета, г/см ² | <i>p</i> |
|---------------|-------------|-------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|
| 21–25 | 127 | 2,618 ± 0,133 | | 1,173 ± 0,038 | |
| 26–30 | 117 | 2,616 ± 0,129 | | 1,170 ± 0,035 | |
| 31–35 | 100 | 2,615 ± 0,108 | | 1,170 ± 0,039 | |
| 36–40 | 156 | 2,614 ± 0,124 | | 1,170 ± 0,047 | |
| 41–45 | 200 | 2,612 ± 0,116 | | 1,170 ± 0,043 | |
| 46–50 | 240 | 2,581 ± 0,129 | > 0,5 | 1,167 ± 0,038 | |
| 51–55 | 270 | 2,456 ± 0,123 | > 0,05 | 1,139 ± 0,043 | > 0,5 |
| 56–60 | 140 | 2,339 ± 0,121 | < 0,05 | 1,102 ± 0,047 | = 0,05 |
| 61–65 | 210 | 2,182 ± 0,132 | < 0,01 | 1,068 ± 0,045 | < 0,05 |
| 66–70 | 107 | 2,129 ± 0,129 | < 0,01 | 1,046 ± 0,049 | < 0,05 |
| 71–75 | 100 | 1,994 ± 0,130 | < 0,01 | 1,025 ± 0,054 | < 0,05 |

Примечание. Здесь, а также в табл. 2–14, «*p*» рассчитано по сравнению с возрастом 21–25 лет.

Таблица 2

Суммарное количество минеральных веществ в скелете и минеральная плотности костей (МПК; $M \pm SD$) у мужчин 21–75 лет

| Возраст, годы | Число людей | Всего минералов в скелете, кг | <i>p</i> | МПК всего скелета, г/см ² | <i>p</i> |
|---------------|-------------|-------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|
| 21–25 | 88 | 3,290 ± 0,123 | | 1,250 ± 0,044 | |
| 26–30 | 59 | 3,280 ± 0,094 | | 1,253 ± 0,052 | |
| 31–35 | 53 | 3,274 ± 0,119 | | 1,255 ± 0,047 | |
| 36–40 | 55 | 3,272 ± 0,101 | | 1,255 ± 0,050 | |
| 41–45 | 109 | 3,272 ± 0,089 | | 1,254 ± 0,041 | |
| 46–50 | 105 | 3,264 ± 0,079 | | 1,256 ± 0,049 | |
| 51–55 | 101 | 3,245 ± 0,101 | | 1,253 ± 0,050 | |
| 56–60 | 108 | 3,160 ± 0,072 | > 0,5 | 1,237 ± 0,048 | |
| 61–65 | 105 | 3,054 ± 0,119 | = 0,05 | 1,235 ± 0,054 | |
| 66–70 | 102 | 3,019 ± 0,123 | = 0,05 | 1,229 ± 0,042 | |
| 71–75 | 76 | 2,890 ± 0,150 | < 0,05 | 1,214 ± 0,055 | > 0,5 |

Таблица 3

Минеральная плотность (МПК) шеек бедренных костей женщин ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | Число людей | Левая | | Правая | |
|---------------|-------------|------------------------|----------|------------------------|----------|
| | | МПК, г/см ² | <i>p</i> | МПК, г/см ² | <i>p</i> |
| 21–25 | 127 | 1,058 ± 0,049 | | 1,067 ± 0,042 | |
| 26–30 | 117 | 1,053 ± 0,048 | | 1,062 ± 0,046 | |
| 31–35 | 100 | 1,051 ± 0,050 | | 1,054 ± 0,056 | |
| 36–40 | 156 | 1,045 ± 0,052 | | 1,053 ± 0,041 | |
| 41–45 | 200 | 1,040 ± 0,039 | | 1,048 ± 0,049 | |
| 46–50 | 240 | 1,037 ± 0,047 | | 1,039 ± 0,045 | |
| 51–55 | 270 | 1,006 ± 0,045 | = 0,05 | 1,008 ± 0,032 | = 0,05 |
| 56–60 | 140 | 0,941 ± 0,043 | < 0,05 | 0,946 ± 0,036 | < 0,05 |
| 61–65 | 210 | 0,898 ± 0,044 | < 0,01 | 0,895 ± 0,039 | < 0,01 |
| 66–70 | 107 | 0,857 ± 0,046 | < 0,01 | 0,854 ± 0,031 | < 0,01 |
| 71–75 | 100 | 0,819 ± 0,041 | < 0,01 | 0,817 ± 0,034 | < 0,01 |

У мужчин (табл. 4) 56–60 лет возрастное снижение МПК было выражено меньше, чем у женщин, и составляло 10% , что можно трактовать как начальные признаки остеопении. В возрастной

группе 61–70 лет остеопения непрерывно нарастала и к 71–75 годам деминерализация составляла 14%. Таким образом, у мужчин в 71–75 лет наблюдается только остеопения.

Таблица 4

Минеральная плотность (МПК) шейек бедренных костей мужчин ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | Число людей | МПК, г/см ² , слева | <i>p</i> | МПК, г/см ² , справа | <i>p</i> |
|---------------|-------------|--------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
| 21-25 | 88 | 1,179 ± 0,042 | | 1,177 ± 0,048 | |
| 26-30 | 59 | 1,171 ± 0,059 | | 1,169 ± 0,037 | |
| 31-35 | 53 | 1,163 ± 0,049 | | 1,168 ± 0,046 | |
| 36-40 | 55 | 1,144 ± 0,055 | > 0,5 | 1,147 ± 0,032 | > 0,5 |
| 41-45 | 109 | 1,133 ± 0,048 | > 0,2 | 1,140 ± 0,025 | > 0,2 |
| 46-50 | 105 | 1,117 ± 0,056 | = 0,05 | 1,121 ± 0,029 | = 0,05 |
| 51-55 | 101 | 1,096 ± 0,046 | = 0,05 | 1,083 ± 0,034 | < 0,05 |
| 56-60 | 108 | 1,061 ± 0,035 | < 0,05 | 1,047 ± 0,039 | < 0,05 |
| 61-65 | 105 | 1,038 ± 0,033 | < 0,01 | 1,036 ± 0,023 | < 0,01 |
| 66-70 | 102 | 1,026 ± 0,040 | < 0,01 | 1,024 ± 0,038 | < 0,01 |
| 71-75 | 76 | 1,014 ± 0,034 | < 0,01 | 1,012 ± 0,025 | < 0,01 |

Большой вертел. Тщательные измерения позволили нам выявить неизвестный факт: у женщин и мужчин с возраста 31–35 лет происходило медленное увеличение площади вертела, которое в 71–75 лет у женщин составляло 2,21 см² (табл. 5). У мужчин в возрасте 51–55 лет увеличение площади вертела составляло 2,07 см²

(табл. 6) и в дальнейшем было стабильным. В связи с увеличением площади возрастало количество минеральных веществ в большом вертеле и благодаря этому задерживалось появление возрастной остеопении и она у женщин становилась заметной в 56–60 лет, у мужчин – 61–65 лет (табл. 5 и 6).

Таблица 5

Масса минералов в большом вертеле и площадь его у женщин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | <i>n</i> | Большой вертел | | | |
|---------------|----------|--------------------|----------|--------------------------|----------|
| | | масса минералов, г | <i>p</i> | площадь, см ² | <i>p</i> |
| 21-25 | 127 | 10,71 ± 0,49 | | 12,38 ± 0,50 | |
| 26-30 | 117 | 10,61 ± 0,35 | | 12,37 ± 0,41 | |
| 31-35 | 100 | 10,85 ± 0,34 | > 0,1 | 12,57 ± 0,30 | > 0,5 |
| 36-40 | 156 | 11,01 ± 0,46 | > 0,1 | 12,90 ± 0,40 | = 0,05 |
| 41-45 | 200 | 11,13 ± 0,48 | > 0,05 | 13,00 ± 0,53 | = 0,05 |
| 46-50 | 240 | 11,41 ± 0,39 | = 0,05 | 13,38 ± 0,55 | < 0,05 |
| 51-55 | 270 | 11,67 ± 0,40 | < 0,05 | 13,86 ± 0,38 | < 0,05 |
| 56-60 | 140 | 11,56 ± 0,33 | < 0,05 | 14,21 ± 0,38 | < 0,05 |
| 61-65 | 210 | 11,39 ± 0,47 | = 0,05 | 14,26 ± 0,35 | < 0,01 |
| 66-70 | 107 | 11,23 ± 0,39 | > 0,05 | 14,27 ± 0,57 | < 0,01 |
| 71-75 | 100 | 11,10 ± 0,38 | > 0,05 | 14,59 ± 0,47 | < 0,01 |

Диафиз бедренной кости. Результаты нашего исследования показали, что площадь диафиза бедренной кости с возрастом не изменялась (табл. 7 и 8). У женщин в 56–60 лет количество минералов в этой области уменьшалось на 8% ($p < 0,05$), в 75 лет – на 15% ($p < 0,001$). У мужчин в

75 лет количество минералов уменьшено на 12% (табл. 8).

Масса минералов во всей проксимальной трети бедренной кости. Судя по полученным результатам, площадь всей проксимальной трети бедренной кости у женщин в 71–75 лет увеличивается на 6%, у мужчин –

на 5%. Масса всех минеральных веществ здесь у женщин не изменяется до 51–55 лет, у мужчин – до 61–65 лет. В 71–75 лет количество минералов у женщин снижено на 9% ($p < 0,05$). У мужчин эти значения составили соответственно 2 и 8% (табл. 9 и 10).

Таблица 6

Масса минералов в большом вертеле и площадь его у мужчин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | n | Большой вертел | | | |
|---------------|-----|--------------------|--------|--------------------------|--------|
| | | масса минералов, г | p | площадь, см ² | p |
| 21–25 | 88 | 15,09 ± 1,20 | | 15,43 ± 1,21 | |
| 26–30 | 59 | 15,26 ± 1,31 | | 15,42 ± 1,18 | |
| 31–35 | 53 | 15,23 ± 1,09 | | 15,70 ± 1,05 | |
| 36–40 | 55 | 15,20 ± 1,11 | | 15,83 ± 1,12 | |
| 41–45 | 109 | 15,26 ± 1,02 | | 17,00 ± 1,31 | < 0,05 |
| 46–50 | 105 | 15,55 ± 1,28 | > 0,5 | 17,42 ± 1,15 | < 0,05 |
| 51–55 | 101 | 15,72 ± 1,09 | > 0,1 | 17,77 ± 1,30 | < 0,05 |
| 56–60 | 108 | 15,71 ± 1,10 | > 0,1 | 17,73 ± 1,14 | < 0,05 |
| 61–65 | 105 | 15,10 ± 1,04 | > 0,1 | 17,76 ± 1,06 | < 0,05 |
| 66–70 | 102 | 14,40 ± 1,10 | = 0,05 | 17,73 ± 1,34 | < 0,05 |
| 71–75 | 76 | 14,94 ± 1,03 | = 0,05 | 17,75 ± 1,19 | < 0,05 |

Таблица 7

Масса минералов в диафизе бедренной кости и площадь его у женщин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | n | Диафиз бедренной кости | | | |
|---------------|-----|------------------------|--------|--------------------------|---|
| | | масса минералов, г | p | площадь, см ² | p |
| 21–25 | 127 | 17,63 ± 0,73 | | 13,59 ± 0,62 | |
| 26–30 | 117 | 17,58 ± 0,81 | | 13,77 ± 0,65 | |
| 31–35 | 100 | 17,42 ± 0,88 | | 13,87 ± 0,75 | |
| 36–40 | 156 | 17,38 ± 0,87 | | 13,93 ± 0,64 | |
| 41–45 | 200 | 17,33 ± 0,75 | | 13,96 ± 0,63 | |
| 46–50 | 240 | 17,12 ± 0,70 | | 13,96 ± 0,66 | |
| 51–55 | 270 | 16,89 ± 0,54 | > 0,5 | 13,87 ± 0,71 | |
| 56–60 | 140 | 16,16 ± 0,72 | = 0,05 | 13,86 ± 0,72 | |
| 61–65 | 210 | 15,54 ± 0,71 | < 0,05 | 13,81 ± 0,73 | |
| 66–70 | 107 | 15,22 ± 0,62 | < 0,01 | 13,72 ± 0,69 | |
| 71–75 | 100 | 14,84 ± 0,77 | < 0,01 | 13,62 ± 0,73 | |

Таблица 8

Масса минералов в диафизе бедренной кости и площадь его у мужчин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | n | Диафиз бедренной кости | | | |
|---------------|-----|------------------------|--------|--------------------------|-------|
| | | масса минералов, г | p | площадь, см ² | p |
| 21–25 | 88 | 20,84 ± 0,64 | | 15,45 ± 0,62 | |
| 26–30 | 59 | 20,79 ± 0,76 | | 15,45 ± 0,51 | |
| 31–35 | 53 | 20,80 ± 0,59 | | 15,48 ± 0,62 | |
| 36–40 | 55 | 20,81 ± 0,47 | | 15,42 ± 0,45 | |
| 41–45 | 109 | 20,80 ± 0,70 | | 15,41 ± 0,61 | |
| 46–50 | 105 | 20,74 ± 0,42 | | 15,41 ± 0,56 | |
| 51–55 | 101 | 20,72 ± 0,73 | | 15,41 ± 0,43 | |
| 56–60 | 108 | 20,29 ± 0,57 | | 15,06 ± 0,37 | |
| 61–65 | 105 | 19,69 ± 0,50 | = 0,05 | 15,01 ± 0,54 | |
| 66–70 | 102 | 19,09 ± 0,63 | < 0,05 | 14,92 ± 0,48 | > 0,5 |
| 71–75 | 76 | 18,30 ± 0,51 | < 0,05 | 14,82 ± 0,44 | > 0,1 |

Таблица 9

Масса минералов во всей проксимальной трети бедренной кости и площадь ее у женщин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | n | Проксимальная треть бедренной кости | | | |
|---------------|-----|-------------------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | | минералы, г | p | площадь, см ² | p |
| 21–25 | 127 | 33,34 ± 0,70 | | 30,42 ± 0,74 | |
| 26–30 | 117 | 33,25 ± 0,87 | | 30,95 ± 0,68 | |
| 31–35 | 100 | 33,36 ± 0,94 | | 31,42 ± 0,96 | > 0,1 |
| 36–40 | 156 | 33,48 ± 0,85 | | 31,63 ± 0,81 | > 0,1 |
| 41–45 | 200 | 33,48 ± 0,65 | | 31,83 ± 0,72 | = 0,05 |
| 46–50 | 240 | 33,45 ± 0,81 | | 32,29 ± 0,92 | = 0,05 |
| 51–55 | 270 | 33,32 ± 0,73 | | 32,69 ± 0,98 | < 0,05 |
| 56–60 | 140 | 32,22 ± 0,93 | > 0,5 | 32,79 ± 0,71 | < 0,05 |
| 61–65 | 210 | 31,30 ± 0,89 | > 0,1 | 32,90 ± 0,68 | < 0,05 |
| 66–70 | 107 | 30,63 ± 0,78 | = 0,05 | 32,84 ± 0,99 | < 0,05 |
| 71–75 | 100 | 30,10 ± 0,57 | < 0,05 | 32,17 ± 0,52 | = 0,05 |

Таблица 10

Масса минералов во всей проксимальной трети диафиза бедренной кости и площадь ее у мужчин 21–75 лет ($M \pm SD$)

| Возраст, годы | n | Проксимальная треть бедренной кости | | | |
|---------------|-----|-------------------------------------|--------|--------------------------|--------|
| | | минералы, г | p | площадь, см ² | p |
| 21–25 | 88 | 42,48 ± 1,63 | | 36,37 ± 1,58 | |
| 26–30 | 59 | 41,69 ± 1,35 | | 35,97 ± 1,38 | |
| 31–35 | 53 | 41,56 ± 1,78 | | 37,53 ± 1,42 | > 0,5 |
| 36–40 | 55 | 41,53 ± 1,50 | | 37,41 ± 1,41 | > 0,5 |
| 41–45 | 109 | 41,47 ± 1,42 | | 38,01 ± 1,27 | > 0,1 |
| 46–50 | 105 | 41,56 ± 1,89 | | 37,85 ± 1,47 | > 0,1 |
| 51–55 | 101 | 41,53 ± 1,53 | | 37,59 ± 1,73 | > 0,1 |
| 56–60 | 108 | 41,47 ± 1,64 | | 37,52 ± 1,83 | > 0,1 |
| 61–65 | 105 | 41,46 ± 1,85 | | 38,19 ± 1,71 | > 0,1 |
| 66–70 | 102 | 39,79 ± 1,73 | = 0,05 | 38,28 ± 1,34 | = 0,05 |
| 71–75 | 76 | 38,90 ± 1,26 | < 0,05 | 38,22 ± 1,01 | > 0,1 |

2. Пороговые величины минеральных веществ как критерий риска переломов

При недостаточной двигательной активности, сниженной концентрации половых гормонов, уменьшенном поступлении с пищей белка (в норме 20 г или 90 г мяса без костей и сухожилий) и минеральных веществ формируется низкая минеральная плотность – количество минералов снижено до 24%, а при снижении на 25% – и больше – остеопороз. При такой ситуации у пожилых и старых людей от незначительных механических воздействий зачастую возникают переломы. При снижении МПК на 45% риск переломов возрастает в 10–20 раз. У 1% женщин и 0,5% мужчин переломы бывают ежегодно, 95% переломов происходит при МПК – 0,800 г/см² (табл. 11).

Характерно, что у женщин, страдающих от остеопороза, в возрасте старше 70 лет переломы проксимальной трети бедренной кости встречаются в 2 раза чаще, чем у муж-

чин. Большая трудность лечения и высокая его стоимость дают основания считать такие переломы важнейшими при остеопорозе.

Зависимость числа переломов от массы минеральных веществ в скелете. Снижение массы минералов в костях скелета может указывать на возможность появления переломов (табл. 12). Так, при уменьшении массы минералов у мужчин на 9% отмечаются переломы лучевой кости в типичном месте, на 12% – переломы позвоночника, на 16% – переломы проксимальной трети бедренной кости. У женщин эти переломы возникают при снижении минералов соответственно на 15, 18 и 25%. Риск переломов серьезно возрастает при потере массы минералов на 20%. Такие переломы чаще всего возникают от незначительных механических воздействий (низкоэнергетические переломы). При остеопорозе убыль массы всех минералов в скелете чаще всего составляет у мужчин – 23%, у женщин – 28%.

Таблица 11

Пороговые величины минеральной плотности ($M \pm SD$) в различных костях скелета ($n = 100$ для всех отделов скелета)

| Место измерения | МПК, г/см ² | | Число переломов | |
|--|------------------------|--------------|-----------------|---------|
| | женщины | мужчины | женщины | мужчины |
| Лучевая кость: метафиз 5 мм от сустава | 0,45 ± 0,04 | 0,50 ± 0,04 | – | – |
| | 0,40 ± 0,03 | 0,45 ± 0,03 | 5 | 3 |
| Позвоночник: поясничный отдел | 0,960 ± 0,07 | 0,973 ± 0,08 | – | – |
| | 0,931 ± 0,06 | 0,940 ± 0,08 | 7 | 4 |
| Бедренная кость: шейка | 0,940 ± 0,07 | 1,268 ± 0,09 | – | – |
| | 0,882 ± 0,06 | 0,925 ± 0,07 | 5 | 3 |
| Пяточная кость: центральная часть | 0,37 ± 0,03 | 0,40 ± 0,04 | – | – |
| | 0,33 ± 0,03 | 0,38 ± 0,03 | 3 | 2 |

Примечание. Подчеркнута пороговая величина МПК в костях скелета.

Таблица 12

Масса минеральных веществ в скелете, пороговая их величина ($M \pm SD$) и число переломов ($n = 100$ в каждой группе обследованных)

| Возраст, годы | Масса минералов, г | Пороговая масса, г | Переломы | |
|---------------|--------------------|--------------------|---------------------------|---------------|
| | | | локализация | число на 1000 |
| Мужчины | | | | |
| 31–35 | 3320 ± 57 | | | - |
| 51–60 | 3160 ± 51 | | | - |
| 61–70 | 3040* ± 38 | 3020 ± 62 | Кости предплечья | 3 |
| 71–80 | 2940* ± 57 | 2900 ± 54 | Позвоночник | 73 |
| 81–90 | 2778* ± 71 | 2760 ± 49 | Проксимальный отдел бедра | 17 |
| Женщины | | | | |
| 31–35 | 2880 ± 36 | | | - |
| 51–60 | 2691 ± 42 | | | - |
| 61–70 | 2524* ± 31 | 2434 ± 42 | Кости предплечья | 4 |
| 71–75 | 2359* ± 39 | 2339 ± 48 | Позвоночник | 165 |
| 76–80 | 2240* ± 28 | 2162 ± 34 | Проксимальный отдел бедра | 25 |

Примечание. Знаком «*» обозначены величины, статистически достоверно отличающиеся ($p < 0,05$) от значений в возрасте 31–35 лет. Подчеркнута пороговая величина массы минералов в скелете.

Ежегодно у женщин происходит в 4–10 раз больше переломов шейки бедренной кости, большого вертела и переломов дистальной трети лучевой кости. Переломы вертелов составляют 51,5% от числа переломов бедренной кости.

Факторами риска переломов, не связанными с минеральной плотностью, являются: отягощенная наследственность, чрезмерная подверженность падениям и анамнез перенесенных переломов в возрасте старше 40 лет.

Используя современное диагностическое оборудование, обследована большая выборка случайно пришедших на обследование жителей Курганской, Челябинской,

Свердловской и Тюменской областей. Наиболее тщательно у них обследована минеральная плотность проксимальной трети бедренной кости. Это наиболее важный с точки зрения практики участок скелета. Имея такие данные, можно не только констатировать наличие переломов, но и активно заниматься предупреждением, назначая комплексную терапию, так как полученные данные являются базой, с которой автоматически на компьютере сравниваются результаты каждого вновь пришедшего на обследование человека [6].

В процессе обследования нами установлено, что наиболее ранние изменения минералов происходят в пространстве Вар-

да. У женщин начальные признаки снижения МПК обнаружены уже в 31–35 лет. В 70 лет – она снижена на 33 %, в 75 лет – на 39 %. По величине деминерализации на втором месте после пространства Варда стоит область большого вертела. Его площадь с возрастом несколько увеличивается, что сопровождается компенсаторным увеличением массы минералов. Но в 75 лет МПК все же снижается у женщин на 17 %, у мужчин – на 13 %.

В шейках бедренных костей, где намного больше компактной кости, у женщин остеопения встречалась в 56–60 лет, а остеопороз – в 71–75 лет. У мужчин констатировалась только остеопения.

Пристальное внимание к МПК в костях нижних конечностей обусловлено тем, что прочность кости на 80–90 % зависит от их количества минералов, а деминерализация ведет к возрастанию числа полостей в компактном веществе. Они, в свою очередь, приводят к дальнейшему снижению МПК и прочности и в этих участках [5].

К сожалению, клиницисты, не имея точных количественных данных о возрастных изменениях, лечат больных уже после возникновения перелома [3]. Таким образом, частота переломов при остеопорозе напрямую зависит от массы минеральной массы в костной ткани [2]. Определение пороговых значений методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет не только прогнозировать вероятность переломов, но и уменьшать риск их возникновения посредством своевременных лечебных мероприятий [7, 8].

Выводы

1. У женщин масса минералов во всем скелете в 60 лет уменьшалась на 11 %, в 70 лет – на 19 %, в 75 лет – на 23 %. У мужчин 60 лет количество минералов было снижено на 4 %, в 70 лет – на 8 %, в 75 лет – на 13 %.

2. Ранние и наиболее глубокие изменения содержания минеральных веществ в костях нижних конечностей наблюдаются в проксимальной трети бедренной кости: к 50 годам их величина уменьшается у женщин – на 18 %, у мужчин на 15 %.

3. При изучении возрастных изменений минеральной плотности костей нижних конечностей обнаружен новый факт – у женщин

и мужчин после 35 лет происходит медленное увеличение площади большого вертела, которое в 71–75 лет у женщин составляло 2,21 см², у мужчин было равно 2,07 см². Это компенсаторная реакция на начинающееся снижение минеральной плотности.

3. В диафизе бедренной кости количество минеральных веществ у женщин в 50 лет уменьшается на 5 %, у мужчин – на 3 %. В 75 лет снижается соответственно на 15 и 12 %.

4. Определены пороговые значения минеральной плотности, ниже которых происходят переломы. Результаты важны при профилактике переломов.

Список литературы

1. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Медведев В.И. Взаимодействие физиологических и психологических механизмов в процессе адаптации // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 4. – С. 9–12.
3. Орлов О.И. Профилактика нарушений обмена кальция и систем его регуляции при длительной гипокинезии с участием человека // Остеопороз и остеопатии. – 2007. – № 3. – С. 21–23.
4. Риггз Б., Лоренс М., Джозеф Л. Остеопороз: пер. с англ. – М.: БИНОМ, Невский диалект, 2000. – 560 с.
5. Свешников А.А. Материалы к обоснованию комплексной схемы корректировки функциональных изменений в условиях чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. – 1999. – № 1. – С. 48–53.
6. Свешников А.А. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета и проблемы профилактики переломов // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – № 2. – С. 38–42.
7. Судаков К.В. О путях развития физиологии в 21 веке: размышление и прогноз // Вестник РАМН. – 1998. – №9. – С. 54–56.
8. Судаков К.В. Фундаментальные системы организма. – М.: Медицина, 2001. – 232 с.

Рецензенты:

Сабирьянов А.Р., д.м.н., зав. кафедрой лечебной физкультуры, врачебного контроля, физиотерапии и реабилитологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Челябинск;

Кузнецов А.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой анатомии, физиологии и гигиены человека ГОУ ВПО «Курганский государственный университет Министерства образования и науки РФ», г. Курган.

Работа поступила в редакцию 30.05.2011.

УДК 618.177: 612.017.1: 577.352.333

ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ С ПОЗИЦИИ АКТИВАЦИИ КЛЕТОК МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Храмова И.А., Рачкова Е.В.

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет», Владивосток,
e-mail: ludmila.kravshuk@vvsu.ru*

Исследована секреция ИЛ-8 моноцитами крови, состояние стабильности лизосомных мембран и секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у 10 здоровых фертильных женщин, 18 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и 8 женщин с бесплодием неясного генеза. Выявлено, что при трубно-перитонеальном бесплодии у женщин происходит усиление секреции ИЛ-8 моноцитами крови, лабилизация лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, повышение секреции и незначительное снижение синтеза лизоцима этими клетками. При бесплодии неясного генеза имеет место стабилизация лизосомных мембран, снижение секреции и синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами. Секреция ИЛ-8 моноцитами крови у женщин с бесплодием неясного генеза практически не отличается от уровня здоровых фертильных женщин.

Ключевые слова: лизоцим, интерлейкин-8, бесплодие

CHARACTERISTICS OF THE DIACRISIS TREATMENT OF THE FEMALE INFERTILITY FROM THE PERSPECTIVE OF THE MACROPHAGES SYSTEM CELLS AROUSAL

Khramova I.A., Rachkova E.V.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: ludmila.kravshuk@vvsu.ru

The IL-8 secretion by blood monocytes, the condition of stability of lysosome membranes and secretory synthetic arousal of blood monocytes and peritoneal macrophages of 10 healthy fertile women, 18 women with tubal peritoneal infertility and 8 women with opaque genesis infertility were investigated. It was educed that in case of tubal peritoneal infertility of women the enhancement of the IL-8 secretion by blood monocytes, labialization of monocyte's/macrophage's lysosome membranes, enhacement of secretion and insignificant lapse of lysozyme fusion of the stated cells take place. In case of opaque genesis infertility the stabilization of the lysosome membranes, decrease of secretion and lysozyme fusion by blood monocytes and peritoneal macrophages takes place. The IL-8 secretion by blood monocytes in case of opaque genesis infertility doesn't differ significantly from the healthy fertile women's state.

Keywords: lysozyme, anionic neutrophil-activating peptide, infertility

Одной из важнейших проблем нарушения репродуктивного здоровья женщины является бесплодие различного генеза. Наиболее распространенной формой этой патологии считается трубно-перитонеальное бесплодие (50–60%). В последние годы возросло число больных с бесплодием неясного генеза (5–10%) [3]. В основе трубно-перитонеального бесплодия, как правило, лежит хроническое воспаление матки и придатков матки, при котором макрофаги играют существенную роль [1, 6]. Бесплодие неясного генеза развивается на фоне клинического благополучия при отсутствии заметных отклонений функциональных и лабораторных показателей, хотя не исключается латентное течение инфекции [5].

Активация клеток системы макрофагов – важный процесс их включения в биологические реакции организма – воспаление, иммунный ответ, процессы регенерации. При активации макрофагов возникает усиление синтетических, секреторных процессов в клетках, в частности, происходит повышение выхода лизосомных ферментов из клеток, усиление выработки интерли-

кина-8, уровень которого в крови заметно повышается [8, 9, 10]. Секреция лизосомных ферментов сопряжена с состоянием стабильности лизосомных мембран клеток: при лабилизации лизосомных мембран происходит повышение выхода ферментов, при стабилизации – снижение [7].

Цель исследования – изучить связь между состоянием стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, уровнем синтеза и секреции лизоцима этими клетками с процессом их активации при трубно-перитонеальном бесплодии и бесплодии неясного генеза.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 18 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и 8 женщин с бесплодием неясного генеза. Больные находились на лечении в гинекологическом отделении городской больницы № 1 г. Владивостока. Диагноз ставился на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования с обязательным использованием лапароскопии. Контрольную группу составили 10 здоровых фертильных женщин, обратившихся к гинекологу за консультацией. Возраст женщин колебался

от 25 до 36 лет ($30,5 \pm 2,5$ года). Все исследования проводились с учетом информированного согласия женщин.

Выделение моноцитов крови проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 минут при 400 G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента [7]. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 минут при температуре 37 °C.

Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункций заднего влагалищного свода, так же выделяли прикреплением клеток к поверхности стекла.

Концентрацию клеток считали в камере Горяева и доводили стерильным физиологическим раствором до $6 \cdot 10^6$ кл/мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности (ПСЛМ) проводили методом культивирования выделенных клеток в среде 199 с добавлением 0,5% стерильного L-глутамина и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при 56 °C в течение 12–15 часов при 37 °C. Микрометодом [2] проводили определение секретированного лизоцима ($L_{секр}$), а после 4–6-кратного замораживания-оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима ($L_{общ}$ – секретированный плюс внутриклеточный). На основании полученных результатов секретированного и общего лизоцима высчитывали ПСЛМ по формуле: $ПСЛМ = L_{секр}/L_{общ} \cdot 100\%$ [8]. По результатам оценки разницы ($L_{общ}$) после и до культивирования определяли количество синтезированного лизоцима ($L_{синт}$).

Проведенные ранее нами исследования выявили выраженные колебания ПСЛМ в зависимости от фазы менструального цикла. Наибольший подъем показателя стабильности лизосомных мембран наблюдался в день предполагаемой овуляции с последующим снижением до оптимального значения (53–58%) на 19–21 день цикла. Поэтому обследование женщин проводилось во вторую фазу менструального цикла.

Определение интерлейкина – 8 в супернатанте культивированных клеток (оценивалась секреция интерлейкина – 8 моноцитами крови) проводилось

методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica 6» с применением методов вариационной статистики и критерия Манна-Уитни для оценки статистически значимых различий. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что у здоровых фертильных женщин уровень секреции IL-8 моноцитов крови колеблется в пределах от 80 до 130 пг/мл/ 10^6 кл и в среднем составляет 118 ± 25 пг/мл/ 10^6 кл. У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием происходит значительное возрастание уровня секреции IL-8 по сравнению со здоровыми фертильными женщинами ($p < 0,01$) и составляет 1130 ± 112 пг/мл/ 10^6 мл, а при бесплодии неясного генеза уровень IL-8 (128 ± 30 пг/мл/ 10^6 кл) незначительно превышает этот показатель здоровых фертильных женщин ($p > 0,05$), что соответствует различной степени эндогенной активации клеток-продуцентов интерлейкина, в частности моноцитов.

При этом состоянии стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, их секреторно-синтетическая активность при разном уровне секреции IL-8 моноцитами крови имеет различие у здоровых фертильных женщин, женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и бесплодием неясного генеза. В табл. 1 представлены результаты исследования ПСЛМ моноцитов/макрофагов фертильных женщин и женщин с бесплодием.

Таблица 1

Показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов фертильных женщин, женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и бесплодием неясного генеза

| Группы сравнения | ПСЛМ в % моноцитов ($M \pm m$) | ПСЛМ в % макрофагов ($M \pm m$) |
|--|----------------------------------|------------------------------------|
| Фертильные женщины, уровень секреции IL8 118 ± 25 пг/мл/ 10^6 кл p_1 | $52,8 \pm 1,4$ | $57,9 \pm 1,5$ |
| Женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, уровень секреции IL8 1130 ± 112 пг/мл/ 10^6 кл p_2 | $58,5 \pm 1,2$ $p_1 - p_2^*$ | $65,7 \pm 1,3$ $p_1 - p_2^{**}$ |
| Женщины с бесплодием неясного генеза, уровень секреции IL8 128 ± 30 пг/мл/ 10^6 кл p_3 | $45,3 \pm 1,9$ $p_1 - p_3^*$ | $48,4 \pm 1,8$ $p_1 - p_3^{**}$ |

Примечание (достоверность различий между сравниваемыми группами)

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Как видно из табл. 1, при трубно-перитонеальном бесплодии наряду с повышением секреции IL-8 происходит выраженное повышение ПСЛМ моноцитов крови и

перитонеальных макрофагов по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Установлена прямая сильная корреляцион-

ная связь секреции IL-8 и показателя стабильности лизосомных мембран ($r < 0,74$, $p < 0,05$). Это свидетельствует о происходящей лабилизации лизосомных мембран этих клеток при данной патологии. У женщин с бесплодием неясного генеза при незначительном повышении IL-8, напротив, наблюдается снижение ПСЛМ моноцитов/макрофагов по отношению к здоровым женщинам, что говорит о стабилизации лизо-

сомных мембран клеток ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Секреция лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами, как видно из полученных данных (табл. 2), при бесплодии отличается от уровня секреции здоровых женщин: при трубно-перитонеальном бесплодии она повышена ($p < 0,05$), при бесплодии неясного генеза, напротив, снижена ($p < 0,01$).

Таблица 2

Уровень секреции лизоцима ($L_{секр}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у фертильных женщин, женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и бесплодием неясного генеза

| Группы сравнения | $L_{секр}$, мкг/мл, моноцитов ($M \pm m$) | $L_{секр}$, мкг/мл, макрофагов ($M \pm m$) |
|---|--|--|
| Фертильные женщины, уровень IL8 118 ± 25 пкг/мл 10^6 кл p_1 | $0,7 \pm 0,02$ | $0,89 \pm 0,018$ |
| Женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, уровень IL8 1130 ± 112 пкг/мл 10^6 кл p_2 | $0,78 \pm 0,015$ $p_1 - p_{2*}$ | $0,96 \pm 0,014$ $p_1 - p_{2*}$ |
| Женщины с бесплодием неясного генеза, уровень IL8 128 ± 30 пкг/мл 10^6 кл p_3 | $0,6 \pm 0,01$ $p_1 - p_{3**}$ $p_2 - p_{3**}$ | $0,76 \pm 0,03$ $p_1 - p_{3**}$ $p_2 - p_{3***}$ |

Примечание (достоверность различий между сравниваемыми группами)
* - $p_1 < 0,01$; ** - $p_2 < 0,001$; *** - $p_3 < 0,001$.

Как видно из табл. 3, по сравнению со здоровыми фертильными женщинами при трубно-перитонеальном бесплодии наблюдается снижение синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами

($p < 0,05$). Еще большее снижение этого фермента моноцитами/макрофагами отмечается при бесплодии неясного генеза ($p < 0,01$). Причем снижение синтеза лизоцима перитонеальными макрофагами более выражено.

Таблица 3

Синтез лизоцима ($L_{синт}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у фертильных женщин, женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и бесплодием неясного генеза

| Группы сравнения | $L_{синт}$, мкг/мл, моноцитов ($M \pm m$) | $L_{синт}$, мкг/мл, макрофагов ($M \pm m$) |
|---|--|---|
| Фертильные женщины, уровень IL8 118 ± 25 пкг/мл 10^6 кл p_1 | $0,49 \pm 0,01$ | $0,7 \pm 0,015$ |
| Женщины с трубно-перитонеальным бесплодием, уровень IL8 1130 ± 112 пкг/мл 10^6 кл p_2 | $0,45 \pm 0,008$ $p_1 - p_{2*}$ | $0,63 \pm 0,018$ $p_1 - p_{2*}$ |
| Женщины с бесплодием неясного генеза, уровень IL8 128 ± 30 пкг/мл 10^6 кл p_3 | $0,4 \pm 0,02$ $p_1 - p_{3**}$ | $0,59 \pm 0,02$ $p_1 - p_{3**}$ |

Примечание (достоверность различий между сравниваемыми группами)
* - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$.

Описанные результаты свидетельствуют о том, что при трубно-перитонеальном бесплодии происходит лабилизация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с повышением секреции и снижением синтеза лизоцима этими клетками и активацией секреции IL-8 моноцитами крови. При бесплодии неясно-

го генеза незначительное повышение секреции IL-8 сочетается со стабилизацией лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, снижением секреции и синтеза лизоцима этими клетками. Повышение секреции IL-8 моноцитами крови и секреции лизоцима моноцитами/макрофагами, тесно связанное с лабилизацией лизосомных мембран, при

трубно-перитонеальном бесплодии может быть вызвано длительной активацией клеток системы макрофагов как результата хронического воспалительного процесса [10]. Незначительное повышение секреции IL-8, стабилизация лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, снижение секреции и синтеза лизоцима этими клетками, выявленные при бесплодии неясного генеза, могут отражать скрытые процессы в организме женщины, в том числе латентную инфекцию [5]. Таким образом, выраженные изменения секреторно-синтетической активности клеток макрофагальной системы при бесплодии неясного генеза открывают новые возможности диагностики и перспективы лечения этой патологии.

Список литературы

1. Бехало В.А., Сысолятина Е.В., Нагурская Е.В. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления // Иммунология. – 2009. – Т.30, №3. – С. 184–189.
2. Мотавкина Н.С., Шаронов А.С., Ковалев Б.М. Микрометоды в иммунологии. – Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 1987. – 182 с.
3. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин // Гинекол. – 2004. – Т.6, №6. – С. 323–325.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ «Statistica». – М.: Изд-во Медиа сфера, 2002. – 305 с.
5. Федорова Т.А. Бесплодие неясного генеза: некоторые аспекты диагностики и лечения // Гинекология. – 2003. – Т.5, №3. – С. 98–100.
6. Фрейдли И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции // РЖ. – 1999. – Vol. 4, suppl. 1. – С. 9–15.
7. Череев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В систем иммунитета у человека // Общие вопросы патологии. Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ, 1976. – Т.4. – С. 124–160.
8. Шаронов А.С. Оценка изменений стабильности лизосомных мембран мононуклеарных фагоцитов как метод алергоиммунодиагностики и скрининга мембранотропных и радиопротективных препаратов: метод. рекомендации МЗ СССР. – М., 1989. – 14 с.
9. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 128 с.
10. Швыдченко И.Н., Быковская Е.Ю., Роменская В.А. Влияние глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) на продукцию интерлейкина-8 нейтрофильными гранулоцитами при патологии в эксперименте *in vitro*. // Рос. иммунол. журн. – 2009. – Т. 3 (12), №3–4. – С. 288–292.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам. директора по научной части, в.н.с. НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН, г. Владивосток;

Лукьянов П.А., д.х.н., профессор, зав. отделом молекулярной иммунологии УАН «Тихоокеанский институт биоорганической химии» ДВО РАН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 30.06.2011.

УДК 612. 1: 616-005. 2: 615. 322

ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

Шахматов И.И., Алексеева О.В.

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития»,

Барнаул, e-mail: iish59@yandex.ru;

Алтайский филиал УРАМН НИИ физиологии СО РАМН, Барнаул

В исследованиях на 132 крысах линии Wistar показано, что многократные физические нагрузки снижают риск развития внутрисосудистого свёртывания, выявленного при однократных физических воздействиях. Двухчасовой режим многократных физических нагрузок уже на седьмой день воздействий сопровождается снижением активности тромбоцитарного и плазменного гемостаза, нормализацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Восемичасовой режим физических воздействий сопровождается более выраженной гипоагрегацией и гипокоагуляцией, активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови, зарегистрированных только к тридцатому дню тренировок.

Ключевые слова: физическая нагрузка, гемостаз, адаптация

THE EFFECT OF MULTIPLE EXPOSURE OF PHYSICAL EXERCISE ON HEMOSTASIS SYSTEM

Shakhmatov I.I., Alekseeva O.V.

Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: iish59@yandex.ru;

Altai branch of the Research Institute of Physiology, Siberian branch of the Russian

Academy of Medical Sciences, Barnaul

The multiple physical activity decrease the risk of intravascular coagulation, identified at single physical exercises in studies in 132 Wistar line rats, has been showed. Two-hour treatment of multiple physical activities is accompanied by decreased activity of platelet and plasma hemostasis, anticoagulant and fibrinolytic blood systems on the seventh day of impacts. Eight-hour mode of physical exercises is accompanied by more pronounced.

Keywords: physical exercises, haemostasis, adaptation

Однократная физическая нагрузка по мере увеличения длительности её воздействия существенно изменяет характер реагирования на неё системы гемостаза [6, 10]. Известно, что увеличение параметров однократного стрессорного воздействия, как правило, сопровождается появлением, либо нарастанием неблагоприятных сдвигов в системе гемостаза – вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания [6, 9], и может стать причиной серьёзных осложнений в состоянии организма в целом [8].

В то же время многочисленными исследованиями [7] показан тренирующий эффект повторного воздействия стрессоров, что может проявляться в адаптивном и, как правило, более благоприятном изменении показателей функционирования организма по сравнению с зафиксированными при однократном воздействии. Регулярные дозированные физические нагрузки широко используются для профилактики и реабилитации при патологии сердечно-сосудистой системы за счёт повышения адаптированности и жизнестойкости организма [5].

Цель работы: исследовать влияние на систему гемостаза многократного воздействия физической нагрузки различной продолжительности.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 132 разнополых крысах линии Wistar.

Многократно повторяющиеся физические нагрузки различной продолжительности моделировались в ходе шести серий экспериментов. В качестве ежедневной физической нагрузки использовалась навязанная ходьба в тредбане в двух режимах: по 2 и 8 часов в сутки со скоростью 6–8 м/мин в течение 1, 7 и 30 дней соответственно.

В первой ($n = 10$) и четвертой ($n = 12$) сериях экспериментов оценивалось состояние системы гемостаза у крыс сразу по завершении однократной двух- и восьмичасовой физической нагрузки. Полученные при этом данные использовались нами в дальнейшем в качестве одной из групп сравнения при анализе изменений, зафиксированных при аналогичных по продолжительности многократных воздействиях (2 и 3; 5 и 6 серии соответственно).

Во второй ($n = 10$) и третьей ($n = 10$) сериях животные на протяжении 7 и 30 дней подвергались многократной ежедневной двухчасовой физической нагрузке.

В пятой ($n = 10$) и шестой ($n = 10$) сериях экспериментов животные на протяжении 7 и 30 дней подвергались многократной ежедневной восьмичасовой физической нагрузке.

По окончании последнего воздействия, после предварительной наркотизации животных Тиопенталом натрия из расчета 0,2 мл/100 г массы путём его внутривенного введения, кровь для исследования забиралась из печеночного синуса. Контролем служили показатели, полученные у интактной груп-

пы крыс ($n = 70$), находившихся на свободном рационе в просторных клетках.

Параметры гемостаза определяли с помощью диагностических наборов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота [1]. Использование крыс в экспериментах осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных, используемых в эксперименте, и Директивой – 86/609/ЕЕС [3].

Статистическая обработка проводилась с учетом распределения признаков в группах с использованием критерия Шапиро-Уилки. В зависимости от распределения применяли t -критерий Стьюдента для неравных дисперсий или непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее арифметическое в выборочной совокупности, m – стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ коагулограммы экспериментальных животных после однократной **двухчасовой физической нагрузки** показал, что данное воздействие сопровождалось появлением признаков активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (табл. 1). Эти изменения сопровождалось незначительным ростом афинности антитромбина III к гепарину (АРП) при его сниженном (в 1,2 раза) содержании, на фоне значимого угнетения фибринолитической активности плазмы крови (в 1,4 раза).

Исследование системы гемостаза в процессе двухчасовых физических нагрузок показало, что уже на седьмой день эксперимента наблюдалось двукратное снижение агрегационной активности тромбоцитов, а также замедление коагуляционного гемостаза на всех его этапах (удлинение АПТВ в 1,2 раза, протромбинового времени в 1,6 раза). При этом отмечалось лишь незначительное снижение (в 1,2 раза) уровня основного антикоагулянта – антитромбина III, который, возможно, потреблялся в процессе ежедневного физического воздействия [2].

После тридцатидневных двухчасовых физических нагрузок, наблюдалось снижение агрегационной активности тромбоцитов, а также гипокоагуляция контактной фазы и конечного этапа плазменного гемостаза при незначительном уменьшении уровня антитромбина III. Фибринолитическая активность плазмы крови возвращалась к исходному уровню, существенно превышая таковую при однократном воздействии (в 1,4 раза).

Следующим этапом работы стало изучение системы гемостаза в процессе **ежедневных восьмичасовых (интенсивных) физических нагрузок** в течение 1, 7 и 30 дней.

Увеличение продолжительности однократной физической нагрузки до 8 часов у неадаптированных животных характеризовалось появлением гемостазиологических признаков (табл. 2) высокого риска развития внутрисосудистого тромбообразования (выраженная гиперагрегация тромбоцитов и гиперкоагуляция практически по всем показателям). Повышение уровня РФМК (в 2,4 раза) сочеталось со снижением количества фибриногена, что является показателем его активного потребления в процессе генерации молекул тромбина и наличия тромбинемии [1, 2]. В то же время происходило снижение уровня гепарин-кофакторной активности плазмы (АРП снижался в 1,4 раза) и резкое падение (в 1,5 раза) уровня антитромбина III в кровотоке. Значительно (в 2,3 раза) угнетался спонтанный эуглобулиновый фибринолиз.

Как видно из табл. 2, при данном режиме тренировок на седьмой день эксперимента обнаружено повышение свертываемости крови (укорочение АПТВ, эхитоксового времени в 1,2 раза) с признаками умеренной тромбинемии (повышение в 1,3 раза уровня РФМК при снижении фибриногена) на фоне сниженной фибринолитической активности плазмы крови. При этом показатели, характеризующие тромбоцитарное звено гемостаза, возвращались к уровню контрольных величин, достоверно снижаясь по сравнению с однократной нагрузкой (в 2,8 раза).

После ежедневных восьмичасовых физических нагрузок на протяжении 30 дней (см. табл. 2) состояние системы гемостаза характеризовалось наличием гипоагрегации и гипокоагуляции, что могло опосредоваться через увеличение аффинности антитромбина к гепарину (увеличение АРП в 1,6 раза), при одновременном снижении (в 1,3 раза) уровня антитромбина III. Несмотря на общую гипокоагуляционную направленность, регистрировалось укорочение (в 1,3 раза) силиконового времени, свидетельствующее об активации контактных факторов свертывания. Признаков скрытой тромбинемии уже не наблюдалось, о чем говорил нормальный уровень РФМК. Также регистрировалось увеличение содержания в плазме крови основного субстрата коагуляции – фибриногена (в 1,5 раза по сравнению с контролем и в 4,2 раза по сравнению однократной нагрузкой), что можно рассценивать, как проявление формирования «структурного следа» адаптации. Известно, что уровень фибриногена в большой степени зависит от концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, поскольку РФМК являются продуктом его фермен-

Таблица 1

Динамика изменений системы гемостаза при двухчасовых физических нагрузках ($X \pm m$)

| Методы исследования | Контроль | Опыт-1 | Опыт-2 | Опыт-3 |
|--|---------------|------------------------|---|---|
| Индукцированная агрегация тромбоцитов, с | 21,7 ± 0,5* | 10,5 ± 0,8 | 49,5 ± 3,8 | 30,1 ± 1,8 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,001$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ |
| Силиконовое время, с | 220,4 ± 5,7* | 237,0 ± 12,9 | 305,8 ± 18,0 | 197,4 ± 14,0* |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,01$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ |
| Каолиновое время, с | 84,1 ± 2,2* | 82,4 ± 4,9* | 115,8 ± 3,5 | 96,2 ± 2,2 |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$ |
| Индекс диапазона контактной активации (ИДКА), % | 60,7 ± 1,2* | 65,1 ± 1,5 | 61,4 ± 1,5 | 48,5 ± 3,8 |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ | $p_{\kappa-3} < 0,005$ $p_{1-3} < 0,001$ |
| Активированное парциальное тромбопластиновое время свёртывания (АПТВ), с | 21,8 ± 0,4 | 16,7 ± 0,3* | 20,4 ± 0,4 | 21,0 ± 0,4 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,001$ | $p_{\kappa-2} < 0,02$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ |
| Протромбиновое время, с | 13,9 ± 0,2* | 13,2 ± 0,3* | 22,8 ± 0,8 | 21,9 ± 1,4 |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ |
| Тромбиновое время, с | 28,1 ± 0,7* | 30,3 ± 1,4 | 44,3 ± 1,5* | 24,9 ± 0,6 |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ |
| Эхитоксовое время, с | 22,7 ± 0,5 | 15,9 ± 0,4 | 28,5 ± 0,8 | 29,5 ± 1,6 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,001$ | $p_{\kappa-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ |
| Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг % | 3,3 ± 0,1* | 3,2 ± 0,2* | 3,4 ± 0,1* | 3,8 ± 0,6* |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ |
| Содержание фибриногена, г/л | 1,77 ± 0,07* | 1,90 ± 0,10 | 1,04 ± 0,19 | 1,43 ± 0,09 |
| | | $p_{\kappa-1} > 0,05$ | $p_{\kappa-2} < 0,002$ $p_{1-2} < 0,001$ | $p_{\kappa-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$ |
| Антитромбиновый резерв плазмы (АРП), % | 103,0 ± 1,9 | 113,0 ± 4,1* | 97,9 ± 2,1 | 102,3 ± 2,0 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,05$ | $p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} < 0,01$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ |
| Антитромбин III, % | 97,3 ± 1,4 | 82,9 ± 5,1 | 86,9 ± 3,3* | 84,1 ± 5,2 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,01$ | $p_{\kappa-2} < 0,02$ $p_{1-2} > 0,05$ | $p_{\kappa-3} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$ |
| Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин. | 332,1 ± 14,0* | 458,0 ± 21,3 | 370,5 ± 38,5 | 340,0 ± 24,7 |
| | | $p_{\kappa-1} < 0,001$ | $p_{\kappa-2} > 0,05$ $p_{1-2} > 0,05$ | $p_{\kappa-3} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ |

Примечание: * – обозначены признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению; $p_{\kappa-1}$ – сравнение контроля и первой опытной группы, $p_{\kappa-2}$ – сравнение контроля и второй опытной группы, $p_{\kappa-3}$ – сравнение контроля и третьей опытной группы, p_{1-2} – сравнение первой и второй опытных групп, p_{1-3} – сравнение первой и третьей опытных групп.

Таблица 2

Динамика изменений системы гемостаза
при восьмичасовых физических нагрузках ($X \pm m$)

| Методы исследования | Контроль | Опыт-4 | Опыт-5 | Опыт-6 |
|--|---------------|------------------------|--|---|
| Индукцированная агрегация тромбоцитов, с | 21,7 ± 0,5* | 9,0 ± 0,6 | 25,4 ± 4,1 | 43,7 ± 3,8 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| Силиконовое время, с | 220,4 ± 5,7* | 176,5 ± 18,5 | 204,7 ± 19,6 | 159,7 ± 10,7 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,05$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} > 0,05$ |
| Каолиновое время, с | 84,1 ± 2,2* | 74,0 ± 4,8 | 80,9 ± 5,6 | 77,4 ± 4,9 |
| | | $p_{\kappa-4} > 0,05$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ |
| ИДКА, % | 60,7 ± 1,2* | 56,4 ± 2,6 | 58,0 ± 3,9 | 51,1 ± 2,1 |
| | | $p_{\kappa-4} > 0,05$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} > 0,05$ |
| АПТВ, с | 21,8 ± 0,4 | 20,0 ± 0,4 | 18,9 ± 0,4* | 21,4 ± 0,5 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,01$ | $p_{\kappa-5} < 0,002$ $p_{4-5} < 0,05$ | $p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ |
| Протромбиновое время, с | 13,9 ± 0,2* | 12,4 ± 0,4 | 15,3 ± 1,2 | 29,2 ± 2,4 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,01$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| Тромбиновое время, с | 28,1 ± 0,7* | 19,0 ± 0,5* | 21,9 ± 1,1 | 63,7 ± 6,3 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} < 0,02$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| Эхитоксовое время, с | 22,7 ± 0,5 | 16,3 ± 0,6* | 19,7 ± 1,4 | 35,0 ± 1,6 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} < 0,05$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| РФМК, мг % | 3,3 ± 0,1* | 7,8 ± 1,8* | 4,2 ± 0,4* | 3,2 ± 0,2* |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,01$ | $p_{\kappa-5} < 0,001$ $p_{4-5} > 0,05$ | $p_{\kappa-6} > 0,05$ $p_{4-6} < 0,02$ |
| Содержание фибриногена, г/л | 1,77 ± 0,07* | 0,65 ± 0,13* | 1,38 ± 0,09 | 2,72 ± 0,21 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} < 0,01$ $p_{4-5} < 0,002$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| АРП, % | 103,0 ± 1,9 | 73,5 ± 1,9 | 107,9 ± 3,4 | 159,9 ± 7,3 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,001$ |
| Антитромбин III, % | 97,3 ± 1,4 | 64,6 ± 3,3 | 99,6 ± 4,1 | 78,0 ± 2,3 |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} > 0,05$ $p_{4-5} < 0,001$ | $p_{\kappa-6} < 0,001$ $p_{4-6} < 0,01$ |
| Спонтанный эуглобулиновый фибринолиз, мин. | 332,1 ± 14,0* | 775,0 ± 71,6 | 477,5 ± 45,8 | 230,5 ± 38,7* |
| | | $p_{\kappa-4} < 0,001$ | $p_{\kappa-5} < 0,002$ $p_{4-5} < 0,01$ | $p_{\kappa-6} < 0,01$ $p_{4-6} < 0,001$ |

Примечание: * – обозначены признаки, не подчиняющиеся нормальному распределению; $p_{\kappa-4}$ – сравнение контроля и четвертой опытной группы, $p_{\kappa-5}$ – сравнение контроля и пятой опытной группы, $p_{\kappa-6}$ – сравнение контроля и шестой опытной группы, p_{4-5} – сравнение четвертой и пятой опытных групп, p_{4-6} – сравнение четвертой и шестой опытных групп.

тативного разрушения тромбином [4]. При этом фибринолитическая активность повышалась в 1,4 раза по сравнению с интактными животными и превышала аналогичный показатель, зарегистрированный после однократной нагрузки, более чем в три раза.

Заключение

Таким образом, анализируя материал, полученный в ходе ежедневных физических тренировок, можно сделать вывод, что многократное воздействие одинакового по силе раздражителя устраняет рассогласование в отдельных звеньях системы гемостаза вплоть до снижения риска развития внутрисосудистого свёртывания крови, выявленное при однократной восьмичасовой нагрузке.

Двухчасовой режим многократных физических нагрузок уже на седьмой день воздействий сопровождается снижением активности тромбоцитарного и плазменного гемостаза, нормализацией антикоагулянтной и фибринолитической систем крови. Восьмичасовой режим физических воздействий сопровождается более выраженной гипоагрегацией и гипокоагуляцией, а также активацией антикоагулянтной и фибринолитической систем, зарегистрированных лишь к тридцатому дню тренировок. Запоздывание стабилизации реакций системы гемостаза на новом адаптационном уровне можно рассматривать как необходимость более длительного адаптационного периода при действии на организм более интенсивного (в данном случае – по длительности воздействия) раздражителя.

Список литературы

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.

2. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свиринов. – М., Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2005. – 227 с.

3. Копаладзе Р.А. Методы эвтаназии экспериментальных животных – этика, эстетика, безопасность персонала // Успехи физиологических наук. – 2000. – Т. 31, № 3. – С. 79–90.

4. Момот А.П. Патология гемостаза. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 221 с.

5. Влияние длительных физических тренировок на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Л.А. Ратникова, В.А. Метельская, Е.Ю. Зволинская, А.М. Олферьев, Д.М. Аронов, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2006. – № 12. – С. 78–81.

6. Шахматов И.И. Влияние различной продолжительности однократной физической нагрузки и иммобилизации на реакции системы гемостаза // Фундаментал. исслед. – 2010. – № 3. – С. 144–150.

7. Physical activity for coronary heart disease: cardioprotective mechanisms and effects on prognosis / D. Scrutinio, F. Bellotto, R. Lagioia, A. Passantino // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. 77–87.

8. Varro A, Baczko I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view. Pflugers Arch. – 2010. – № 460. – P. 31–40.

9. Effect of air travel on exercise-induced coagulatory and fibrinolytic activation in marathon runners / B. Parker, A. Augeri, J. Capizzi, C. Troyanos, P. Kriz, P. D’Hemecourt, P. Thompson // Clin J Sport Med. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 126–130.

10. Menzel K, Hilberg T. Blood coagulation and fibrinolysis in healthy, untrained subjects: effects of different exercise intensities controlled by individual anaerobic threshold // Eur J Appl Physiol. – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 253–260.

Рецензенты:

Момот А.П., д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Барнаул;

Мамаев А.Н., д.м.н., с.н.с Алтайского филиала ФГБУ «Гематологический научный центр Министерства здравоохранения и социального развития РФ», г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК 616-77; 616-002.1

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ПЛАСТИКИ ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

Ярош А.Л., Должиков А.А., Солошенко А.В., Колпаков А.Я., Битенская Е.П.,
Молчанова А.С., Герасименко Д.В.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

Впервые представлены результаты исследований тканевой реакции при имплантации синтетических полимерных эндопротезов для пластики дефектов брюшной стенки, поверхность которых модифицирована наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. Полученные данные свидетельствуют, что имплантаты с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием, в сопоставлении с аналогичным полимерным материалом без покрытия, обладают большей биосовместимостью и лучшей биointеграцией в окружающую соединительную ткань в процессе инкапсуляции в отдаленные сроки.

Ключевые слова: биосовместимость, протез, углеродное покрытие

BIOCOMPATIBILITY INVESTIGATION OF NEW SURGICAL PROSTHESES APPLIED IN ABDOMINAL WALL PLASTIC SURGERY.

Yarosh A.L., Dolzhikov A.A., Soloshenko A.V., Kolpakov A.Y., Bitenskaya E.P.,
Molchanova A.S., Gerasimenko D.V.

Belgorod State University, Belgorod, e-mail: yarosh_a@bsu.edu.ru

For the first time results of researches of tissue reaction are presented at implantation diamond-like carbon-coated meshes for abdominal hernia repair. Histologically, diamond-like carbon-coated meshes for abdominal hernia repair exhibited greater biocompatibility, compared to with a similar material without diamond-like carbon.

Keywords: biocompatibility, prosthesis, diamond-like carbon

Реакция организма на имплантат определяется в основном его поверхностными свойствами: химическим составом, структурой и морфологией [2, 3]. В связи с этим существующие способы регулирования биологических свойств медицинских изделий направлены на изменение физико-химических свойств поверхности с использованием физических, химических и физико-химических методов модифицирования. Особый интерес представляют методы модифицирования, которые позволяют изменять физико-химические, структурные и функциональные свойства поверхности, не влияя на объёмные характеристики изделия, такие как прочность, эластичность, электрофизические параметры и т.д. [1, 4, 5, 6]. Интересным с этой точки зрения и перспективным, нам представляется наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие, разработанное в научно-исследовательской лаборатории проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий (рук. – Колпаков А.Я.) ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Целью исследования явилось экспериментальное изучение закономерностей формирования ответной реакции тканей при имплантации синтетических полимерных эндопротезов для пластики передней

брюшной стенки с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на 120 лабораторных крысах линии Vistar, массой 180–200 г, прошедших карантинный режим вивария ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Изготовление экспериментальных образцов эндопротезов проводилось в НИИ проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». С этой целью на полипропиленовые сетки «Эсфил легкий» (ООО «Линтекс», г. Санкт-Петербург) было нанесено наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие (импульсное вакуумно-дуговое распыление графитового катода, толщина покрытия $p \sim 70$ нм).

Экспериментальные образцы эндопротезов (1,5×1,5 см) в стерильных условиях помещали подожно без дополнительной фиксации. В качестве контроля использовали полипропиленовый сетчатый протез «Эсфил легкий» без покрытия. Животных выводили из эксперимента на 7-е, 21-е и 180-е сутки.

Гистологические препараты сканировали с помощью системы для сканирования, архивирования и анализа изображений «Mirax Desk» (Carl Zeiss). Анализ микроскопических картин и морфометрию проводили на сканированных микропрепаратах с помощью программы «Pannoramic Viewer 1.14». Средствами этой же программы, а также с помощью программы захвата изображений «Fast Stone Capture», производили микрофотографирование.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 SP-3. Для обработки полученных данных использовали методы дескриптивной статистики и критерии оценки достоверности межгрупповых различий. Межгрупповые различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Первоначально мы оценили характер тканевой реакции при имплантации сетчатого протеза «Эсфил легкий» без покрытия. Совокупность наблюдаемых реакций отражала типичную последовательность изменений в зоне введения инородного тела. При этом воспалительные изменения сохранялись достаточно долго – на 21-е сутки грануляционная ткань с признаками неполной зрелости, очаги воспалительной реакции присутствовали даже через 6 месяцев. На ранних сроках выявлялась гигантоклеточная реакция макрофагов на инородное тело – имплантат, которая нарастала в интервале с 7 до 21-х суток. Через 6 месяцев имплантат полностью инкапсулировался. Однако сформированная соединительно-тканная капсула была неоднородной: участки преобладающего фиброза (даже с очагами гиалиноза) сочетались с зонами воспалительной инфильтрации. На внутренней поверхности определялись клетки типа эпителиоидных гистиоцитов. Не на-

блюдалось полной интеграции структур капсулы в окружающую соединительную ткань – между ними четко прослеживалась граница.

Далее мы оценили характер тканевой реакции при имплантации экспериментальных образцов эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. На 7-е сутки эксперимента вокруг образца определялась равномерная зона грануляционной ткани с визуально меньшей плотностью клеточного состава в сравнении с контролем. Наружная граница инфильтрата также была нечеткой, но определяемая ширина была значительно меньше и составляла 100–150 мкм ($p < 0,05$). Существенно отличался и клеточный состав – преобладали незрелые фибробласты, составившие 55–70% ($p < 0,05$), а лейкоциты и гистиоцитарные элементы составили 30–45% ($p < 0,05$). Инфильтрат имел рыхлое строение, не содержал характерных для грануляционной ткани капиллярных структур. Гигантские клетки инородных тел отсутствовали. Поверхность экспериментального образца имплантата в гистологических препаратах содержала непрерывный серо-коричневый слой покрытия толщиной 1,5–2 мкм. Контакт покрытой наружной поверхности с окружающими реактивными тканями был плотный, без проникновения элементов инфильтрата в толщу имплантата (рис. 1).

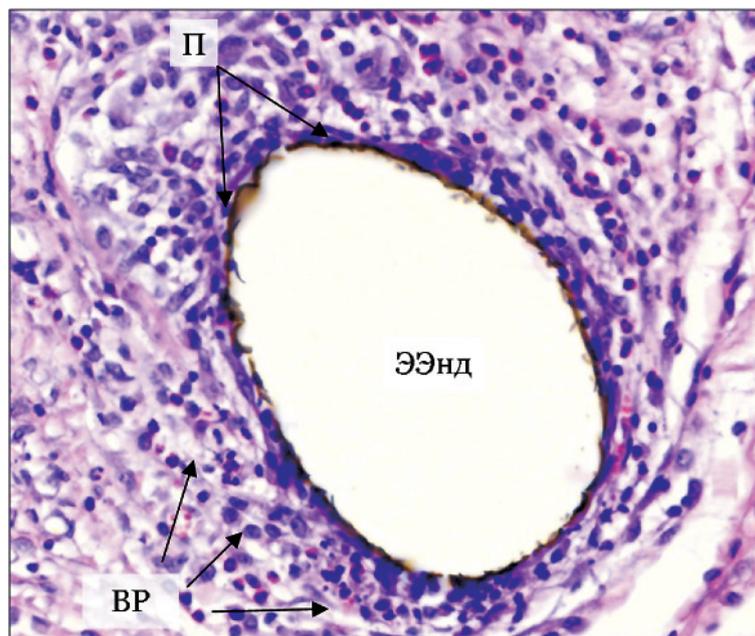


Рис. 1. Реакция соединительной ткани на экспериментальный образец эндопротеза с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (ЭЭнд) на 7-е сутки эксперимента: на поверхности имплантата непрерывный слой покрытия серо-коричневого цвета (П), зона воспалительной реакции (ВР) узкая, диффузного характера с умеренной плотностью клеточного состава, заметным количеством молодых фибробластов. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

На 21-е сутки после имплантации вокруг материала сформировался непрерывный слой грануляционной ткани шириной 100–160 мкм ($p < 0,05$). Определялись единичные радиально ориентированные капилляры, в клеточном составе преобладали фибробласты, составившие 60–70% ($p < 0,05$), лейкоциты в равной пропорции (10–15%, $p < 0,05$) представлены полиморфноядерными элементами и малыми лимфоцитами,

на гистиоциты пришлось в разных участках 5–10% ($p < 0,05$). На этом сроке уже были заметны процессы созревания грануляционной ткани в фиброзную, что проявлялось наличием четко различимых равномерно распределенных участков тонковолокнистого строения и зон гомогенного оксифильного межклеточного матрикса. Гигантские клетки инородных тел отсутствовали (рис. 2).

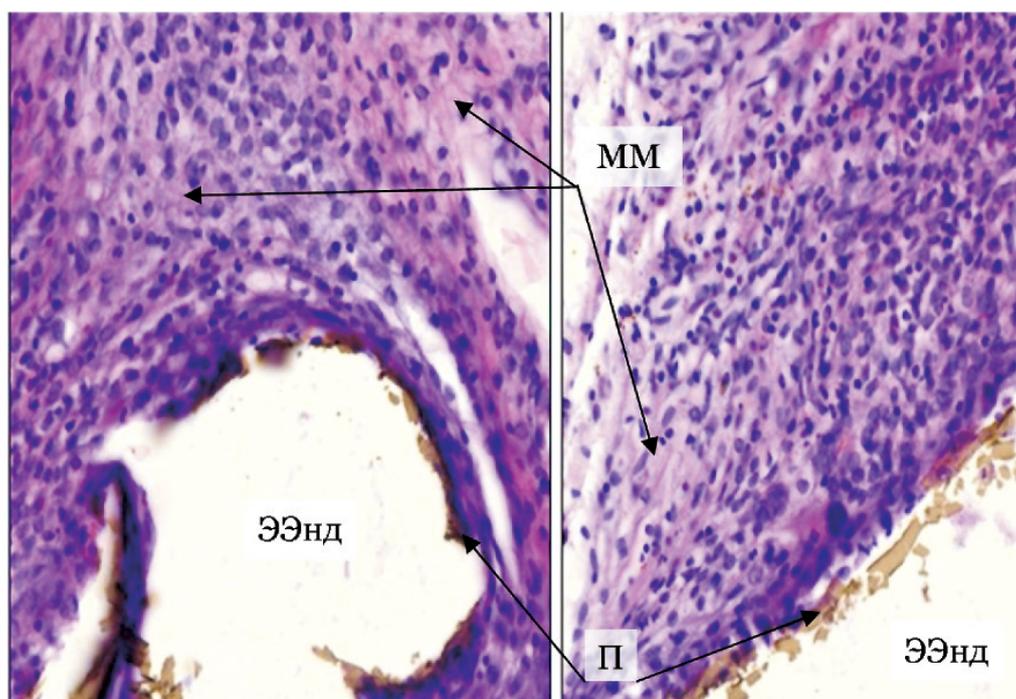


Рис. 2. Морфологические изменения в зоне имплантации экспериментального образца эндопротеза с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (ЭЭнд) на 21-е сутки: в клеточном составе преобладают фибробластические элементы (Ф), лейкоцитарный компонент выражен умеренно, четко определяются зоны формирования межклеточного матрикса (ММ), покрытие имплантата (П) участками фрагментировано, но определяется по всей площади. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Через 180 суток после имплантации выявлены существенные особенности в сравнении с группой контроля. Общая картина имела вид полной инкапсуляции протеза с капсулой структурно полностью интегрированной в окружающую соединительную ткань. Структура капсулы была представлена 5–10 компактными слоями коллагеновых волокон, участками, имеющими гиалинизированный вид, между которыми равномерно распределено небольшое число фиброцитов. Элементы воспалительного инфильтрата, эпителиоидные гистиоциты на внутренней поверхности капсулы, гигантские клетки инородных тел отсутствовали. Практически отсутствовали и кровеносные сосуды. Внутренние слои капсулы имели концентрическую ориентацию вокруг сетчатых структур имплантата, снару-

жи плавно переходили в пучки коллагеновых волокон подкожной соединительной ткани. Толщина капсулы была меньше и составила 60–70 мкм ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, заметные отличия в характере тканевой реакции при имплантации экспериментальных образцов эндопротезов с наноразмерным углеродным покрытием определялись уже к 7-м суткам эксперимента. Происходило более раннее формирование фибробластического компонента в грануляционной ткани, что отражало результаты подсчета относительного количества клеточных элементов в составе инфильтратов. На 21-е сутки фибробласты с морфологическими признаками функционально активных форм составляли 60–70%, на этом сроке явно определялись зоны формирования аморфного и волокнистого компонентов межклеточного

вещества. В отдаленные сроки (180 суток) выявлена полная биоинтеграция имплантата в подкожную соединительную ткань в виде ареактивной инкапсуляции соединительной тканью, непосредственно связанной с окружающими структурами. Воспалительных и дру-

гих реактивных изменений не выявлено. При этом одним из самых существенных отличий от группы контроля явилось отсутствие на всех сроках эксперимента гигантоклеточной трансформации макрофагов и формирования клеток инородных тел.

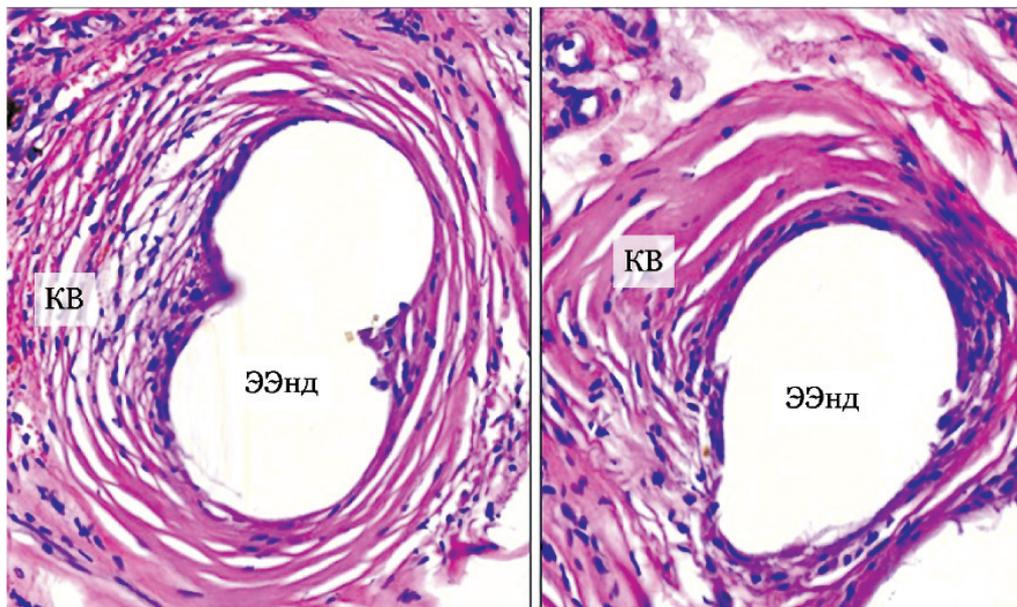


Рис. 3. Структура соединительно-тканной капсулы вокруг экспериментального образца эндопротеза: концентрические малоклеточные слои коллагеновых волокон (КВ) с плавным переходом в окружающую соединительную ткань, отсутствие воспалительных изменений и гигантоклеточной реакции на имплантат. Окр. гематоксилином и эозином. Микрофото. $\times 400$

Заключение

Нами впервые созданы экспериментальные образцы синтетических полимерных эндопротезов для пластики дефектов брюшной стенки, поверхность которых модифицирована наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (Патент РФ № 98906, «Протез для пластики грыж передней брюшной стенки»). Впервые проведены исследования реакции тканей организма при их имплантации. Полученные данные свидетельствуют, что экспериментальные образцы сетчатых синтетических эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием, в сопоставлении с аналогичным полимерным материалом без покрытия, обладают большей биосовместимостью и лучшей биоинтеграцией в окружающую соединительную ткань в процессе инкапсуляции в отдаленные сроки.

Список литературы

1. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологии / А.П. Алехин, Г.М. Болейко, С.А. Гудкова, А.М. Маркеев, А.А. Сигарев, В.Ф. Токнова, А.Г. Кириленко, Р.В. Лапшин, Е.Н. Козлов, Д.В. Тетюхин // Российские нанотехнологии. – Том 5. – №9–10. – С. 128–136.
2. Биосовместимость / под ред. В.И. Севастьянова. – М.: ИЦ ВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.

3. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М.: Техносфера, 2007. – С. 305. (Серия «Мир биологии и медицины»).
4. Surface modification of Ti-6Al-4V alloy for biomineralization and specific biological response: Part I, inorganic modification / S. Ferraris, S. Spriano, G. Pan, A. Venturello, C.L. Bianchi, R. Chiesa, M.G. Faga, G. Maina, E. Vernè // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2011. Mar. – №22 (3). – P. 533–45.
5. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model / J.H. Kim, J.H. Shin, D.H. Shin, M.W. Moon, K. Park, T.H. Kim, K.M. Shin, Y.H. Won, D.K. Han, K.R. Lee // Br. J. Radiol. – 2011. Mar. – №84 (999). – P. 210–5.
6. Coating of titanium implant materials with thin polymeric films for binding the signaling protein BMP2 / C. Lorenz, A. Hoffmann, G. Gross, H. Windhagen, P. Dellinger, K. Möhwald, W. Dempwolf, H. Menzel // Macromol. Biosci. – 2011. Feb 11. – №11 (2). – P. 234–44.

Рецензенты:

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;
 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.
 Работа поступила в редакцию 24.06.2011.

УДК. 596. 34.33.27

АКАДЕМИЧЕСКИЕ ЭКСПЕДИЦИИ ВТОРОЙ ПОЛОВИНЫ XVIII В. В ЮЖНЫЕ ОБЛАСТИ РОССИИ И НА КАВКАЗ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТЕРИОЛОГИИ

Хе В.Х.

ГОУ ВПО «Ставропольский государственный университет», Ставрополь,
e-mail: innovatia@yandex.ru

Рассматриваются и анализируются результаты первых академических научных экспедиций 1768–1774 гг., положивших начало всестороннему изучению природы Кавказа, включая и его териофауну. Постепенно накапливаемые знания о природе Кавказа впоследствии становились мощным средством подчинения России его природных и социальных ресурсов. Чрезвычайно важными в этом отношении являются начальные этапы проникновения русских ученых-натуралистов и путешественников в изучаемый регион, когда их деятельность была сопряжена с немалыми опасностями. С использованием историко-биологических методов получены научные результаты, свидетельствующие об их весомости, достоверности и полезности для дальнейших исследований. В статье приведены исчерпывающие ссылки на работы других ученых, определяющие место данной статьи среди других работ.

Ключевые слова: академические экспедиции, териофауна, териологические исследования Кавказа

THE ACADEMIC EXPEDITIONS OF SECOND HALF XVIII CENTURY IN SOUTHERN AREAS OF RUSSIA AND TO CAUCASUS AND THEIR VALUE FOR DEVELOPMENT OF THE DOMESTIC SCIENCE ABOUT MAMMALS

Khe V.H.

Stavropol state university, Stavropol, e-mail: innovatia@yandex.ru

Results of the first academic scientific expeditions 1768-1774 which have begun all-round studying of the nature of Caucasus are considered and analyzed, including and its fauna of mammals. Gradually accumulated knowledge of the nature of Caucasus became, subsequently, a powerful tool of submission of Russia of its natural and social resources. Extremely important the initial stages of penetration of Russian scientists-naturalists and travelers in studied region when their activity has been interfaced to considerable dangers in this respect are. With use of histori-biological methods the scientific results testifying to their weightiness, reliability and utility for the further researches are received. In article exhaustive references to the works of other scientists defining a place of given article among other works are given.

Keywords: the academic expeditions, fauna of mammals, researches of mammals of Caucasus

Большой вклад в развитие российской биологии, в частности, териологии, внёс русский царь-реформатор Пётр I, интересовавшийся зоологией и собиравший разнообразные коллекции животных. Увлёкшись в юности, особенно во время путешествий по Европе, зоологическими коллекциями, содержащими, кроме прочих экспонатов, образцы млекопитающих, Пётр I заложил экспедиционные исследования природных ресурсов России ещё до основания Академии наук.

Именно по этой причине многие отрасли биологии начали формироваться в России во времена Петра I, в 1724 году основавшего Академию наук в Санкт-Петербурге, что, по мнению научной общественности, стало поворотным пунктом в развитии многих биологических дисциплин в России, в том числе и териологии. Причём, несмотря на то, что разнообразные сведения о жизни млекопитающих, их промысле и использовании в народном хозяйстве накапливались задолго до создания академии, потребовались значительные преобразования государственного устройства, обеспечившие возникновение особого научного центра [7, 8, 9, 10].

По мнению Э.И. Колчинского (1999), создание Академии наук в Санкт-Петербурге стало важным элементом коренных преобразований страны, проводимых в начале XVIII в., которые диктовались потребностями роста промышленности, транспорта, торговли, повышения культуры народа, укрепления Российского государства и его внешнеполитических позиций. Потребность в открытии и изучении новых территорий, исследование их природных ресурсов, животного и растительного мира явились прямым следствием возросшего могущества России, прочно ставшей в середине XVIII в. на путь товарного производства.

В XVIII в. о природных богатствах России, в особенности, на северо-востоке и юге, было мало информации, в связи с чем изучение этих богатств было главной задачей русских ученых-натуралистов того времени. Как правило, они, совершая экспедиции, собирали не только зоологические и ботанические коллекции, но и минералы, изучали жизнь народов исследуемых территорий, записывали фольклор. Сформировался тип натуралиста широкого профиля,

не только хорошо владеющего материалом биологических наук, но и нередко прекрасно знающего физику, химию, геологию, географию и этнографию. Подобная разносторонность объясняется тем, что объем накопленного человечеством знаний по различным отраслям наук был еще небольшим даже в сравнении со второй половиной XIX в.

Во второй половине XVIII в. биологические дисциплины, и в особенности образование в России, находились под сильным зарубежным влиянием. В академии в составе экспедиционных отрядов, в сфере высшего образования все еще доминировали ученые, приглашаемые из-за рубежа. При этом общеизвестно, что многие из них ревностно служили пригласившей их стране. Российский книжный фонд пополнялся за счет поступления трудов иностранных авторов. И именно эти вышеупомянутые зарубежные, преимущественно немецкие ученые, явились «основателями» российской биологии, своим энтузиазмом буквально «заразившие» молодых россиян, как правило, выходцев из низших слоев, получивших благодаря таланту и непрерывному труду естественно-научное образование и ставших авторами первых на русском языке работ о фауне Российской империи. Уникальность российского опыта заключалась в том, что обучение и выполнение первых научных исследований, как правило, осуществлялось параллельно, что способствовало быстрому росту творческого потенциала первых российских естествоиспытателей.

Общий прогресс в развитии науки оказывал влияние на мировоззрение, на общую культуру, на более совершенное понимание места человека в мире и его взаимоотношения с природным окружением. Идеи всеобщей закономерности, которой подчинены явления природы и общественной жизни на основе приоритетов природы, развивал Ш.Л. де Монтескье. Ж. Бюффон пытался понять законы развития природных процессов, роли человека в культурном преобразовании природы. Значительное влияние на развитие биологии оказали идеи планетарного развития, о причинных связях между явлениями природы, между природой и человеческим обществом И. Канта. Все эти, а также другие события и научные достижения оказывали влияние на развитие биологических дисциплин в России.

Необходимо отметить, что обстановка того времени – непрекращающиеся войны, враждебность местных правителей к России – создавала тяжелые условия для экспедиционной деятельности ученых. Особенно опасной была обстановка на Кавказе, где

и после присоединения к России, местные князьки и ханы нередко не складывали оружия. В связи с этим проводившиеся в этих условиях экспедиции требовали от ученых немалого мужества. Приходилось думать о защите от всевозможных нападений, поэтому научные экспедиции нередко сопровождались вооруженным военным конвоем [11]. Вступление на престол Екатерины II произошло в тот период времени, когда положение России в Предкавказье и на Северном Кавказе нуждалось в радикальном упрочнении. К моменту начала войны России с Турцией русская сторона была готова включить Кавказ в общий план военных действий против турок с тем, чтобы отвлечь турецкие войска от европейского театра войны. Помимо этого, ставилась задача противодействовать турецкой агитации среди мусульманского населения Предкавказья и Северного Кавказа. С началом войны против Турции совпало известие о том, что Академия наук снарядила на Кавказ две экспедиции под руководством И.А. Гюльденштедта и С.Г. Гмелина [6].

Характер осуществленных во второй половине XVIII в. географических и биологических открытий и исследований приобретает несколько иную окраску, по сравнению с предыдущими периодами. На первый план выдвигаются задачи более глубокого изучения страны и ее природных ресурсов в связи с их хозяйственным использованием и конкретным раскрытием взаимоотношений между отдельными компонентами природы и их общих связей. Характер маршрутных экспедиций был подчинен именно этим задачам. Появляются зачатки нового типа экспедиций, сочетающие в себе маршрутные исследования со стационарными. Изучение территорий приобретает комплексный характер. Особенно ярко эти тенденции проявились во время так называемых Академических экспедиций 1768–1774 гг., маршрутами которых были охвачены районы почти всей Европейской России и Кавказа, а также обширные пространства Сибири и проходившие как по малоизученным, недавно присоединенным к России, так и по известным территориям. Особенно ценными с научной точки зрения оказались сведения о природе, естественных богатствах, способах хозяйствования, экономике вновь приобретаемых земель различных регионов Кавказа, в то время еще не входивших в состав России.

Программа экспедиций была чрезвычайно обширной, – можно сказать, всеобъемлющей. В частности, участникам Астраханских экспедиций, созданных для изучения природных богатств Юга Российской им-

перии, инструкцией предписывалось изучение края в естественно-историческом отношении, с собиранием коллекций по ботанике, зоологии, минералогии: «...испытатели природы должны возможное прилагать старание для распространения их наук и для приращения ими натурального кабинета, дабы все достопамятные вещи, которые будут иметь случай видеть, как, например, звери, птицы, рыбы, насекомые, растения и выкапываемые из земли вещи, кои достойны примечания и токмо некоторым местам свойственны, ...кои способно сюда отправить можно, обстоятельно были описаны» [2]. Инструкцией было тщательно предусмотрено ведение путевых дневников, своевременное отправление в Академию рапортов и отчетов, а также говорится о расходовании средств, отпущенных на экспедицию.

Особое значение для науки тогда имели фаунистические исследования на территориях, слабо затронутых человеческой деятельностью. Впоследствии, собранные во время экспедиций материалы позволили лучше понять роль антропогенных факторов в видообразовании и эволюции биосферы [5]. Сделанные учеными описания множества видов животных и растений, а также местностей, урочищ, населенных пунктов, черт хозяйства и быта никогда не потеряют ценности именно в силу своей подробности и достоверности. Это своего рода эталоны для измерения перемен, произошедших за последующие эпохи не только в природе, но и в людях. Словно предвидя это, П.С. Паллас объяснял подробнейшие записи так: «Многие вещи, которые могут теперь показаться незначительными, со временем у наших потомков могут приобрести большое значение» [4].

Не случайно, в середине XIX в. Ж. Кювье писал, что «эти русские экспедиции принесли намного больше пользы для науки, чем английские и французские» [1]. К их деятельности с полным правом можно отнести слова С.И. Вавилова: «Почти все, что было достигнуто в области науки и образования в России в XVIII в., непосредственно или косвенно, исходило из Петербургской Академии наук» [3, с. 40-41]. Таким образом, труды ученых XVIII в. не только положили начало систематическому занятию

зоологией, ботаникой, картографией, естественной историей, анатомией, физиологией и эмбриологией, но и в значительной степени предопределили будущее развитие отечественного естествознания.

Путевые заметки участников Академических экспедиций предоставляют обширные материалы для истории изучения природных ресурсов во второй половине XVIII в., в частности, животного мира Предкавказья и Северного Кавказа. Рассмотрение их маршрутных описаний, материалов наблюдений за млекопитающими во время путешествий дает возможность показать некоторые особенности их представлений о териофауне исследуемых местностей Кавказского региона.

Список литературы

1. Cuvier G. Histoire des sciences naturelles, depuis leur origine jusqu'à nos jours, chez tous les peuples connus, professée au Collège de France par George Cuvier, complète, rédigée, annotée et publiée par M. Magdeleine de Saint-Agy. – Paris, 1841. – Vol. 3. – 230 p.
2. АРАН, ф. 3, оп. 23, № 6.
3. Вавилов С.И. Академия наук СССР и развитие отечественной науки // Вестник АН СССР. – 1949. – № 2. – С. 40-41.
4. Ефремов Ю.К. Петр Симон Паллас (1741-1811) // Творцы отечественной науки. Географы. – М., 1996. – С. 69-82.
5. Колчинский Э.И., Сытин А.К., Смагина Т.И. Естественная история в России. – СПб., 2004. – 241 с.
6. Цагарели А.А. Грамоты и другие исторические документы XVIII столетия, относящиеся к Грузии. – СПб., 1891. – Т. 1.
7. Шишкин В.С. Академик В.Е. Соколов и история териологии. // Сб. Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН. – М., 2000.
8. Шишкин В.С. Зарождение, развитие и преемственность академической зоологии в России // Зоол. журн. – 1999. – Т. 78, Вып. 12. – С. 1381-1395.
9. Шишкин В.С. История отечественной зоологии // Сб. Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН. – М., 1999.
10. Шишкин В.С. Федор Карлович Лоренц. – М.: Моск. орнитологи Изд. МГУ, 1999. – С. 308-321.
11. Щербак А.А. История ботаники в России до 60-х гг. XIX века (додарвиновский период). – Новосибирск, 1979. – 368 с.

Рецензент –

Мишвелов Е.Г., д.б.н., профессор, профессор кафедры экологии и природопользования Ставропольского государственного университета, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 07.02.2011.

УДК 635 132.631.811

СОСТОЯНИЕ И ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ЧИСТОЙ ПРОДУКЦИИ НЕТРАДИЦИОННЫХ ПРЯНОВКУСОВЫХ КУЛЬТУР СЕМЕЙСТВ APIACEAE, ASTERACEAE И LAMIACEAE В УСЛОВИЯХ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

Иванов М.Г.

*Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород,
e-mail: rkafedra@mail.ru*

В условиях Северо-Запада России (на примере Новгородской области) проведено комплексное изучение пряновкусовых культур иссопа, душицы, эстрагона, тмина и кориандра. Изучено влияние сроков, схем посева и посадки, способов размножения этих культур. Определены качественные и количественные показатели эфирных масел изучаемых культур. Установлено влияние регуляторов роста растений различного спектра действия на культуры иссопа, душицы, эстрагона, тмина и кориандра.

Ключевые слова: иссоп, душица, эстрагон, тмин, кориандр, сроки и схемы посева, способы размножения, регуляторы роста растений (PPP)

THE CONDITION AND THE BEST METHODS OF GROWING ECOLOGICALLY SAFE NON-TRADITIONAL SPICY-AROMATIC PLANTS (THE FAMILIES OF APIACEAE, ASTERACEAE AND LAMIACEAE) IN THE CONDITIONS OF NORTH-WESTERN RUSSIA

Ivanov M.G.

Novgorod State University named after Yaroslav Mudry, Velikiy Novgorod, e-mail: rkafedra@mail.ru

The article studies spicy-aromatic plants (hyssop, origanum, tarragon, caraway and coriander) in the conditions of the North-West of Russia (for example, Novgorod Region). The article looks into the influence of the periods, plans of sowing and planting, methods of reproduction of these plants. The article deals with the qualitative and quantitative indices of essence oil of these plants. The article explores the influence of physiologically active substances on spicy-aromatic plants: hyssop, origanum, tarragon, caraway and coriander.

Keywords: hyssop, origanum, tarragon, caraway, coriander, periods and plans of sowing, methods of reproduction, physiologically active substances (PAS)

Из всего богатства растительного мира, включающего около 300 тысяч видов высших растений, человек использует лишь 1/100 его часть.

Между тем рост населения Земли требует увеличения производства необходимых для жизнедеятельности ресурсов не менее чем на 50%. Эта задача может быть решена как за счет расширения посевных площадей и повышения урожайности с традиционно возделываемых растений, так и за счет интродукции и внедрения в сельскохозяйственное производство новых видов.

Пряновкусовые растения содержат большое количество витаминов, минеральных солей, эфирных масел. Большинство из них являются лекарственными растениями, благотворно влияют на обмен веществ, деятельность нервной и сердечно-сосудистой систем.

У большинства из пряноароматических растений короткий вегетационный период, в течение которого достаточно сложно получить полноценный урожай. Поэтому для получения такого ценного сырья в нашей зоне рискованного земледелия необходимо найти пути выращивания этих растений [1, 2].

Иссоп лекарственный, душица обыкновенная, полынь эстрагон, тмин обыкновен-

ный и кориандр посевной относятся к группе пряновкусовых растений [3, 4, 5].

Следует отметить, что вышеперечисленные культуры исключительно полезны для человека; изучение биологии этих нетрадиционных для нашей Северо-Западной зоны пряноароматических растений, разработка приемов их возделывания имеют большое народнохозяйственное значение.

Научная новизна работы

В условиях Северо-Запада России впервые было проведено комплексное изучение пряновкусовых культур иссопа, душицы, эстрагона, тмина и кориандра. Изучено влияние сроков, схем посева и посадки, способов размножения этих культур. Определены качественные и количественные показатели эфирных масел изучаемых культур. Установлено влияние регуляторов роста растений различного спектра действия на культуры иссопа, душицы, эстрагона, тмина и кориандра.

Целью наших исследований было: на основе изучения агрономических и биологических особенностей выращивания и произрастания иссопа, душицы, эстрагона, тмина и кориандра разработать экологически устойчивую и безопасную агротехнику возделывания этих растений в условиях Северо-Запада России.

Материалы и методика исследований

Для изучения биологических особенностей различных сортов и образцов иссопа, душицы, эстрагона тмина и кориандра, влияния приемов возделывания, регуляторов роста и различных почвенно-климатических условий на рост, развитие, урожайность и качество продукции изучаемых культур в 1998–2005 гг. нами были проведены 9 опытов. Все опыты заложены на разных по степени окультуренности участках – «Юрьево», «Дубовая горка», «Зарелье» и «Деревяницы» в четырехкратной повторности, размер делянок иссопа, душицы и эстрагона – 10 м², тмина и кориандра – 3 м², размещение вариантов рендомизированное.

В исследованиях использовали следующие сорта и образцы изучаемых пряновкусовых культур:

У иссопа лекарственного (*Hyssopus officinalis* L.): сорт ВНИИССОК «Иней» и два образца ВИР – К-1 (Краснодарский край) и К-13 (Франция).

У душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.): сорт ВНИИССОК «Фея» и два образца ВИР – Вр-16 (Англия) и Вр-19 (Краснодарский край).

У полыни эстрагон (*Artemisia dracunculus* L.): сорт ВНИИССОК «Грибовский 31» и сорт ЗАО «Семко-Юниор» «Жулебинский семко».

У тмина обыкновенного (*Carum carvi* L.): местный образец, 2 образца и 1 сортообразец ВИР – К-22 (голландский), К-31 (однолетний) и К-40 «Подольский».

У кориандра посевного (*Coriandrum sativum* L.): овощной сорт ВНИИССОК «Стимул» и эфиромасличный сортообразец ВИР К-245 «Янтарь».

Применяли регуляторы роста различного спектра действия: ауксинового – гетероауксин и корневин, цитокининового – трибифос, общестимулирующего – гумат натрия и комплексного (выступают как регулятор роста и индуктор устойчивости) – эпин и иммуноцитифит.

Результаты исследования по культурам

Тмин

Погодные условия оказывают решающее значение в получении семенного материала высокого качества. Сумма эффективных температур в 1784 °С и дефицит влаги в 11–80 % обеспечили урожайность в 53,1–58,0 г/м² и содержание эфирных масел в 3,81–3,94 %.

В условиях Новгородской области возможны все три срока посева – весенний, осенний и подзимний, но при подзимнем посеве наблюдается несколько более высокий процент гибели при посеве, что связано с неподготовленностью растений к уходу в зимовку.

Лучшие почвы для тмина – достаточно легкие, с высоким уровнем плодородия (пахотный слой до 60 см и содержание гумуса в нем от 4,5 до 5,2 %).

Таким образом, тмин обыкновенный вполне может возделываться в условиях Северо-Запада России: давать достаточно высокий урожай семян хорошего качества с высоким содержанием эфирного масла.

Кориандр

При выращивании кориандра в условиях Северо-Запада России мы рекомендуем проводить посев семян в I декаде мая, что

позволяет получить урожай до 0,38 кг/м² в условиях опытного поля «Юрьево», с массой 1000 семян 7,5 г, лабораторной всхожестью 86 %, энергией прорастания 70 % и содержанием эфирных масел до 1,73 %.

Иссоп

В условиях Новгородской области развитие иссопа медленнее происходит в 1-й и 2-й годы жизни, что связано с периодом формирования растения (развитие и укрепление корневой системы).

Метеорологические условия 1999 года оказались наиболее неблагоприятными – стояла жаркая и сухая для роста и развития иссопа погода в период вегетации (сумма эффективных температур составила 1784 °С при среднемноголетнем значении 1346 °С и дефицит влаги составлял от 14 до 75 % по месяцам).

Ценность иссопа лекарственного – содержание биологически активных соединений, в т.ч. эфирных масел. В 1-й год жизни растения иссопа на всех участках и различных сроках посева содержали наименьшее количество масла – от 0,34 до 0,39 %. Во 2-й год жизни было отмечено самое высокое содержание эфирного масла – от 0,49 до 0,58 % по вариантам, что, по-видимому, связано с максимальной освещенностью температурой воздуха, – чем продолжительнее уровень солнечной радиации и УФ-излучения, а также выше температура, тем больше содержание в растениях эфирных масел.

Иссоп лекарственный может возделываться в условиях нашего региона и давать высокий урожай от 8,5 до 29,2 т зеленой овощной массы, в т.ч. 800–5100 кг сухого вещества, содержащей до 0,3–0,5 т семян высокого качества с энергией прорастания 78–79 %, всхожестью 88–90 % и массой 1000 семян 0,89–0,90 г, а также содержанием масла до 0,58 %.

Из изученных нами образцов иссопа наиболее высокий уровень содержания эфирных масел показали: сорт «Иней» – 0,16–0,51 % по годам и участкам и образец К-13 – 0,13–0,45 % соответственно. Причем максимальное содержание эфирного масла получено нами в условиях опытного поля «Зарелье», где более возвышенный рельеф этого участка способствует лучшей освещенности, максимальному получению лучистой энергии и повышенному содержанию эфирных масел. В условиях «Юрьево» нами также получено достаточно высокое содержание эфирных масел – 0,32 % в варианте с сортом «Иней», где благоприятно сказались сочетание хорошей освещенности, высокого плодородия и особого микроклимата из-за высоких монастырских стен, создающих особые условия для роста и развития растений.

На основе изучения влияния ФАВ на биохимический состав овощной продукции иссопа мы делаем следующие выводы:

Используемые регуляторы роста – имуноцитифит, эпин, корневин и гумат натрия – в оптимальных концентрациях позволяют получать экологически чистую продукцию с содержанием 40,1 мг/100 г витамина С, 20,89 г/кг кальция, 4,62 г/кг фосфора, не более 116,10 мг/кг нитратов при допустимых дозах – свыше 400 мг/кг.

Применение препарата общестимулирующего действия – гумата натрия – способствует максимальному накоплению кальция и фосфора (18,44–20,89 и 3,77–4,62 г/кг по участкам соответственно).

Максимальное содержание K_2O мы фиксируем в варианте с препаратом комплексного действия эпином – 19,80–21,81 г/кг.

Четко выраженному накоплению аскорбиновой кислоты не способствует ни один из применяемых регуляторов роста.

В условиях «Юрьево» при возделывании иссопа максимальный уровень рентабельности обеспечивает препарат цитокининового действия трибифос (288,3% – в 1-й год и 396,6% – во 2-й).

На участках «Дубовая горка» и «Зарелье» уровень рентабельности ниже за счет повышения затрат на 1 м² и снижения урожайности. Максимальный эффект на этих полях обеспечивает также трибифос (172,4 и 275,4% в «Дубовой горке», 191,2 и 292,8% в «Зарелье»).

Душица

Исследуя продуктивность растений душицы обыкновенной, мы установили, что, начиная со второго года жизни, урожайность возрастает приблизительно на 42,11–76,74%, к третьему уже только на 25,00–38,46%, а к четвертому году практически не отличается от урожайности в третий год жизни, что говорит о начале стабилизации в развитии растений душицы обыкновенной. Содержание эфирного масла колеблется на уровне 0,14–0,24% и прослеживается тенденция к его увеличению к третьему-четвертому годам жизни.

Изучив результаты продуктивности образцов душицы обыкновенной, мы установили, что лучшим из изучаемых образцов оказался сорт «Фея» с урожайностью 0,53–0,91 кг/м², Вр-19 показал более низкую урожайность – 0,41–0,81 кг/м² соответственно. Вариант с образцом Вр-16 (Англия, репродукция 2001 г., Майкоп) мы получили урожайность, которая составила 0,42–0,79 кг/м². Такая не слишком существенная разница дает нам основание продолжить наши исследования как с сортом «Фея», так и с обоими образцами – Вр-19 и с Вр-16, тем более, что уровень эфиромасличной продуктивности в варианте с образцом Вр-16 оказался также достаточно высоким и составил – 0,11–0,35% по годам и почвенным участкам, в варианте с Вр-19 (0,16–0,31%).

Почвенные условия «Юрьево» позволили получить более высокий урожай зеленой массы душицы обыкновенной с достаточным содержанием эфирных масел (в среднем прибавка составила 11% по образцам, годам и почвенным участкам соответственно).

При изучении влияния ФАВ на растения душицы обыкновенной мы установили:

Лучшие показатели по приживаемости обеспечили препараты ауксинового (корневин) и комплексного (эпин) действия – 71–74%.

Максимальный прирост урожайности зеленой массы душицы мы отмечали в варианте с применением препарата комплексного действия – эпина (от 36,36 до 38,77% – в 1-й год и от 35,13 до 36,11% во 2-й по участкам).

Изучаемые физиологически активные вещества не оказали существенного влияния на содержание эфирного масла в растениях душицы и оно варьировалось от 0,10 до 0,21% по участкам. Более высокое его содержание мы отмечали в условиях «Деревяниц», что связано с возвышенным рельефом данного участка.

Эстрагон

Оптимальным способом вегетативного размножения *Artemisia dracunculoides* L. в условиях Новгородской области следует считать посадку делением куста, обеспечивающим более быструю приживаемость, дружный рост и наращивание вегетативной массы до 0,7 кг/м² с содержанием эфирных масел до 0,55%.

Для обеспечения высокой урожайности и продуктивности эфирного масла выращивать культуру эстрагона следует на более легких и плодородных почвах с содержанием гумуса в пахотном горизонте 5,2%, реакцией почв близкой к нейтральной (рН = 6,8–6,0) (условия «Юрьево»).

Список литературы

1. Гринкевич Н.И., Баландина И.А., Ермакова В.А. Лекарственные растения: справочное пособие. – М., 1991. – 397 с.
2. Дедман П. Натуральное питание, лечение и косметика. – М., 1992. – 97 с.
3. Шишов А.Д., Берсон Г.З., Кудряшов Ю.С. Проведение исследований в овощеводстве: методическое указание. – Великий Новгород: Изд-во НовГУ, 2006.
4. Овощеводство / Г.И. Тараканов, В.Д. Мухин, К.А. Шуин и др. – М.: Колос, 1993.
5. Канаев М.В. Агрэкономические особенности выращивания эфиромасличных культур в условиях Саратовской области: автореф. дис. ... канд. с/х. наук. – Саратов: Саратовский госуниверситет им. Н.Г. Чернышевского, 2008.

Рецензенты:

Семчук Н.Н., д.с.-х.н., профессор кафедры растениеводства ИСХПР «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород;
Токарь А.И., д.с.-х.н., профессор отделения с.-х. производства ИСХПР «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород.
Работа поступила в редакцию 09.02.2011.

УДК 615.12 : [658.628`8]:615.216.6.03

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕГРИРОВАННЫХ МАТРИЦ ABC-VEN,
ABC-XYZ АНАЛИЗОВ ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ АПТЕЧНОГО
АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИНЕВРОПАТИЙ****Кабакова Т.И., Мазин Н.П.***ГОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия Росздрава», Пятигорск,
e-mail: kabtais@mail.ru*

Проведен ABC, VEN, XYZ-анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых при лечении приобретенных полиневропатий. Определен уровень дохода от реализации каждого торгового наименования. Осуществлена экспертная оценка эффективности и частоты назначения лекарственных препаратов, применяемых при лечении полиневропатий. Составлен прогноз потребления этих лекарственных препаратов, необходимый руководителям аптечных организаций для планирования их структуры и объемов закупок.

Ключевые слова: приобретенные полиневропатии, лекарственные препараты, ассортимент, ABC-, XYZ-, VEN-анализы

**THE USAGE OF INTEGRATED MATRICES ABC-VEN, ABC-XYZ ANALYSIS
IN THE OPTIMIZATION RANGE OF PHARMACEUTICAL DRUGS USED
IN THE TREATMENT OF POLYNEUROPATHIES****Kabakova T.I., Mazin N.P.***Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk, e-mail: kabtais@mail.ru*

The ABC, VEN, XYZ-analyses of assortment of the medicines used at the treatment of polyneuropathies has been carried out. The level of the income of realization of each medicine has been defined. The expert estimation of efficiency and frequency of the prescription of medicines, used at the treatment of polyneuropathies has been carried out. The forecast of consumption of these medicines, necessary for managers of the chemist's shops for planning of their structure and volumes of purchases has been compiled.

Keywords: acquired polyneuropathy, medicines, assortment, ABC-, XYZ-, VEN-analysis

В общей структуре заболеваемости взрослого населения болезням периферической нервной системы принадлежит третье место после гриппа и бытового травматизма и первое среди хронических заболеваний. Согласно медицинской статистике, около 60% заболеваний периферических нервов составляют различные полиневропатии, которые являются наиболее частой причиной временной и стойкой нетрудоспособности лиц молодого и среднего возраста, имеют затяжное и тяжелое течение, что придает проблеме социально-экономическое значение [3].

Целью исследования явилось выделение методами ABC-, XYZ-, VEN-приоритетных групп, применяемых при лечении полиневропатий лекарственных препаратов, характеризующихся высокой оборачиваемостью, приносимым уровнем дохода и доказанной эффективностью.

Исследование выполнено на базе 23 аптечных организаций городов-курортов Ессентуки и Пятигорска с использованием ABC-, VEN-, XYZ-анализов, методов Дельфи, группировки, сравнения.

Контент-анализ формуляров лекарственной помощи и электронных баз данных позволил выявить лекарственные препараты (ЛП) из 7 фармакотерапевтических групп, используемых при фармакотерапии

полиневропатий: системные глюкокортикостероиды; препараты иммуноглобулина G; противосудорожные (габапентин, карбамазепин) и антихолинэстеразные препараты; нейротрофические препараты со свойствами факторов роста нервной ткани (актовегин, церебролизин), антиоксиданты (тиоктовая кислота) и витамины группы B [2, 3, 4].

Для ABC-анализа отобрано 51 торговое наименование ЛП, используемых при лечении приобретенных полиневропатий. По каждому наименованию проанализированы показатели годового объема реализации, количества реализованных упаковок, уровень и сумма торговых наложений. Расчетным путем определен удельный вес каждого торгового наименования в суммарном годовом товарообороте. Анализируемый ассортимент ЛП был распределен на группы А, В, С.

Таким образом, группа А включила 12 торговых наименований (23,5% ассортимента), реализация которых обеспечивает 71,1% от общей суммы торговых наложений. Установлено, что лекарственными препаратами, формирующими наибольший доход, являются ампулы Церебролизина по 5 мл № 5 (21,9%), ампулы Актовегина по 2 мл № 5 (9,2%), ампулы Актовегина по 5 мл № 5 (8,2%).

Группа В состояла из 13 торговых наименований (25,5% от общего количества), реализация которых обеспечивает 20,0% торговых наложений реализации лекарственных препаратов, используемых при терапии полиневропатий. Среди торговых наименований, относящихся к группе В, наибольший удельный вес торговых наложений обеспечивает реализация флаконов Метипреда по 250 мг (3,1%), таблеток Калимина № 100 (2,4%), ампул Нейромидина по 15 мг № 10 (2,3%), таблеток Актовегина № 50 (2,2%), таблеток Нейромультивита № 20 (0,9%).

Группа С образована оставшимися 26 торговыми наименованиями ЛП, формирующими 8,9% торговых наложений. Низкий уровень прибыли при реализации лекарственных препаратов, используемых при лечении полиневропатий, обусловлен рядом причин. Так, в аптечном ассортименте присутствуют дорогостоящие и редко реализуемые торговые наименования (Иммуноглобулин человеческий нормальный со средней стоимостью 1498,00 руб. – 7 упаковок в год), часто реализуемые лекарственные препараты с низкой стоимостью (ампулы пиридоксина со средней стоимостью 19,40 руб. – 384 упаковки в год) и относительно новые на фармацевтическом рынке (ампулы Комбилипена № 5 и № 10, таблетки Бенфолипена № 30 и № 60) торговые наименования.

При планировании ассортимента важна эффективность средств лекарственной терапии, что позволяет удовлетворить спрос в лекарственных препаратах, рекомендуемых и назначаемых врачами. В связи с этим перечень международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, применяемых при лечении приобретенных полиневропатий, был разделен на три категории жизненной важности: жизненно важные (V), необходимые (E) и второстепенные (N). Следует отметить, что к группе V препараты можно отнести по их наличию в перечне ЖНВЛС, формуляре, однако при таком формальном подходе возможны только два индекса – «V» и «N». Поэтому нами отнесение к той или иной группе жизненной необходимости ЛП, применяемых при терапии приобретенных полиневропатий, осуществлялось на основе определенных рекомендаций высококвалифицированных врачей-экспертов.

В анкетах специалисты оценивали эффективность и частоту назначения ЛП, на основании их средневзвешенной оценки с расчетом интервала (шага). Анализируемые наименования подразделены на три группы:

➤ группа «V» – высокоэффективные лекарственные средства, ранги 7,37 – 9,44.

➤ группа «E» – эффективные лекарственные средства, ранги 5,29 – 7,36.

➤ группа «N» – второстепенные лекарственные средства, ранги 3,21 – 5,28.

Так, в группу жизненно важных и эффективных ЛП (V-группа) вошли восемь МНН: бенфотиамин + пиридоксин, депротенинизированный гемодериват, ипидакрин, комплекс витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин), неостигмина метилсульфат, тиоктовая кислота, цианокобаламин, церебролизин. Группа необходимых и эффективных ЛП (E-группа) представлена шестью наименованиями: бенфотиамин, карбамазепин, метилпреднизолон, преднизолон, пиридоксин, тиамин хлорид. Группу второстепенных и/или редко назначаемых составляют шесть наименований: бенфотиамин, дексаметазон, амитриптиллин, пиридоستيмина бромид, бетаметазон, габапентин.

Объединение результатов АВС и VEN-анализов позволило разделить весь перечень ЛП, используемых для терапии полиневропатий, на 9 блоков (групп), каждый из которых имеет две характеристики: участие в товарообороте (величина торговых наложений) и клиническую эффективность. В результате сравнения двух методов выявлены приоритетные группы лекарственных препаратов – AV, BV и BE.

Первая группа AV характеризуется наибольшей долей участия в валовом доходе и высокой эффективностью, включает 10 лекарственных препаратов: ампулы Актовегина по 5 мл № 5; ампулы Актовегина по 2 мл № 5; ампулы Церебролизина по 5 мл № 5; ампулы Церебролизина по 1 мл № 10; ампулы Берлитиона по 300 мг № 5; ампулы Мильгаммы по 2 мл № 5, таблетки Тиоктацида № 30; таблетки Берлитиона № 30; таблетки Нейромидина по 20 мг № 50; ампулы Солкосерила по 2 мл № 5.

Вторая группа препаратов BV имеет средний уровень доходов за счет торговых наложений и высокую эффективность, включает 9 номенклатурных позиций. Среди них Актовегин, таблетки № 10; Актовегин, таблетки № 50; Актовегин, ампулы по 10 мл; Мильгамма, драже № 30; Нейромидин, ампулы по 15 мг; Нейромультивит, таблетки № 20; Нейромидин, ампулы по 5 мг; Солкосерил, ампулы по 5 мл; Тиогама, таблетки № 30.

В третью группу BE входят 2 эффективных препарата со средней долей в товарообороте – Метипред, флаконы по 250 мг № 1; Финлепсин, таблетки по 200 мг № 50 (табл. 1).

Для определения стабильности и возможного прогнозирования потребления нами был проведен расчет вариации сред-

неквартального потребления изучаемых лекарственных препаратов. По значениям коэффициента вариации определялась принадлежность лекарственных препаратов к группам *X*, *Y*, *Z* [1].

Так, группа *X* характеризуется слабой вариацией, т.е. значение коэффи-

циента вариации менее 10%. Группа *Y* имеет умеренную вариацию, значения коэффициента вариации находятся в промежутке от 10 до 25%. Положения лекарственных препаратов с коэффициентом вариации более 25% формируют группу *Z*.

Таблица 1

Матрица ABC-VEN-анализа аптечного ассортимента лекарственных препаратов для терапии полиневропатий

| Группы | Доля в реализации торговых наложений | | |
|--------|---|---|---|
| | А (высокая $\geq 70\%$) | В (средняя $\geq 10-20\%$) | С (низкая $\leq 10\%$) |
| V | Актовегин, амп. 5 мл № 5; Актовегин, амп. 2 мл № 5; Церебролизин, амп. 5 мл № 5; Церебролизин, амп. 1 мл № 10; Берлитион, амп. 300 мг № 5; Мильгамма, амп. № 5, Тиоктацид, табл. 600 № 30; Берлитион, табл. 600 мг № 30; Нейромидин, табл. 20 мг № 50, Солкосерил, амп. 2 мл № 5 | Актовегин, табл. № 10; Актовегин, табл. № 50; Актовегин, амп. 10 мл № 5; Мильгамма, драже № 30; Нейромидин, амп. 15 мг; Нейромультивит, табл № 20; Нейромидин, амп. 5 мг; Солкосерил, амп. 5 мл; Тиогамма, табл. № 30 | Бенфопилен, табл. № 60; Бенфопилен, табл. № 30; Комбилипен, амп. 2 мл № 5; Комбилипен, амп. 2 мл № 10; Мильгамма, драже № 60; Прозерин, амп. 1 мл № 10; Тиогамма, амп. 600 мг № 5; Цианокобаламин, амп. 0,2 мг/ мл; Цианокобаламин, амп. 0,5 мг/ мл; Эспа-липон, фл. 600 мг/24 мл |
| E | - | Метипред, фл. 250 мг № 1; Финлепсин, табл. 200 мг № 50 | Карбамазепин, табл. 200 мг № 50; Пиридоксин, амп. 50 мг 1 мл № 10; Метипред, табл. 4 мг № 30; Преднизолон, амп. 1 мл № 3; Преднизолон Никомед табл. 5 мг № 30; Преднизолон табл. 5 мг № 100; Тиамин хлорид, амп. 50 мг 1 мл № 10; Финлепсин ретард, табл. 400 мг № 50; Финлепсин ретард, табл. 200 мг № 50 мг |
| N | Дипроспан, амп. № 1; Дипроспан, амп. № 5 | Калимин, табл. № 100; Мульти табс В-комплекс № 100 | Иммуноглобулин фл. 25 мл № 1; Дексаметазон, амп. № 5; Дексаметазон, табл. 0,5 мг № 10; Мульти табс В-комплекс № 60; Пиридоксин, табл. 10 мг № 50; Пентавит, табл. № 50; Тебантин, капс. 300 мг № 50 |

При этом потребление позиций группы *X* имеет стабильный характер, непостоянство случайное, предсказуемость продаж составляет свыше 95%. Группа *Y* характеризуется определенными тенденциями потребления, предсказуемость потребления менее 70%. Группа *Z* не имеет закономерности потребления.

Далее нами рассчитаны удельные веса групп *X*, *Y*, *Z* в аптечном ассортименте лекарственных препаратов, применяемых при терапии приобретенных полиневропатий.

Расчет показал, что 47,0% ассортимента лекарственных препаратов характеризуется нерегулярным потреблением, что вызвано отсутствием стабильного спроса и закономерности потребления – это препараты группы *Z*. Было установлено, что 37,3% лекарственных препаратов имеет умеренную скорость реализации, характеризуется средней стабильностью потребления, составляет группу *Y*. Только 15,7% аптечного ассортимента препаратов лекарственной терапии полиневропатий имеет стабильный спрос и высокую скорость реализации – это группа *X*.

Объединением результатов *ABC*- и *XYZ*-анализа возможно выделить ключевые позиции в аптечном ассортименте лекарственных препаратов, используемых при терапии приобретенных полиневропатий. При планировании структуры и объемов закупок лекарственных препаратов изучаемых фармакотерапевтических групп руководителями аптечных организаций следует обратить внимание в матрице *ABC-XYZ* на группы с высоким маркетинговым потенциалом – *AX*, *AY*, *BX*, *BY* и *CY* (табл. 2).

Прогноз потребления этих лекарственных препаратов можно предсказать со статистической достоверностью.

Выводы

Результаты *ABC*-, *VEN*-, *XYZ*-анализа доведены до сведения руководителей аптечных организаций и используются ими при формировании оптимального ассортимента лекарственных препаратов, используемых при лечении приобретенных полиневропатий.

Таблица 2

Матрица ABC- и XYZ-анализа аптечного ассортимента лекарственных препаратов терапии приобретенных полиневропатий

| AX | BX | CX |
|--|--|---|
| Высокий уровень продаж и прибыли, высокая степень надежного прогноза потребления | Средний уровень продаж и прибыли, высокая степень надежного прогноза потребления | Низкий уровень продаж и прибыли, высокая степень надежного прогноза потребления |
| Церебролизин, амп. 5 мл № 5; Актовегин, амп. 5 мл № 5; Мильгамма, амп. 2 мл. № 5; Берлитион, табл. 600 мг № 30 | Нейромультивит, табл. № 20 | Карбамазепин, табл. 200 мг № 50; Преднизолон Никомед, табл. 5 мг; Цианкобаламин, амп. 0,2 мг/ мл № 10; Цианкобаламин, амп. 0,5 мг/ мл № 10 |
| AУ | ВУ | СУ |
| Высокий уровень продаж и прибыли, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности потребления | Средний уровень продаж и прибыли, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности потребления | Низкий уровень продаж и прибыли, средняя степень надежности прогноза вследствие нестабильности потребления |
| Актовегин, амп. 2 мл № 5; Берлитион, амп. 300 мг № 5; Нейромидин, табл. 20 мг № 50; Церебролизин, амп 1 мл № 10 | Калимин 60Н, табл. № 100; Метипред, фл. 250 мг; Тиогама, табл. п/о 600 мг № 30; Финлепсин, табл. 200 мг № 50 | Бенфолипен, табл. № 30; Бенфолипен, табл. № 60; Дексаметазон, табл. 0,5 мг № 10; Иммуноглобулин чел., фл. № 1; Комбилипен, амп. 2 мл № 5; Комбилипен, амп. 2 мл № 10; Тиогама, амп. 600 мг № 5; Пиридоксин, амп. 50 мг 1 мл № 10; Преднизолон, табл. 5 мг № 100; Прозерин, амп. 0,5 мг 1 мл № 10; Тиамин хлорид, амп. 50 мг 1 мл № 10; Тебантин, капс. 300 мг № 50; Финлепсин ретард, табл. 200 мг № 50 |
| AZ | BZ | CZ |
| Высокий уровень продаж и прибыли, низкая степень надежности прогноза вследствие отсутствия закономерности потребления | Средний уровень продаж и прибыли, низкая степень надежности прогноза вследствие отсутствия закономерности потребления | Низкий уровень продаж и прибыли, низкая степень надежности прогноза вследствие отсутствия закономерности потребления |
| Дипроспан, амп. № 1; Дипроспан, амп. № 5; Солкосерил, амп. 2 мл № 5; Тиоктацид, табл. 600 мг № 30 | Актовегин амп. 10 мл № 5; Актовегин, табл. № 10; Актовегин, табл. № 50; Мильгамма, драже № 30; Нейромидин, амп. 15 мг № 10; Нейромидин, амп. 5 мг № 10; Солкосерил, амп. 5 мл № 5; Мульти табс В-комплексе, табл. № 100 | Финлепсин ретард 400 мг № 50; Дексаметазон амп. № 5; Мильгамма, драже № 60; Мульти табс В-комплексе, табл. № 60; Пентавит, табл. № 50; Пиридоксин, табл. 10 мг № 50; Преднизолон, амп. 1 мл № 3; Эспа-липон, фл. 600 мг/24 мл. |

Список литературы

1. Буйлин А. ABC-XYZ-анализ ассортимента выпускаемой продукции как элемент стратегического маркетинга // Ремедиум. – 2005. – № 3. – С. 80–84.
2. Верткин А.Л. Преимущества бенфотиаминсодержащих препаратов в лечении диабетических полинейропатий / А.Л. Верткин, В.В. Городецкий // Фарматека. – 2005. – № 10. – С. 1–5.
3. Гехт Б.М. Практические аспекты клиники и лечения полиневропатий / Б.М. Гехт, Д.М. Меркулова // Неврологический журнал. – 1997. – № 2. – С. 4–9.
4. Чучалин А.Г. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вы-

пуск IX / А.Г. Чучалин, Ю.Б. Белоусов, В.В. Яснецов. – М., 2008. – С. 346–348.

Рецензенты:

Ефименко Н.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГУ «Пятигорский ГНИИ курортологии ФМБА России», г. Пятигорск;

Маслова Д.В., д.э.н., профессор кафедры бухгалтерского учета, анализа и аудита Пятигорского филиала Российского государственного торгово-экономического университета, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 04.04.2011.

УДК 615.326:549.456.1:517

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

¹Сысуйев Б.Б., ²Степанова Э.Ф.¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: bsb500@yandex.ru;²Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Пятигорск-32

Проведены исследования по разработке обобщенного критерия технологического качества мазей с учетом биофармацевтических показателей и реологических критериев. Для этого использовали множественность критериев, таких как: скорость высвобождения действующих веществ, эффективная вязкость гидрофильных мазей, величина механической стабильности, предел текучести с последующей интегральной оценкой. Для этого использованы последовательное применение к отобранным объектам методов Парето, Борда, БОФа. Данная модель допускает наличие небольшой корреляции факторов и мультиколлинеарность, а кроме того позволяет применять вместе с количественной шкалой оценок и качественную шкалу. Таким образом, разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм позволяет облегчить проведение биофармацевтических исследований в результате выявленной зависимости между математическими методами планирования эксперимента и исследованиями *in vitro*.

Ключевые слова: бишофит, мягкие лекарственные формы, математические методы анализа

THE OPPORTUNITY SUBSTANTIATION OF THE USE OF EXPERIMENT PLANNING METHODS WITH THE PURPOSE OF BIOPHARMACEUTICAL RESEARCHES OPTIMIZATION DURING SOFT PHARMACEUTICAL FORMS DEVELOPMENT

¹Sysuev B.B., ²Stepanova E.F.¹The Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: bsb500@yandex.ru;²The Pyatigorsk state pharmaceutical academy, Pyatigorsk

Having carried out some researches, we developed the generalized criterion of technological quality of ointments in view of biopharmaceutical parameters and rheological criteria. It was used the plurality of criteria, such as the release speed of the active substances, the effective viscosity of the hydrophilic ointments, the mechanical stability, the limit of fluidity with the subsequent integrated estimation. It was consistently applied to studied objects Pareto, Bord's methods and the method of decision-making on set of alternatives on set of parameters. This model supposes the presence of small correlation of factors and multicollinearity, but also it allows to apply together a quantitative and a qualitative scales. Thus, the generalized criterion development of the of mineral bischofite's ointments technological quality on the basis of the most significant parameters of the soft medicinal forms allows to facilitate carrying out of biopharmaceutical researches as a result of the revealed dependence between mathematical methods of planning of experiment and researches *in vitro*.

Keywords: bischofite, soft pharmaceutical forms, mathematical analysis methods

В последние годы во всем мире уделяется повышенное внимание к такому минералу, как магний. Это обусловлено тем, что магний занимает второе место по содержанию внутри клетки после калия, влияет на различные функции организма.

Вопросы, связанные с изучением и использованием в медицине природных минералосодержащих композиций, в настоящее время стоят достаточно остро, так как минеральные комплексы, особенно включающие в себя магний, кремний и другие микроэлементы, являются вполне эффективными лекарственными и парафармацевтическими средствами различной направленности действия. Одним из таких источников магния является минерал бишофит – гексагидрат магния хлорида – формулы $MgCl_2 \cdot 6H_2O$; его месторождения обнаружены на обшир-

ных площадях Прикаспийской впадины и Приволжской моноклинали на глубинах 1000–2000 м [6, 7].

Цель исследования – оптимизация состава наружных мягких лекарственных форм с бишофитом с помощью математических методов планирования эксперимента.

Материалы и методы исследования

Разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм. Использование способа построения единого обобщенного показателя качества, при котором несколько наиболее значимых откликов объединяется в единый количественный признак.

Проведение корреляции между традиционными методами выбора состава лекарственной формы – биофармацевтическими, реологическими и другими и методами математического планирования эксперимента.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Была проведена комплексная оценка эффективности с помощью сравнительного анализа и отбора составов мазей с бишофитом. В качестве модельных составов нами были выбраны различные основы и концентрации бишофита (20 и 50%) [3].

На первом этапе сформировали множество показателей, по которым сравнивали составы. К таким показателям нами были отнесены следующие:

- скорость высвобождения действующих веществ;
- эффективная вязкость гидрофильных мазей;
- величина механической стабильности;

- предел текучести.

Корреляционная зависимость процента высвобождения от содержания бишофита и времени носит линейный характер и может быть задана формулой:

$$y = 46,775 + 0,115x_1 + 0,388x_2, \quad (1)$$

где x_1 – содержание бишофита (%); x_2 – время высвобождения (мин).

Коэффициент корреляции $R = 0,930$.

Обобщая полученные данные по показателю «Скорость высвобождения действующих веществ», для дальнейшего рассмотрения в качестве балльной оценки мы выбрали процент высвобождения, полученный на 120 мин (табл. 1).

Таблица 1

Балльные оценки по показателю «Скорость высвобождения действующих веществ»

| | Мазевая композиция, № | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1 | | 8 | | 10 | | 19 | | 23 | | 20 | | 21 | |
| | 20%* | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% |
| Процент высвобождения | 91 | 99 | 91 | 100 | 97 | 93 | 97 | 89 | 99 | 89 | 67 | 85 | 25 | 76 |

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Далее мы провели анализ эффективной вязкости мазей. На основании литературных данных диапазон эффективной вязкости мази составляет 0,34–108 Па·с [2].

С учетом наших специфических особенностей рассматриваемых составов диапазон оптимального значения показателя составил 0,34–50 Па·с. При составлении формулы балльных оценок показателя учитываем, что в пределах оптимальных значений рассматриваемого показателя с увеличением вязкости качество возрастает.

Пусть $[x_{w1}; x_{w2}]$ интервал оптимальных значений показателя «Вязкость», x_w – текущее значение. Тогда формула балльной оценки имеет вид:

$$k_w = \frac{x_w - x_{w1}}{x_{w2} - x_{w1}} \cdot 100. \quad (2)$$

В результате проведенных расчетов получили следующие показатели оценки (табл. 2).

Таблица 2

Балльные оценки по показателю «Эффективная вязкость мазей»

| | Мазевая композиция, № | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|
| | 1 | | 8 | | 10 | | 19 | | 23 | | 20 | | 21 | |
| | 20%* | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% |
| Показатель вязкости структуры | 4,8 | 6,72 | 34,8 | 26,4 | 8,96 | 4,17 | 50,36 | 50,33 | 3,38 | 2,74 | 2,48 | 3,80 | 5,92 | 0,66 |
| Оценка | 9 | 13 | 68 | 51 | 17 | 8 | 99 | 99 | 6 | 5 | 4 | 7 | 11 | 1 |

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Следующий показатель в ряду значимости – величина механической стабильности (МС).

Для показателя механической стабильности определили эталон балльных оценок.

В данном случае $[x_{c1}; x_{c2}]$ – интервал оптимальных значений показателя.

Тогда для расчета балльной оценки нами была выбрана формула с учетом того,

что при увеличении в пределах оптимальных значений рассматриваемого показателя качество снижается, а формула имеет вид:

$$k_c = \frac{|x_{c2} - x_c|}{x_{c2} - x_{c1}} \cdot 100. \quad (3)$$

Применим разработанную формулу и выполним балльную оценку показателя (табл. 3).

Для расчета предела текучести учитывали то, что показатель качества должен быть наибольшим (100%) в середине x_{tc} оптимального интервала формулы, а затем монотонно убывает (4):

$$k_t = \frac{x_{t2} - |x_t - x_{tc}|}{x_{t2}} \cdot 100. \quad (4)$$

Таблица 3

Балльные оценки по показателю «Величина механической стабильности»

| | Мазевая композиция, № | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|-----|------|-----|
| | 1 | | 8 | | 10 | | 19 | | 23 | | 20 | | 21 | |
| | 20%* | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% |
| Показатель прочности структуры | 1,41 | 1,03 | 2,61 | 2,02 | 2,05 | 1,63 | 1,03 | 1,04 | 1,4 | 1,35 | 2,26 | 2,4 | 2,26 | 2,4 |
| Оценка | 59 | 97 | 61 | 2 | 5 | 37 | 97 | 96 | 60 | 65 | 26 | 40 | 26 | 40 |

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

Применим разработанную формулу и выполним балльную оценку показателя (табл. 4).

Далее полученные нами данные мы подвергли интегральной оценке. Для этого мы использовали последовательное применение

к отобранным объектам методов Парето, Борда, БОФа. Этот способ допускает наличие небольшой корреляции факторов и мультиколлинеарность. Кроме того, он позволяет применять вместе с количественной шкалой оценок и качественную шкалу [1, 4].

Таблица 4

Балльные оценки по показателю «Предел текучести»

| | Мазевая композиция, № | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|--------|--------|------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|------|
| | 1 | | 8 | | 10 | | 19 | | 23 | | 20 | | 21 | |
| | 20%* | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% | 20% | 50% |
| Показатель предела текучести | 18,65 | 76,46 | 70,32 | 34,82 | 189,21 | 206,13 | 86,3 | 123,14 | 54,51 | 89,28 | 43,64 | 113,14 | 35,83 | 4,27 |
| Оценка | 48 | 92 | 80 | 58 | 45 | 35 | 90 | 93 | 70 | 84 | 65 | 93 | 59 | 39 |

Примечание. * – концентрация бишофита в модельных смесях.

На каждой стадии применения данного метода проводится последовательное снижение мощности исходного множества объектов. Это необходимо для применения критерия оптимальности для выбора лучшего объекта.

Согласно правилу выбора по Паретто, лучшим является тот вариант, для которого нет другого варианта по всем показателям не хуже, а хотя бы по одному показателю лучше. Таким образом, нашей целью являлся выбор из множества прописей лучших с использованием таблиц попарного сравнения альтернатив, т.е. предпочтительного объекта в каждой паре.

Согласно методу Борда варианты исследуемых прописей ранжировали по каждому показателю в порядке убывания с присво-

ением им соответствующих значений ранга, с последующим подсчетом суммарного ранга по каждому. Лидером в данном случае становятся объекты с максимальным значением суммарного ранга.

При экспертной оценке по методу БОФа проводили ранжирование по степени важности компонентов [5].

В результате проведенной оценки нами были получены группы факторов и сумма рангов по каждому из них. Используя критерий наибольшего результата, мы сделали вывод о лучшей прописи по суммовым показателям. В данном случае лучшие показатели были у прописи № 19, содержащий 50% бишофита. Следующая по качеству мазь № 8, содержащая 50% бишофита.

При изучении биоэквивалентности ВОЗ рекомендует использовать сравнительные испытания *in vitro* (с использованием сравнительных тестов), то есть в данном случае нам необходимо сопоставить результаты соответствующих параметров в условиях *in vivo* и *in vitro*.

Для этого нами были выбраны в качестве основных критериев биофармацевтическая оценка и реологические параметры.

Результаты, полученные при математическом анализе, подтверждают результаты экспериментальных биофармацевтических и реологических исследований, проведенных с аналогичными составами.

Выводы

Проведенные исследования доказали возможность корреляции данных биофармацевтических исследований и математического планирования эксперимента.

Это позволило сделать вывод о том, что разработка обобщенного критерия технологического качества мазей с минералом бишофит на основании наиболее значимых параметров мягких лекарственных форм возможна, что позволяет облегчить проведение биофармацевтических исследований.

Список литературы

1. Андрейчиков А.В., Андрейчикова О.Н. Анализ, синтез, планирование решений в экономике. – М.: Финансы и статистика. – 2000. – 370 с.
2. Аркуша А.А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Харьков, 1982. – 24 с.
3. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Куличенко Н.А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармация. – 2002. – №2. – С. 24–26.
4. Ларичев О.И. Теория и методы принятия решений: учебник. – М.: Логос, 2006. – 391 с.
5. Ногин В.Д. Принятие решений при многих критериях: учебно-метод. пособие. – СПб.: Изд-во «ЮТАС», 2007. – 89 с.
6. Спасов А.А. Местная терапия бишофитом: монография. – Волгоград, Отрок, 2003. – 160 с.
7. Спасов А.А. Магний в медицинской практике: монография. – Волгоград, Отрок, 2000. – 272 с.

Рецензенты:

Аджиенко В.Л., д.м.н., зам. директора по общим вопросам ГУ Волгоградского медицинского научного центра, г. Волгоград;

Азаров В.Н., д.т.н., профессор, генеральный директор ООО «Научно-исследовательский проектный институт Волгоградхимстрой», г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 15.02.2011.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ЖЕЛУДКА

Ена И.И., Шаназаров Н.А.

ГОУ ВПО «ТюмГМА», Тюмень, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Проведен анализ литературы по вопросу целесообразности спленэктомии как компонента расширенной лимфодиссекции, а также влияние спленэктомии на послеоперационное течение и отдаленные результаты. В настоящее время не изучены и не разработаны показания и противопоказания к проведению спленэктомии в зависимости от локализации, формы роста, и гистологической структуры опухоли, что определяет актуальность исследования. В настоящее время хирургический метод признан не только ведущим компонентом, но и «золотым стандартом» радикального лечения РЖ. Несмотря на это, существуют тактические разногласия при раке желудка не только на уровне традиций хирургических школ, но и в плане национальных различий в хирургических подходах и результатах лечения в странах Европы, Северной Америки и Японии. Продолжается и дискуссия об объеме операций при инвазивных опухолях желудка. Увеличение резектабельности и улучшение отдаленных результатов являются прямым результатом изменения подходов к хирургическому лечению рака желудка, а именно применения расширенной лимфодиссекции при раке желудка. Лимфодиссекция при РЖ позволяет повысить радикальность операции, тем самым улучшить результаты хирургического лечения. Отрицательно роль расширенной лимфодиссекции оценивается лишь немногими авторами. В настоящее время спленэктомия является комбинированной операцией, и, согласно требованиям Японской классификации, она обязательно должна выполняться при лимфаденэктомии D2 при опухолях верхней и средней трети желудка – т.е. практически при всех гастрэктомиях. При этом большинство авторов считают, что спленэктомия не влияет на послеоперационную летальность. Проводя анализ литературы по вопросу принципиальной спленэктомии как компонента расширенной гастрэктомии при хирургическом лечении рака желудка, можно сделать вывод, что в литературе не существует твердого убеждения о целесообразности спленэктомии в зависимости от локализации процесса, наличия или отсутствия регионарных метастазов и др.

Ключевые слова: рак желудка, лимфодиссекция, спленэктомия

MODERN STRATEGY OF SURGICAL TREATMENT STOMACH CANCER

Ena I.I., Shanazarov N.A.

Tyumen State Medical Academy, Tyumen, e-mail: nasrulla@inbox.ru

The literature review is devoted question on expediency splenectomy as component expanded lymphadenectomy, and also influence splenectomy on a postoperative current and the remote results. Now are not studied and indications and contra-indications to carrying out splenectomy depending on localisation, the growth form, and histologic structure of a tumour that defines a research urgency are not developed. Currently, the surgical approach is not only a leading component, but the «gold standard» of radical treatment cancer of the stomach. Despite this, there are tactical differences in cancer of the stomach not only at the level of traditional surgical schools, but also in terms of national differences in surgical approaches and outcomes in Europe, North America and Japan. Continues debate on volume of operations with invasive tumors of the stomach. Increase resectability and improvement of remote results are a direct result of changing approaches to surgical treatment of gastric cancer, namely for the enhanced lymphodissection in cancer of the stomach. Lymphadenectomy of cancer of the stomach enhances simplicity, thus improving results of surgical treatment. Negative role of the extended lymphadenectomy is only a few authors. Currently, splenectomy is a combined operation, and, according to the Japanese classification, it must be executed when the tumors assisted D2. While most authors consider that splenectomy does not affect the post-operative mortality. Analysis of literature on principled splenectomy as a component of the enhanced gastrectomy in surgical treatment of gastric cancer that does not exist in the literature on the firm belief that splenectomy depending on the localization process, the presence or absence of regional metastases.

Keywords: stomach cancer, lymphadenectomy, splenectomy

Частота заболеваемости раком желудка (РЖ), несмотря на стабильное снижение заболеваемости и летальности, остается в настоящее время достаточно высокой. При этом отдаленные результаты лечения не вызывают большого оптимизма [1, 2, 8, 19]. Как правило, в ближайшие годы после радикальных операций у большинства больных развиваются рецидивы или появляются метастазы в лимфатических узлах «ложа желудка». Частота локорегионарных рецидивов достигает 30–53%, а 5-летняя выживаемость остается по-прежнему низкой 18–30% [27]. Поэтому для получения удовлетворительных результатов лечения, в первую очередь, необходимо уточнить

рациональные границы резекции или экстирпации желудка и объем диссекции регионарного лимфатического аппарата.

В настоящее время хирургический метод признан не только ведущим компонентом, но и «золотым стандартом» радикального лечения РЖ. Этому способствовала стабильно высокая заболеваемость раком желудка на протяжении века в развитых странах [4, 6, 9, 10, 11]. Несмотря на это, существуют тактические разногласия при раке желудка не только на уровне традиций хирургических школ, но и в плане национальных различий в хирургических подходах и результатах лечения в странах Европы, Северной Америки и Японии.

Как правило, сторонники малых объёмов ориентируются на низкую частоту (до 1,3–3,0%) лимфометастазов при ранних раках и рецидивов (до 2,4%), используя диагностические возможности внутривидовой ультрасонографии для оценки опухолевой инвазии и изучения лимфоузлов вдоль малой кривизны желудка [38]. Одни считают, что эндоскопические и «малоинвазивные» эксцизии показаны при раннем раке в пределах слизистой оболочки, другие – размерами до 2 см и протяжённостью не более 5 мм. Противники такого подхода указывают на большую частоту лимфометастазов раннего рака (до 15,0%) и его склонность к первичной множественности (9% случаев) [76]. Японские авторы так же приводят показатели пятилетней выживаемости при раннем раке, варьирующие от 83,8% при «N+» до 96,2% при «N–»; 88,1% – после типичных операций и 97,9% – после расширенных (в объёме R1 – 95,4% и в объёме R2/3 – 97,3%) [53, 58].

В то же время большинство хирургов европейского и американского континентов придерживаются более консервативных взглядов, выполняя резекции желудка при раннем раке дистальной половины или кардии. При первично множественных опухолях гастрэктомии рекомендуются редко, только при проксимальной локализации и инфилтративном росте раннего рака. В целом, «тотальные» гастрэктомии составляют не более 10% всех вмешательств [14, 43]. Уже высказаны предположения как о целесообразности принципиальных лимфодиссекций [23, 24, 31] и гастрэктомии при раннем раке, так и о сокращении объёма операций за счёт сохранения привратника с целью улучшения функциональных результатов [16]. При этом пятилетняя выживаемость варьируется от 79,4 до 97,6%, составляя при раке в пределах слизистой оболочки – 96,0–100,0%; в пределах подслизистой – 86,0–90,9%; после резекций желудка – 75,0%; гастрэктомии – 89,0% [16, 39, 40].

Продолжается и дискуссия об объёме операций при инвазивных опухолях желудка. Учитывая популярность субтотальной дистальной резекции, её иногда называют «операцией XX века», хотя это справедливо только по отношению к первой половине столетия. В те годы считалось, что гастрэктомия «производится довольно редко не только потому, что она технически трудна, но и потому, что показания для неё сравнительно редки» [4]. В настоящее время хирургические предпочтения сместились в сторону гастрэктомии скорее по причине решения технических проблем, а не за счёт миграции первичных карцином желудка в

проксимальном направлении за последние годы [26]. В конечном итоге, суть дискуссии сводится к определению «безопасной» границы отступления от опухоли в пределы здоровых тканей.

В противовес вышеизложенной концепции пропагандисты принципиальной «de principle» гастрэктомии указывают на низкую послеоперационную летальность, полноту лимфаденэктомии, лучший локальный контроль, удовлетворительное качество жизни после удаления желудка, поражённого раком. Один из самых авторитетных представителей современной японской школы онкохирургов в методических рекомендациях Национального противоракового центра [58, 59] регламентировал гастрэктомию как «операцию выбора» при раках проксимального отдела желудка. Субтотальная проксимальная резекция не рекомендуется для применения в силу недостаточной радикальности, плохих функциональных последствий и худших непосредственных результатов. Однако данная формулировка находит оппонентов [36], зафиксировавших лучшую пятилетнюю выживаемость после субтотальных проксимальных резекций – 43% против 41% – после гастрэктомии при раке кардии без перехода на пищевод, аналогичную частоту и длительность безрецидивного периода, сделав вывод о правомочности обоих видов операций в Мемориальном онкологическом центре Нью-Йорка [60, 61].

В последнее время наметилась четкая тенденция в сторону улучшения всех показателей, связанных с хирургией рака желудка: возрастает резектабельность опухоли, снижается послеоперационная летальность, улучшаются отдаленные результаты. Увеличение резектабельности и улучшение отдаленных результатов являются прямым результатом изменения подходов к хирургическому лечению рака желудка, а именно применения расширенной лимфодиссекции при раке желудка [32, 33]. Лимфодиссекция при РЖ позволяет превентивно удалить лимфоузлы первого, второго и третьего этапов метастазирования (при этом установить истинную распространенность процесса), повысить радикальность операции, тем самым улучшить результаты хирургического лечения.

Японское Общество по изучению рака желудка (Japanese Research Society for Gastric Cancer) предложило номенклатуру лимфоузлов, которая легла в основу терминологии по лимфодиссекции, проводимой при операциях на желудке [46, 47, 48, 74]. Японская классификация («Основные правила» 1998) четко определяет виды лимфодис-

секции (лимфаденэктомии) в зависимости от удаления той или иной анатомической группы лимфоузлов. Необходимо отметить, что для различных локализаций первичной опухоли в желудке лимфатические узлы, даже в пределах одной группы, могут относиться к различным этапам метастазирования [60, 62]. Вовлечение лимфатических коллекторов N1-N2 рассматривается как регионарное метастазирование, а вовлечение лимфоузлов N3 – как распространенность, соответствующая четвертой стадии заболевания.

На IV Международном Конгрессе по Раку Желудка (New-York, USA, 2001) и на 18 Всемирном Конгрессе по Хирургии Желудочно-Кишечного Тракта (Hong Kong, 2002) лимфодиссекция D2 определена как стандартный объем радикального хирургического вмешательства, т.к. достоверно снижает частоту рецидивов и улучшает отдаленные результаты лечения. Считается, что при лимфодиссекции D2 должно удаляться не менее 27 лимфоузлов, при D3 – не менее 40 лимфоузлов. На сегодняшний день можно постулировать, что больные, которым при оперативном лечении не произведена лимфодиссекция D2, должны считаться пациентами с неустановленной стадией [5, 7, 18].

Японские сообщения, использующие ретроспективный (исторический) анализ и японские системы распространения и стадирования, показали, что выполнение расширенной лимфаденэктомии при потенциально излечимом РЖ безопасно и может улучшить отдаленные результаты по сравнению с полученными в период до применения операций D2 [60, 61, 62].

Отрицательно роль расширенной лимфодиссекции оценивается лишь немногими авторами. Причиной такого подхода являются результаты некоторых проспективных рандомизированных исследований. При ретро- или проспективном сравнении с исходами операций с диссекцией по D1 результаты были противоречивыми. По данным J.J. Wonenkamp et al. [30] 5-летняя выживаемость больных с лимфодиссекцией D1 составила 51,2% больных, а D2 – 46,6%; по данным M.S. Karpeh et al. [50] 5-летняя выживаемость больных с лимфодиссекцией D1 составила 30% больных, а D2 – 47%. В крупной сводной американской серии (более 3000 «радикально» оперированных больных) 5-летняя выживаемость больных с лимфодиссекцией D1 составила 30%, D2 – 26,3%, в связи с чем подтвердить преимущества лимфодиссекции D2 также не удалось [75].

Особенностью британского рандомизированного исследования было стадирование во время лапаротомии. Из 737 паци-

ентов только 400 попали в рандомизацию. Послеоперационная летальность в группе D2 составила 13%, в группе D1 – 6,5%, частота прочих осложнений – 46 и 28% (в том числе несостоятельность анастомоза соответственно в 26 и 11% случаев). 5 лет выжили 33% после D2 диссекции, а после D1 – 35%. Таким образом, по результатам двух рандомизированных исследований было сделано заключение, что диссекция лимфоузлов по D2 не может быть включена для стандартного использования в практике лечения РЖ [IARC, 1994].

Голландские, английские и южноафриканские исследователи считают, что рост осложнений после диссекции по D2 в первую очередь связан с резекцией поджелудочной железы и удалением селезенки [44, 76]. В двух японских публикациях поддерживается европейская точка зрения об ответственности спленопанкреатоэктомии за ухудшение отдаленных результатов при D2 и увеличение числа послеоперационных осложнений [54, 55]. Вместе с тем, существуют исследования [25, 26, 60, 61], в которых было показано, что выполнение расширенных операций с лимфодиссекцией в объеме D2 позволяет снизить частоту местных рецидивов с 40 до 22%. Так, Итальянская Группа Исследования Рака Желудка провела кооперативное исследование эффективности расширенной лимфаденэктомии [35]. Летальность составила 3,1%, хирургические осложнения развились у 16,7% больных. Средняя продолжительность госпитализации равнялась 17 дням. Другой итальянский коллектив хирургов проанализировал отдаленные результаты операций D2/D3 по сравнению с D1 и получил значительную разницу: 5-летняя выживаемость составила 66,3% против 41,5%. Также имеются данные итальянских авторов по результатам лечения распространенного РЖ за 30-летний период. При сравнении данных за более ранний период (когда применялась субтотальная резекция желудка с региональной лимфодиссекцией D1) с более поздним периодом (когда стала применяться тотальная гастрэктомия с расширенной лимфодиссекцией D2) частота лечебных лимфодиссекций повысилась с 28 до 60%, смертность уменьшилась с 22 до 8%, 2-летняя выживаемость увеличилась с 20 до 35% [41].

Первичным основанием для удаления регионарных лимфоузлов при раке желудка является высокая частота обнаружения в них метастазов у больных с резектабельными опухолями. Метастазы в лимфоузлы группы N1 по японской классификации обнаруживались с частотой 12–49%, в группе

N2 – от 4–23% [61, 62, 70, 73]. M. Sasako et al. [70, 71, 72] постулировали, что удаление каждой конкретной группы лимфоузлов имеет смысл, только если:

1) частота метастазирования в узлы данной локализации достаточно высока;

2) есть примеры отдаленного выживания после изолированного хирургического удаления данных метастатических узлов.

По данным этих же авторов, среди больных с гистологически подтвержденными метастазами в узлы анатомической группы N2 после их полного хирургического удаления 5 лет переживают от 20 до 40%. В последующем похожие цифры были получены в других японских и европейских институтах [52, 67]. Эти факты послужили достаточным основанием для того, чтобы считать обоснованность операций D2 доказанной.

В настоящее время спленэктомия является комбинированной операцией, и, согласно требованиям Японской классификации, она обязательно должна выполняться при лимфаденэктомии D2 при опухолях верхней и средней трети желудка – т.е. практически при всех гастрэктомиях. В хирургической среде сложилось ошибочное представление о том, что роль селезенки в организме взрослого человека незначительна, а выполнение спленэктомии можно сравнить с утратой рудиментарного органа. Современные исследования показали, что сама спленэктомия, особенно в хирургии рака желудка, имеет для пациента много нежелательных последствий [37, 78, 79]. Как утверждают эти исследователи, спленэктомия может приводить к увеличению до 20% послеоперационных осложнений, в основном за счет гнойно-септических, таких как поддиафрагмальный абсцесс, панкреатический свищ и пневмония. При этом большинство авторов считают, что спленэктомия не влияет на послеоперационную летальность [13, 34].

Отношение к стандартной спленэктомии по-прежнему неоднозначно, и существует большое количество данных, указывающих, что удаление селезенки ухудшает непосредственные и даже отдаленные результаты [28, 29, 42, 56, 80]. J.R. Griffith et al. [42] сообщили, что после гастрэктомии со спленэктомией частота послеоперационных осложнений и летальность составили 41,5 и 12%, а без нее – 35 и 14% соответственно.

Изучение влияния спленэктомии на непосредственные и отдаленные результаты гастрэктомии указывает на некоторое ухудшение непосредственных результатов при вмешательствах, сопровождавшихся спленэктомией. При анализе отдаленных

результатов лечения при разных стадиях рака желудка выяснилось, что у больных со спленэктомией при I стадии отдаленные результаты лечения рака ухудшаются с 58,2 до 50%, а при II стадии – улучшаются с 42,5 до 62,5% соответственно. При III и IV стадии статистическая разница не достоверна – соответственно 24,2 и 25% [3]. По данным R. Martin [63, 64] частота осложнений после изолированной гастрэктомии составляет 28%, после нее же со спленэктомией – 38%. Кроме того, при расширенной гастрэктомии удаление селезенки является фактором риска формирования левостороннего поддиафрагмального абсцесса. Так, в группе расширенных операций в 50% случаев выявлен поддиафрагмальный абсцесс в ложе удаленной селезенки, Н.Н. Симонов [20] отмечал левосторонние абсцессы в 11% наблюдений, в то же время адекватное дренирование брюшной полости позволяло ликвидировать возникшее осложнение. Объяснение этому факту уже представлено в литературе: спленэктомия ведет к острой иммуносупрессии и повышению частоты абсцессов и других гнойно-септических осложнений [28, 29, 77]. Подавление функции Т-лимфоцитов настолько заметно, что для ее коррекции даже предлагается аутотрансплантация селезенки [66]. Некоторые авторы считают, что спленэктомия вообще должна выполняться только по специальным показаниям у больных раком III–IV стадий [80], при низкодифференцированных опухолях, раке верхней трети желудка, диффузной форме рака желудка [13].

В зарубежной литературе последних лет активно дискутируется вопрос о целесообразности спленэктомии при раке желудка [57, 69, 80]. В Японии с 2002 года начато рандомизированное исследование (протокол JCOG 0110-MF) по оценке влияния спленэктомии у больных проксимальным раком желудка на выживаемость и послеоперационные осложнения.

По данным разных исследователей, частота метастазирования в лимфатические узлы ворот селезенки при поражении средней трети желудка составляет до 1,9%, тогда как при локализации рака в верхней трети она достигает 15,5%, при тотальном поражении желудка – 26,7% [29, 56]. Н.Н. Numberger et al. выявили метастазы рака желудка в лимфатических узлах ворот селезенки только у пациентов с III и IV стадиями заболевания. Наличие метастазов в лимфатических узлах 10-й группы значительно снижает 5-летнюю выживаемость больных раком желудка. По данным Н. Maruoka et al, она равна 19,5%, а при отсутствии метастазов – 52,8% [49].

К сожалению, в настоящее время нет методов диагностики, которые бы определяли объем операции в зависимости от поражения лимфатических узлов ворот селезенки. Основными критериями выбора хирургической тактики являются данные ретроспективного анализа результатов патоморфологического исследования материала после расширенных операций. На основании этого опыта определяются факторы прогноза вероятности поражения лимфатических узлов 10-й группы. Так, большинство авторов не обнаружили метастазов в лимфатических узлах ворот селезенки у пациентов при локализации рака в средней и проксимальной третях желудка с распространением опухоли до субсерозной оболочки. Что свидетельствует о том, что спленэктомия не увеличивает радикализм при вышеуказанной глубине инвазии опухоли [45, 54, 65, 69]. К. Yoshino et al. [80] в своей работе показали, что при раннем раке 5-летняя выживаемость была выше в группе пациентов с сохранением селезенки.

Коллективы хирургов Т. Kaetsu et al., Н. Ito et al. в исследовании показали, что метастазы в лимфоузлы 10-й группы возникают, если опухоль проксимального отдела желудка прорастает глубже мышечного слоя стенки, более 5 см в диаметре, обладает инфильтративным типом роста и расположена на задней стенке или большой кривизне. При опухолях малой кривизны и меньшего распространения, считают они, в спленэктомии необходимости нет [49].

По данным А.Ф. Черноусова и соавт. [22], метастазы в лимфоузлы № 10 не встречаются при локализации рака в нижней трети желудка и обнаруживаются в 10 и 6% при его преимущественном расположении в верхней и средней третях соответственно. Во всех случаях это были низкодифференцированные, в том числе перстневидно-клеточные и муцинозные, опухоли инфильтративно-язвенной или диффузной макроскопических форм.

Из представленных данных следует, что метастазы в лимфоузлы селезенки встречаются только при опухолях верхней и средней трети желудка, прорастающих серозу, и низкодифференцированной структуры. Расположение опухоли в пределах отдела (кривизна, стенка) значения не имеет. Следовательно, этими параметрами (локализация в верхней и средней третях органа и категории Т3-Т4) можно ограничить показания к принципиальной спленэктомии при раке желудка и не рекомендовать ее при опухолях Т1-2, или при локализации опухоли в нижней трети органа.

По данным Е.В. Демина [12], у 33 из 78 больных по наличию плотных лимфати-

ческих узлов в воротах селезенки заподозрены метастазы, при этом гистологически подтвердились метастазы только у 20 больных. А.А. Клименков и соавт. [15], сравнив интраоперационные данные визуального и пальпаторного обследования с результатом гистологического исследования, установили, что у больных, которым произведена спленэктомия по поводу подозрительных на метастазы лимфатических узлов ворот селезенки после операции гистологически, выявили метастазы лишь в 21,2% случаев. На основе анализа 158 гастрэктомий со спленэктомией при раке желудка М. Takahachi et al. (1995) пришли к выводу, что метастазы в лимфатические узлы ворот селезенки визуально определялись у 16,5%, а были морфологически подтверждены у 6,3% больных.

Вопрос о выживаемости больных, перенесших спленэктомию, и больных с сохранением селезенки остается дискуссионным. Выделить спленэктомию как фактор неблагоприятного прогноза выживаемости при раке желудка чрезвычайно сложно. Однако подобного плана исследования проводятся в мире [67, 68, 75].

Ряд исследователей отмечают увеличение безрецидивного периода после радикальных операций с сохранением селезенки [68, 69, 80, 81, 82]. Другие авторы не выявили различий в 5-летней выживаемости у больных раком желудка, перенесших гастрэктомию со спленэктомией и без нее [34, 56]. По некоторым данным, резекция поджелудочной железы и селезенки при отсутствии прорастания в них не дает какого-либо эффекта относительно выживаемости и связана с частыми осложнениями (панкреатические свищи и др.), поэтому ее надо избегать [76]. Совершенно противоположного мнения придерживаются авторы, наблюдавшие повышение 5-летней выживаемости у больных проксимальным раком желудка, которым они выполняли гастрэктомию в сочетании со спленэктомией. Правда, в группе сравнения зачастую были пациенты, после гастрэктомий с оставлением селезенки, но без лимфодиссекции в ее воротах [51]. Так, по данным Т. Suzuki et al. (2001), 5-летняя выживаемость у пациентов, перенесших спленэктомию, по сравнению с группой больных, у которых селезенка была сохранена при III стадии заболевания, составила 35% против 8%, а при IV стадии 3-летняя выживаемость составила 11% против 0% соответственно. О повышении 10-летней выживаемости после гастрэктомии в сочетании со спленэктомией сообщают М. Yamamoto и соавт. [74].

В 1994 году М. Kominishi et al. предложили альтернативный метод лимфаденэктомии с сохранением селезенки, ее сосудов и поджелудочной железы. В последнее время имеются сообщения о разработках методик спленосохраняющих операций без ущерба радикализму. Так, В.Н. Савельев и соавт. [19] разработали и предложили способ сохранения панкреатолиенального комплекса во время расширенной лимфаденэктомии. И.С. Стилиди и соавт. [21] сообщают о применении в ряде случаев при раке тела и проксимального отделов желудка методики D2 лимфодиссекции с сохранением селезенки и выполнением полной лимфодиссекции в ее воротах, назвав эти операции спленосохраняющими.

Таким образом, проводя анализ литературы по вопросу принципиальной спленэктомии как компонента расширенной гастрэктомии при хирургическом лечении рака желудка, можно сделать вывод, что в литературе не существует твердого убеждения о целесообразности спленэктомии в зависимости от локализации процесса, наличия или отсутствия регионарных метастазов и др.

Критически оценивая возможности хирургического лечения рака желудка, необходимо отметить, что расширенные и комбинированные хирургические вмешательства улучшают результаты лечения этой категории пациентов, однако не могут в полной мере решить проблему лечения данной патологии. Увеличение объема лимфодиссекции позволяет реально улучшить результаты лечения, и расширение объема операций дает возможность более точно установить стадию онкологического процесса и определить его прогноз. Дальнейший прогресс в лечении рака желудка все же должен быть связан с эффективной диагностикой ранних стадий заболевания и лежать на пути решения фундаментальных проблем биологии опухолей [55].

Список литературы

1. Арзыкулов Ж.А., Шаназаров Н.А. Сравнительная оценка непосредственных результатов различных объемов лимфодиссекции в хирургическом лечении рака желудка // XI Российский онкологический конгресс: материалы. – М., 2007. – С. 200.
2. Арзыкулов Ж.А., Турекеев Б.А., Ижанов Е. Современные тенденции в хирургии рака желудка // Онкол и радиол Казахстана. – 2002. – №2 (2). – С. 48–58.
3. Ахметзянов Ф.Ш., Рувинский Д.М. Метастазирование рака желудка в лимфатические узлы ворот селезенки и его интраоперационная диагностика // Российск. онкол. журн. – 2003. – №6. – С. 37–40.
4. Берёзов Ю.Е. Хирургия рака желудка. – М.: Медицина, 1976. – 351 с.
5. Березкин Д.П., Филатов В.Н., Екимов В.И. Выживаемость больных раком желудка // Вопросы онкологии. – 1999. – №3. – С. 305–318.

6. Рак желудка – проблемы и возможности хирургии // Г.В. Бондарь, Ю.В. Думанский, А.Ю. Попович, В.Г. Бондарь // Журн. Акад. мед. наук. Украины. – 1999. – Т.5, № 3. – С. 589–595.
7. Василенко В.Х., Рапопорт С.И., Сальман М.М. Опухоли желудка // Клиника и диагностика. – М.: Медицина, 1999. – 288 с.
8. Вашакмадзе Л.А., Алешкина Т.Н., Чайка А.В. Хирургическая тактика при рецидивах рака желудка // Российск. онкол. журнал. – 2001. – №1. – С. 9–12.
9. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Ш. Современная стратегия хирургии рака желудка // Хирургия Узбекистана. – 2001. – №1. – С. 11–20.
10. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современ. онкология. – 2000. – Т.2, №1. – С. 4–12.
11. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения // Практич. онкология – 2001. – №3. – С. 18–24.
12. Демин Е.В. О целесообразности удаления селезенки при операциях по поводу кардиоэзофагеального рака // Клини. хирург. – 1979. – № 5. – С. 10–13.
13. Джураев М.Д. Результаты хирургического, комбинированного и комплексного лечения рака желудка III-стадии по основным факторам прогноза // Рос. онкол. журн. – 2000. – №3. – С. 18–21.
14. Жерлов Т.К., Зыков Д.В., Кошель А.Л. Пути улучшения качества жизни после операций по поводу рака желудка // Проблемы современной онкологии: тез. докл. IV Всеросс. съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 18–20.
15. Клименков А.А., Кадагидзе З.Г., Биленко А.А. // Вопр. онкол. – 1989. – № 7. – С. 822–826.
16. Куликов Е.Л. Функциональнощадящее хирургическое лечение и реабилитация больных раком желудка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 29 с.
17. Кузнецов Н.А., Егоров Е.И., Слепцов А.А. Современные аспекты хирургического лечения рака желудка // Российск. мед. журн. – 2001. – №1. – С. 17–19.
18. Портной Л.М., Денисова Л.Б., Сташук Г.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака желудка (по материалам рентгено-МРТ-анатомических сопоставлений) // Вестн. рентгенол. – 2000. – №5. – С. 26–40.
19. Савельев В.Н., Катюшин А.А., Кокшарова О.Г. Расширенные и расширенно-комбинированные операции при раке желудка с сохранением панкреатолиенального комплекса // Матер. VI Всероссийского съезда онкологов. – Ростов-на-Дону, 2005. – Том 1. – С. 297–298.
20. Симонов Н.Н., Чарторижский В.Д. О целесообразности; спленэктомии по «принципиальным соображениям» при раке желудка // Вопр. онкологии. – 1997. – №2. – С. 213–215.
21. Стилиди И.С., Рябов А.Б., Свиридов А.А. Спленосохраняющие операции в хирургии рака желудка // Российск. онкол. журн. – 2007. – №4. – С. 17–21.
22. Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Черноусов Ф.А. Хирургия рака желудка. – М.: Изд-во АТ, 2004. – 317 с.
23. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка после выполнения комбинированных и расширенных операций // Российск. онкол. журнал. – 2000. – №1. – С. 10–12.
24. Чиссов В.И., Вашакмадзе Л.А., Бутенко А.В. Возможности хирургического лечения резектабельного рака желудка IV стадии // Российск. онкол. журнал. – 2003. – №6. – С. 4–7.
25. Щепотин И.Б., Сидорчук О.И. Результаты 702 комбинированных операций у больных раком желудка // Матер. V-съезда онкологов и радиологов стран СНГ. – Ташкент, 2008. – С. 330.
26. Щепотин И.Б., Эванс С.Р. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению. – Киев: Книга Плюс, 2000. – 227 с.

27. Янкин А.В., Барышев А.Г. //Приоритетные направления противораковой борьбы в России: материалы Международного симпозиума. – Екатеринбург, 2001. – С. 265–266.
28. Adachi Y., Kitano S., Sugimachi K. Surgery for gastric cancer: 10 year experience worldwide // *Gastric cancer*. – 2001. – №4. – P. 166–174.
29. Role of lymph node dissection and splenectomy in node positive gastric carcinoma / Y. Adachi, T. Kamakura, M. Mori et al. // *Surgery*. – 1994. – Vol. 116. – P. 837–841.
30. Bonenkamp J.J., Hermans J., Sasako M. Quality Control of Lymph Node Dissection in the Dutch Randomized Trial of D1 and D2 Lymph Node Dissection for Gastric // *Cancer. Gastric. Cancer*. – 1998. – №1. – P. 152–159.
31. Bonenkamp H.J., Hartgrink H.H., van de Velde C.J. Influence of surgery on outcomes in gastric cancer // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2000. – №1. – P. 97–117.
32. Cornells J.H., van de Velde Optimal surgery for gastric cancer: The Western view // 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Spain, Barcelona. – 2008. – P. 141–152.
33. Cornells J.H., van de Velde Current role of surgery and multimodal treatment in localized gastric cancer // *ESMO Conference Lugano. Switzerland, Lugano*. – 2008. Symposium lecture. – P. 93–98.
34. Csendes A., Burdiles P., Rojas J. Prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma // *Surgery*. – 2002. – Vol. 131. – P. 401–407.
35. D'Amico D., Ranzato R. Radical surgery in stomach cancer // *Cmf. Ital.* – 1998. – №5–6. – P. 9–14.
36. Cancer of the proximal section of the stomach: the standards of surgical treatment based on 30 years of experience / M.I. Davydov, M.D. Ter-Ovanesov, I.S. Stiliidi, A.B. Germanov // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. – 2002. – №1. – P. 25–29.
37. Fatouros M, Roukos D.H., Lorenz M. Impact of spleen preservation in patients with gastric cancer // *Anticancer Res*. – 2005. – Jul-Aug. – Vol. 25, №4. – P. 3023–3030.
38. Fujino Y., Nagata Y., Ogino K. Evaluation of endoscopic ultrasonography as an indicator for surgical treatment of gastric cancer // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 14, №6. – P. 540–546.
39. Gotoda T., Sasako M., Ono H. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer // *British Journal of Surgery*. – 2001. – Vol. 88. – P. 444–449.
40. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M. Incidence in lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers // *Gastric Cancer*. – 2000. – Vol. 3. – P. 219–225.
41. Giuliani F., Gebba V., De Vita F. Docetaxel (Taxotere) as salvage chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. A phase II study of the Southern Italian Oncology Group (GOIM) // *Ann. Oncol., suppl.* – 2000. – Vol. 4. – P. 67.
42. Griffith J.P., Sue-Ling H.M., Dixon M.F., McMahon M.J. Preservation of spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer // *Gut*. – 1995. – Vol. 36. – P. 684–690.
43. Harrison L.E., Karpeh M.S., Brennan M.F. Proximal gastric cancers resected via a transabdominal-only approach // *Ann Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 678–685.
44. Harrison L.E., Zhang Z.F., Karpeh M.S. The role of dietary factors in the intestinal and diffuse subtypes of gastric adenocarcinoma: A case control study in the US // *Cancer*. – 1997. – Vol.80. – P. 1021–08.
45. Ichikawa D., Kurioka H., Yamaguchi T. Postoperative complications following gastrectomy for gastric cancer during the last decade // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51 (56). – P. 613–617.
46. Japanese Society for Esophageal Diseases. Japanese classification of gastric carcinoma // 1st English ed. – Tokyo: Kanehara, 1995. – P. 1236.
47. Japanese Society for Esophageal Diseases. Guidelines for the clinical and pathologic studies on carcinoma of the esophagus (in Japanese with English diagnostic terms // 9th English ed. – Tokyo: Kanehara, 1999. – P. 1569.
48. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition // *Gastric Cancer*. – 1998. – Vol.1. – P. 10–24.
49. Kaetsu T., Kawamura M., Ymazaki T. Characteristics of proximal gastric cancer with positive node metastasis at the splenic hilum. // 4-th International Gastric Cancer Congress. – New York, 2001. – P. 315–24.
50. Karpeh M.S., Kelsen D.P., Tepper J.E. Cancer of the Stomach. In: *Cancer // Principles and Practice of Oncology*. – New York, 2001. – P. 1092–1126.
51. Kasakura Y., Fujii M., Mochizuki F. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? // *Am J Surg*. – 2000. – Vol. 179, №3. – P. 237–242.
52. Kendal W.S. Lymph node-based prognostics: limitations with individualized cancer treatment // *Am J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 29, №3. – P. 298–304.
53. Kim J.P., Hur V.S., Yang U.K. Lymph node metastasis as a significant prognostic factor in early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 1995. – Vol. 2, №4. – P. 308–313.
54. Kitamura K., Nishida S., Yamamoto K. Lymph node metastasis in gastric cancer in the upper third of the stomach-surgical treatment on the basis of the anatomical distribution of positive node // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – Vol. 45. – P. 281–285.
55. Kiyama O. Gastric cancer screening program in Japan // *World Gastroenterology News*. – 1997. – P. 24–25.
56. Kwon S.J. Prognostic impact of splenectomy on gastric cancer: results of the Korean gastric cancer study group // *World J Surg.* – 1997. – Vol. 21. – P. 837–844.
57. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long-term surgical outcome in gastric cancer / K.Y. Lee, S.H. Noh, W.J. Hyung et al. // *Ann Surg. Oncol.* – 2001. – Vol. 8, №5. – P. 402–406.
58. Maehara Y., Tomoda M., Tomisaki S. Surgical treatment and outcome for node-negative gastric cancer // *Surgery*. – 1997. – № 6. – P. 633–639.
59. Maehara Y., Hasuda S., Koga T. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients of gastric cancer // *Brit. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87. – P. 353–357.
60. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery. In Nishi M., Ichikawa H., Nakajima T., Maruyama K., Tahara E. *Gastric cancer // Springer-Verlag*. – 1993. – P. 293–306.
61. Maruyama K. Surgical treatment and end results of gastric cancer. – Tokyo, National Cancer Center, 1985.
62. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T. Can sentinel node biopsy indicate rational extent of lymphadenectomy in gastric cancer surgery? Fundamental and new information on lymph-node dissection // *Langenbeck's Arch Surg.* – 1999. – Vol. 384. – P. 149–157.
63. Martin R.C., Jaques D.P., Brennan M.F. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity // *Ann Surg.* – 2002. – Vol. 236, №2. – P. 159–165.
64. Martin R.C., Jaques D.P., Brennan M.F., Karpeh M. Achieving RQ resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? // *J Am Coll Surg.* – 2002. – Vol.194. – P. 568–577.
65. Monies P., Ullet P.H., Baldus S.E. Splenectomy in proximal gastric cancer: Frequency of lymph node metastasis to the splenic hilum // *J. Surg Oncol.* – 2001. – Vol. 76. – P. 89–92.
66. Okuno K., Tanaka A., Shigeoka H. Suppression of T-cell function in gastric cancer patients after total gastrectomy with splenectomy: implication of splenic autotransplantation // *Gastric Cancer*. – 1999. – №2. – P. 20–25.

67. Roukos D.H., Fatouros M., Xeropotamos N., Kapas A.M. Treatment of gastric cancer: early-stage, advanced-stage cancer, adjuvant treatment // *Gastric Breast Cancer*. – 2002. – Vol. 1, №1. – P. 12–22.
68. Roukos D. H. Extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer: do patients benefit? // *Ann Surg Oncol*. – 2000. – Vol. 7, №4. – P. 253–255.
69. Sakaguchi T., Sawada H., Yamada Y. Indication for splenectomy for gastric carcinoma involving the proximal part of the stomach // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – Vol. 48. – P. 603–605.
70. Sasako M, Sano T, Katai H. In Book: T. Sugimura, M. Sasako «Gastric Cancer» // Oxford University Press. – 1997. – 1251 p.
71. Sasako M. Optimal surgery for gastric cancer: The Asian view // 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. – Spain, Barcelona, 2008. – P. 133–140.
72. Sasako M. Multimodal treatment of resectable gastric cancer: The Asian view // 10th World Congress on Gastrointestinal Cancer. – Spain, Barcelona, 2008. – P. 153–161.
73. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial // *Br J Surg*. – 1997. – Vol. 84, №11. – P. 1567–1571.
74. Siewert J.R., Roder J.D. Lymphadenectomy in esophageal cancer surgery // *Dis Esophagus*. – 1992. – Vol. 64. – P. 45–60.
75. Role of splenectomy in gastric cancer surgery. Adverse effect of elective splenectomy on long-term survival / H.J. Wanebo, B.J. Kenedi, D.F. Winchester, A.K. Stewart // *Progress in Gastric Cancer Research*. – 1997. – №2. – P. 979–982.
76. Wang C.S., Hsueh S., Chao T.C. Prognostic study of gastric cancer without serosal invasion: reevaluation of the definition of early gastric cancer // *J. Amer. Coll. Surg*. – 1997. – Vol. 85, №5. – P. 476–480.
77. Augmentation of splenic antitumor immunity by local immunotherapy in gastric cancer patients / T. Wakasugi, T. Takeda, H. Monden et al. // *Biotherapy*. – 1997. – №10. – P. 99–106.
78. Yamamoto M.L., Baba H., Kakeji Y. // *Hepatogastroenterology*. – 2004. – Vol. 51, №55. – P. 298–302.
79. Yamaguchi K., Yokohata K., Ohkido M. Which is less invasive- distal pancreatectomy or segmental resection? // *Int. Surg*. – 2000. – Vol. 85, №4. – P. 297–302.
80. Splenectomy in cancer gastrectomy: recommendation of spleen -preserving for early stage / K. Yoshino, Y. Yamada, F. Asanuma et al. // *Int. Surg*. – 1997. – Vol. 82. – P. 150–154.
81. Yu W., Choi G.S., Chung H.Y. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer // *Br J Surg*. – 2006. – Vol. 93, №5. – P. 559–563.
82. Zhang C.H., Zhan W.H., He Y.L. Spleen preservation in radical surgery for gastric cardia cancer // *Ann Surg. Oncol*. – 2007. – Vol. 44, №4. – P. 1312–1319.

Рецензенты:

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования», г. Челябинск;

Важенин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 04.03.2011.

УДК 616.24-02:613:633

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Разумов В.В.*ГОУ ДПО «Новокузнецкий институт усовершенствования врачей», Новокузнецк,
e-mail: razumov2@rambler.ru*

В статье рассматривается современное состояние учения о пневмокониозах и пылевых бронхитах в свете истории развития общепатологических и пульмонологических представлений. В то время как общей пульмонологии последних десятилетий свойственны поиски общих закономерностей неспецифических бронхолегочных заболеваний, в профпатологической пульмонологии сохраняется органно-тканевой подход при оценке природы патологии респираторной ткани легких, игнорирующей поражение кониотическим процессом бронхов и сосудов малого круга кровообращения. Концепция ХОБЛ, содержащая рациональное зерно формирования монического представления о сущности ограниченного ряда неспецифических бронхолегочных заболеваний, тем не менее не приемлема для профпатологии в связи с игнорированием этой концепцией этиологического содержания парадигмы профпатологии и функциональной сущностью ее методологической платформы.

Ключевые слова: пылевая патология легких, ХОБЛ, профпатология, парадигма

THE METODOLOGICAL PROBLEMS OF THE STUDY BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

Razumov V.V.*Novokuznetsk State Institute of Physicians Advanced Training, Novokuznetsk,
e-mail: razumov2@rambler.ru*

According to the history of the development of the pathologic and pulmonary notions, the contemporary state of study of pneumoconiosis and dust bronchitis is revealed in the article. While the search of common patterns of nonspecific bronchopulmonary diseases is typical for general pulmonology, the professional pulmonology uses the local-tissue approach in evaluating the nature of the pathology of the lung tissue, ignoring bronchi and vessels of lesser pulmonary circulation. The chronic obstructive lung disease conception is not suitable for the professional pathology because of the dropping the etiological content of the professional pathology paradigm and its methodology.

Keywords: dust pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease, occupational pathology, paradigm

В структуре профессиональных заболеваний поражение органов дыхания прочно удерживает второе место, что объясняет актуальность научных исследований в этой области патологии. Одним из направлений этих исследований являются попытки внедрения в профпульмонологию концепции хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Сами эти попытки и легкость, с которой профпатологи принимают эту концепцию [4, 17], пренебрегая более чем вековой приверженностью этого раздела медицины этиологической парадигме, свидетельствует о кризисной ситуации в учении о пылевых болезнях легких.

Но предшествовавшее этому торжество концепции ХОБЛ над вытесненными ею из общей пульмонологии концепциями хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и хронической пневмонией указывают на существование общего «слабого звена» в профпатологической и общей пульмонологиях, помешавшего им противостоять натиску концепции ХОБЛ, несмотря на собирательный характер этого понятия, суженный круг охватываемых им нозологий и больше прагматичное, чем научное, со-

держание концепции ХОБЛ, что признается самими ее апологетами [16].

Понятие ХОБЛ – это не новый синоним понятия «хронический бронхит», а смена принципов гнозии, в первую очередь – отказ от оправдавшего себя почти 250-летнего опыта медицины по морфологическому подходу в диагностике в пользу замены его на функциональный. Но смена парадигмы гнозии, внедрение в медицинское сознание необходимости исследования функции внешнего дыхания при респираторной патологии и назначения адекватной бронхолитической терапии не нуждается в столь революционном методологическом преобразовании принципа клинического мышления и диагностики. Поэтому введение нового термина требует научного анализа, а не механического перечисления лежащих на поверхности фактов – значительной распространенности заболеваний органов дыхания на фоне распространенности фактора курения, изменившейся реактивности организма, возросшей алергизации населения, экологического неблагополучия и загрязненности воздуха поллютантами, к которым относятся и промышленные аэрозоли.

Н.А. Ардаматский полагал, что несостоятельность концепции ХНЗЛ и хронической пневмонии состояла в отсутствии системного подхода при попытке создания мнического представления о сущности охватываемой ими области патологии [1]. Однако история пульмонологии свидетельствует о непрерывных попытках создания мнического подхода к трактовке сущности хронических заболеваний органов дыхания. Поэтому правильнее говорить не об отсутствии системного подхода к изучению бронхолегочной патологии, а о тех упущениях при его использовании, которые помешали патоморфологическим представлениям о ХНЗЛ и хронической пневмонии стать общепатологическим фундаментом хронических неспецифических бронхолегочных процессов.

Основным вопросом пульмонологии со времени ее зарождения являлось соотношение патоморфологических нарушений воздухопроводящих путей и респираторных отделов, т. е. между бронхами и лёгкими. Так, в 1838 г. С.Д. Corrigan полагал, что хроническое воспаление лёгочной ткани и её склероз переходят на бронхи, что ведёт к развитию хронического бронхита. В том же году Г.И. Сокольский писал о противоположной зависимости, при которой воспалительный процесс с бронхов переходит на межуточную ткань лёгких с развитием в дальнейшем хронической пневмонии и пневмосклероза.

Так случилось, что точка зрения С.Д. Corrigan на «пульмоногенное» происхождение бронхита получила наибольшее распространение. Поэтому более чем 100 лет медицина игнорировала бронхи как структуру, в которой может развиваться самостоятельный патологический процесс, и относилась к ним как к вместилищу «мертвого пространства». Бронхи воспринимались как путь проникновения инфекции в легочную ткань, но не более того.

Игнорирование бронхов объясняет начало изучения общепатологических закономерностей с респираторных структур легких. Оно началось с попыток использовать вид ткани – паренхиматозной или интерстициальной – в качестве морфологического критерия классификации пневмоний в работах Р. Рокитанского, М.М. Руднева и Н. Дворяшина. От такого методологического подхода в последующем пришлось отказаться из-за одновременного вовлечения в патологический процесс и интерстициальной и паренхиматозной структур легких. Однако в выделении в настоящее время группы интерстициальных заболеваний легких нельзя не увидеть отголоска этого первоначального подхода систематизации.

Другой попыткой объединения различных нозологий в единое целое на патоморфологической платформе были взгляды А.Н. Рубеля, В.А. Чуканова, К.Г. Никулина, а пневмосклероз как на сущность хронической неспецифической патологии бронхолегочной системы, к которому они относились как к динамическому процессу. Эти исследователи также не признавали нозологической самостоятельности хронического бронхита. По предложению А.Н. Рубеля, на XI съезде терапевтов в 1931 г. термин «пневмосклероз» был принят синонимом и выражение сущности хронической неспецифической бронхолегочной патологии, и в этом содержании он просуществовал до 1964 г., пока не был заменен на понятие «хроническая пневмония».

Пренебрежительное отношение к бронхам было ошибкой общей патологии и медицины, поскольку находилось в противоречии с эволюционными закономерностями формирования у млекопитающих зональной, долевого и сегментарной архитектоники легких, определяющейся архитектоникой бронхов и легочных сосудов, придающих мягкой легочной паренхиме прочный соединительно-тканый, хрящевой и гидростатический скелет. Последствия игнорирования хронического бронхита не замедлили сказаться в период Великой отечественной войны, экстремальные условия которой сразу выявили многочисленность недееспособного состава из-за просмотренной патологии. Лондонский смог, накрывший как цунами Англию в 1952 г. и унесший 4000 жизней, обнаружил изъяны в Британской национальной системе здравоохранения в области пульмонологии. Таким образом, со второй половины минувшего столетия медицина была вынуждена пересмотреть свое отношение к хроническому бронхиту.

На анатомических форумах 1949 и 1955 гг. была принята современная терминология 10 бронхолегочных сегментов, соответствующая ветвлениям бронхиального дерева. На Кубинском симпозиуме в 1959 г. было дано современное определение понятия «хронический бронхит». С этого периода при попытках создать общепатологическую платформу патологии системы органов дыхания бронхи и респираторная легочная ткань рассматриваются на равных условиях. Но аргументация необходимости изучения воздухопроводящих структур при бронхолегочной патологии строилась не столько на общих закономерностях протекания патологических процессов в бронхах и респираторном отделе легких, сколько на лежащих на поверхности явлениях механического характера – возможности по-

лучения с помощью бронхоальвеолярного лаважа и промывных вод бронхов клеток из терминального отдела бронхиального дерева и респираторных структур; механической защите лёгких от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды; нарушении аэрации лёгких обструктивного характера при изменениях в бронхах; возможности ряду патологических процессов распространяться *per contiguitatem* (по продолжению) с бронхов на легкие, что вряд ли может рассматриваться проявлением общепатологических закономерностей или системности.

Как на концептуальные обобщения, можно указать на представления Л.С. Штерна о гисто(аэро)гематических барьерах [цит. по 13], на взгляды В.П. Казначеева, М.Я. Субботина, А.А. Дзизинского о гистионах, модулях, тканевых микрорайонах и регионах [8]; на концепции хронических неспецифических заболеваний легких и хронической пневмонии; на положения Г.Н. Непомнящих о первично атрофической бронхопатии [12].

Однако этим теоретическим обобщениям все же не удалось отрешиться от органно-локалистического подхода и представленность бронхиальной и респираторной структур в этих концептуальных построениях все же не была паритетной. Поэтому, имея несомненно позитивное значение в освещении частных аспектов патологии, они не могли быть экстраполированы на респираторную систему в целом.

Изучение же пылевой патологии легких совершалось при максимальном противопоставлении патологии респираторной легочной ткани патологии бронхов. По Н.А. Вигдорчику, «...клиническая и патологоанатомическая картина того, что ранее называли пневмокониозом, настолько своеобразна и настолько тяжела по своему течению и исходу, что на сопутствующие изменения в бронхиолах и альвеолах смотрели как на нечто второстепенное, несущественное» [3]. В пульмонологии пневмокониозы традиционно относились и продолжают относиться к группе интерстициальных заболеваний лёгких, среди которых пылевому бронхиту нет, естественно, места.

Б.Т. Величковский и Б.А. Кацнельсон почти полвека назад представили гигиеническое обоснование невозможности развития пылевого бронхита по механизму кониозогенности. Вся история изучения пылевого бронхита была доказательством существования различных механизмов его патогенеза исходя из разнообразных свойств пыли – термического, токсико-химического, раздражающего, аллергического, радиаци-

онного, – но только не кониозогенного. На сегодня профпатология не признает кониотическое воспаление патогенезом пылевого бронхита, впадая в явное противоречие, говоря одновременно и о развитии дис-, атрофии и склероза практически всех структур бронхиальной стенки как первичного процесса, выявляемого при фибробронхоскопии уже на стадии «предбронхита», и о несомненно ведущей роли инфекционного фактора в развитии этого пылевого бронхита [11]. И через 50 лет Б.Т. Величковский полагает, что рассмотрение пылевого бронхита в контексте пневмокониозов носит условный характер, объясняется не патогенетическим их единством, а семантическим, этимологическим смыслом понятия «кониотическое» как «запыление легких» [2]. На этом фоне выглядят откровением представления А.В. Малашенко о единой патогенетической и патоморфологической сущности кониотических проявлений в лёгких и бронхах, опирающиеся на морфологические данные патологоанатомических исследований и секционных судебных экспертиз [10].

Таким образом, изучению пневмокониозов с самого начала был свойствен даже не органно-локалистический подход как к патологии легких в целом, а тканево-органный подход как к патологии только интерстициальной ткани респираторной структуры легких, за пределами которой оставались и бронхи, и система гемодинамики малого круга кровообращения. Нарушения этих структур во всех классификациях при пневмокониозе рассматривались либо как сопутствующая ему патология, либо как его осложнение [9].

Итак, всей истории развития обоих пульмонологий был свойствен органно-локалистический подход, доведенный в профпатологии до тканево-органной ортодоксальности. Ущербность этого подхода не позволила различным концепциям, претендующим на методологическую платформу объединения различных нозологических сущностей пульмонологии, ни стать таковой, ни противостоять народившейся концепции ХОБЛ.

Концепция ХОБЛ со своим рациональным зерном создания единого представления о сущности бронхолегочной патологии смотрится намного выигрышнее органно-локалистического подхода, сохранившейся в профпатологии как атавизм методических представлений медицины конца XIX – начала XX в. Однако каких-либо общепатологических закономерностей поражения именно бронхоальвеолярной переходной зоны, которые консолидировали бы поражение бронхиального дерева и ре-

спираторной ткани, эта концепция не представила. Непонятно, почему нейтрофильному воспалению инфекционной природы терминального отдела дается определение абнормального воспаления; почему клиническая манифестность его отождествляется с клинически немимым воспалением при атеросклерозе и почему воспаление этого отдела бронхиального дерева наделяется системной сущностью, не свойственной воспалению в других отделах респираторной системы и протекающему без бронхообструктивности. Ассоциация ХОБЛ с сердечно-сосудистыми болезнями зиждется не столько на их патогенетической общности, сколько на общности факторов риска (табакокурение, атмосферное загрязнение поллютантами), на негативных последствиях респираторных нарушений, на пожилым возрастом пациентов, обремененном уже сахарным диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью и метаболическим синдромом.

По данным собственных исследований гистологической ткани легких, в нескольких десятках случаев судебно-медицинских экспертиз шахтеров, считавшихся практически здоровыми и погибших при техногенных катастрофах, а также сотен экспертиз связи у шахтеров бронхолегочной патологии с профессией, мы получили доказательства в пользу системного, во всяком случае в пределах легких как целого, характера кониотического процесса, проявлением которой являются и атрофическая бронхопатия, и кониотический пневмосклероз, и эндотелиоз в артериях и венах малого круга кровообращения, и выраженная гипертрофия гладкомышечных клеток бронхов, артерий и вен, и значительный перибронхиальный, периартериальный и перивенулярный фиброз, и повышение среднего давления в легочной артерии при отсутствии дыхательной недостаточности, и идентичный цитокиновый профиль при пылевых бронхитах и пневмокониозах [7, 14, 15].

Системность процесса проступает при рассмотрении этих нарушений через призму отечественной концепции В.Г. Гаршина о эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействиях [5]. Молекулярная биология к настоящему времени расширила представления о механизмах патогенеза, не мыслимого теперь без участия коллагенов и других компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани, про- и противовоспалительных цитокинов, факторов хемотаксиса и адгезии. Изучение ремоделирования стенок сосудов при артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца уже давно

показало, что структурными компонентами стромально-паренхиматозных взаимодействий могут выступать гладкомышечные клетки, обнаруживающие в случаях патологии свою мезенхимальную природу, почему трактовка их изменений должна проводиться не только с позиций «компенсаторности».

Системный подход позволил нам трактовать так называемый пылевой бронхит бронхитическим проявлением пневмокониоза, рекомендовать обязательность эхокардиографического исследования при проведении экспертизы связи бронхолегочного заболевания с профессией, считать сочетание атрофической бронхопатии с клиническими или морфологическими признаками патологической заинтересованности сосудов малого круга кровообращения проявлением пневмокониоза даже при отсутствии рентгенологических его проявлений.

Трактовка пылевой бронхолегочной патологии как системного заболевания возможна также с позиции современных представлений о регуляторной роли радикалов кислорода в процессах жизнедеятельности, то есть из представлений о redox-системе, в которой бронхам отводится решающая роль в формировании антиоксидантной защиты системы органов дыхания в целом.

Поэтому дальнейшее развитие учения о пылевой патологии легких видится не в терминологических нововведениях, а в освобождении профпульмонологии от оков трактовки узелковых или линейные затемнения в легочной ткани как начальных проявлений ПК, которая превращает врача-клинициста и все изучение пневмокониозов в заложников рентгенологического заключения и противоречит фиброзно-склеротической природе этих затемнений, свидетельствующей уже о финальной стадии кониотического воспаления. П.П. Движков еще в 1965 г. указывал на неправомерность трактовки клеточных стадий кониотического воспаления как «предсиликоза» на основании их рентгенонегативности [4].

Очевидна необходимость в клинических с привлечением секционных случаев многоцентровых изучениях пульмо- и висцеропатий при воздействии на организм фактора запыленности, что соответствует наметившейся тенденции выяснения всего спектра профессионально детерминированных нарушений здоровья, а не только профессиональных заболеваний.

Список литературы

1. Ардаматский Н.А. Хроническое неспецифическое заболевание легких как нозологическая единица // Тер архив. – 1991. – № 12. – С. 128–130.

2. Величковский Б.Т. Патогенез и классификация пневмокониозов // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 7. – С. 8–13.
3. Вигдрочик Н.А. Силикоз (Этиология, патогенез, клиника, терапия и профилактика). – Л.: Издание ЛНИИ ГТ и ПЗ МЗ СССР, 1948. – 64 с.
4. Распространенность хронической обструктивной болезни лёгких у работников химического производства / Е.А. Вострикова, Л.О. Багнова, О.В. Кузнецова, И.Т. Ветлугаева, А.Н. Першин, А.С. Разумов, Я.Л. Масенко // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 9. – С. 13–16.
5. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение в отношении к проблеме рака. – М.-Л.: Медгиз, 1939. – 129 с.
6. Движков П.П. Пневмокониозы. – М., 1965. – 424 с.
7. Еселевич С.А., Разумов В.В. О патогенетическом единстве пневмокониозов и пылевого бронхита // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 7. – С. 28–33.
8. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология трансапикалярного обмена. – М.: Медицина, 1975. – 238 с.
9. Классификация пневмокониозов% Методические указания № 95/235. – М., 1996. – 27 с.
10. Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии лёгких // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 1. – С. 22–26.
11. Милишников В.В., Иванова И.С. Бронхит пылевой этиологии // Профессиональные заболевания. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1996. – Т.2. – С. 107–130.
12. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез обшечпатологических процессов в легких. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 384 с.
13. Петрова М.А., Линцов А.Е. Функциональная морфология легких человека при воспалении // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б.Федосеева. – СПб: Нордмед-Изд., 1998. – С. 579–611.
14. Разумов В.В., Шацких Н.А., Задорожная М.П. Пылевая патология органов дыхания и лёгочная гипертензия // Пульмонология. – 2008. – № 4. – С. 77–80.
15. Разумов В.В., Бондарев О.И. Количественная характеристика патоморфологических изменений бронхов и сосудов системы легочной артерии на дорентгенологической стадии антракосиликоза у шахтеров // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 5. – С. 31–36.
16. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с.
17. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронической обструктивной болезни лёгких на крупном промышленном предприятии / Л.А. Шпагина, С.В. Бобров, Н.В. Люлина, М.С. Железняк, Я.В. Пчелинцева // Материалы II всероссийского съезда врачей-профпатологов. – Ростов-на-Дону: Полиграфист, 2006. – С. 266–268.

Рецензенты:

Любченко П.Н., д.м.н., профессор, руководитель клиники профпатологии и ВТЭ ГУ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. Ф.Ф. Владимирского (МОНКИ), г. Москва;

Лахман О.Л., д.м.н., профессор, гл. врач клиники Ангарского филиала ВСНЦ СО РАМН, зав. кафедрой профпатологии и гигиены Иркутского государственного института усовершенствования врачей, главный профпатолог Министерства здравоохранения Иркутской области, г. Ангарск.

Работа поступила в редакцию 11.04.2011.

УДК 616.24-006.6:615.849

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕТРАДИЦИОННОГО ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО**Шаназаров Н.А.,¹ Чертов Е.А.,² Некрасова О.В.,³ Жусупова Б.Т.**¹ГОУВПО «Тюменская государственная медицинская академия», Тюмень,
e-mail: tgma@tyumsma.ru;²ГЛПУ ТО «Тюменский областной онкологический диспансер», Тюмень;³ГККП «Онкологический диспансер», Астана

Рак легкого в России – распространенное заболевание. Одним из широко используемых методов, применяемых для его лечения, является лучевая терапия. В настоящее время существуют различные точки зрения и подходы к выбору способов лучевого воздействия. Имеют место труды, сообщающие о преимуществах дозного воздействия, отличающегося от классического. Подобные работы существуют как у российских, так и иностранных авторов. Статья представляет собой обзор научных сведений отечественной и зарубежной литературы об использовании нетрадиционного фракционирования в лучевом лечении рака легких. Использование новых методов позволяет одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей. Это приводит к улучшению показателей лучевого лечения.

Ключевые слова: рак легкого, нетрадиционное фракционирование**THE CLINICAL ASPECTS OF THE NON-TRADITIONAL FRACTIONATION IN A RADIATION TREATMENT OF LUNG CANCER****Shanazarov N.A.,¹ Chertov E.A.,² Nekrasova O.V.,³ Zhusupova B.T.**¹GOUVPO «Tyumen State Medical Academy», Tyumen, e-mail: tgma@tyumsma.ru;²GLPU TO «Tyumen Regional Oncology Dispensary»;³GKKP «Oncology Dispensary», Astana

Lung cancer is widespread disease in Russia. Radiotherapy is one of widely used methods applied into this treatment. Now there are various points of view and approaches to a choice of ways of radiation influence. The works informing on advantages radiation-influence, different from the classical. Similar works exist as at Russian, and foreign authors. Article represents the review of scientific data of the domestic and foreign literature about using nonconventional fractionation in beam treatment of a lung cancer. Using new methods allows at the same time to influence degree of radiation damage of a tumor and normal tissue. It leads to improvement of indicators of beam treatment.

Keywords: lung cancer, non-traditional fractionation

Рак легкого является самой частой злокачественной опухолью человека. В общей структуре онкологической заболеваемости мужчин России рак легкого занимает 1-е место и составляет 25%, доля рака легкого среди женского населения – 4,3%. Ежегодно в России заболевают раком легкого свыше 63000 человек, в том числе свыше 53000 мужчин. Уровень смертности в возрасте от 25 до 64 лет на 100 тыс. населения составляет 37,1 случая [5; 9; 27; 28].

Большинство больных раком легкого к моменту установления диагноза в силу распространенности опухолевого процесса или серьезных сопутствующих заболеваний являются неоперабельными. Среди пациентов, у которых опухоль признана резектабельной, подавляющее большинство относится к лицам старше 60 лет, и из них серьезные сопутствующие заболевания имеют более 30%. Вероятность «функциональной» неоперабельности у них весьма высока. Из общего числа больных раком легкого оперативному вмешательству подвергаются не более 20%, а резектабельность составляет около 15%. В этой связи

лучевая терапия является одним из основных методов лечения больных с местнораспространенными формами немелкоклеточного рака легкого [1; 2; 10; 32].

Результаты лечения неоперабельных больных посредством традиционной методики облучения малоутешительны: 5-летняя выживаемость варьируется от 3 до 9% [5; 14]. Неудовлетворенность результатами лучевой терапии рака легкого с применением классического режима фракционирования послужила предпосылкой для поиска новых вариантов фракционирования дозы.

В исследовании RTOG 83-11 (II фаза) изучали режим гиперфракционирования, где сравнивались различные уровни СОД (62; 64,8; 69,6; 74,4 и 79,2 Гр), подводимые фракциями по 1,2 Гр дважды в день. Наибольшая выживаемость больных отмечена при СОД 69,6 Гр. Поэтому в III фазе клинических испытаний изучали режим фракционирования с СОД 69,6 Гр (RTOG 88-08). В исследование были включены 490 больных местнораспространенным НМРЛ, которые были рандомизированы следующим образом:

1 группа – по 1,2 Гр два раза в день до СОД 69,6 Гр;

2 группа – по 2 Гр ежедневно до СОД 60 Гр.

Однако отдаленные результаты оказались ниже ожидаемых: медиана выживаемости и 5-летняя продолжительность жизни в группах составила 12,2 мес., 6% и 11,4 мес., 5% соответственно [22; 26].

Fu X.L. et al. (1997) исследовали режим гиперфракционирования по схеме 1,1 Гр 3 раза в день с интервалом 4 часа до СОД 74,3 Гр. 1-, 2-, и 3-летняя выживаемость составила 72%, 47, и 28% в группе больных, получавших ЛТ в режиме гиперфракционирования, и 60, 18, и 6% в группе с классическим фракционированием дозы. При этом «острые» эзофагиты в изучаемой группе наблюдались достоверно чаще (87%) по сравнению с контрольной группой (44%). В то же время не отмечено увеличения частоты и тяжести поздних лучевых осложнений [15; 31].

В рандомизированном исследовании Saunders NI et al (563 больных) сравнивались две группы больных. Непрерывное ускоренное фракционирование (1,5 Гр 3 раза в день в течение 12 дней до СОД 54 Гр) и классическая лучевая терапия до СОД 66 Гр. Больные, пролеченные в режиме гиперфракционирования, имели значительное улучшение показателей 2-летней выживаемости (29%) по сравнению со стандартным режимом (20%). В работе не отмечено также увеличения частоты поздних лучевых повреждений. В то же время в изучаемой группе тяжелые эзофагиты наблюдались чаще, чем при классическом фракционировании (19 и 3% соответственно), хотя они и отмечались преимущественно после окончания лечения [21; 26].

Сох J.D. и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии в рандомизированном исследовании изучили эффективность режима фракционирования 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом 6 ч при СОД – 60; 64,5; 69,6; 74,4; 79 Гр. Наилучшие результаты получены при СОД 69,6 Гр: 1 год жили 58%, 3 года – 20% больных [12; 13].

Суммарная очаговая доза, необходимая для разрушения первичной опухоли, по данным различных авторов, колеблется от 50 до 80 Гр. Ее подводят за 5–8 нед. При этом, в связи с разной радиочувствительностью, следует учитывать гистологическое строение опухоли. При плоскоклеточном раке суммарная доза обычно составляет 60–65 Гр, при железистом – 70–80 Гр [13; 17; 18; 24; 30].

M. Saunders и S. Dische сообщили о 64% одногодичной и 32% двухлетней вы-

живаемости больных IIIA и IIIB стадии немелкоклеточного рака легкого после 12-дневного облучения в СОД 50,4 Гр в режиме 1,4 Гр три раза в день каждые 6 ч [23].

В кооперативных исследованиях МРНЦ РАМН, Северного государственного медицинского университета, Архангельского областного клинического онкологического диспансера, Калужского областного онкологического диспансера приняли участие 482 больных с I–IIIВ стадией, не операбельных в связи с распространенностью опухолевого процесса или в связи с медицинскими противопоказаниями. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1-я – 149 человек (традиционное фракционирование – ТФ) – облучение в РОД 2 Гр в день, 5 дней в неделю, СОД 60–64 Гр; 2-я – 133 пациента (ускоренное фракционирование – УФ) – облучение двукратно в сутки в РОД 2,5 Гр, через день, СОД изоэффективна 66–72 Гр; 3-я – 105 человек (ускоренное гиперфракционирование – УГФ) – уменьшение разовой дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки в РОД 1,25 Гр, СОД изоэффективна 67,5–72,5 Гр; 4-я – 95 больных (ускоренное гиперфракционирование с эскалацией дозы – УГФсЭ) – уменьшение дозы за фракцию при двукратном облучении в сутки до 1,3 Гр с последующим увеличением до 1,6 Гр, начиная с 4-й недели курса, СОД изоэффективна 68 Гр. Во всех группах преобладал плоскоклеточный рак (79,1–87,9%). Число больных с I стадией варьировало в группах от 13,9 до 20,3%, большинство было в группе УГФсЭ (20,3%). В каждой группе более чем у 40% пациентов установлена III стадия рака легкого, наибольшее число таких больных (52%) было в группе УГФсЭ, меньше всего – при ТФ (41%). При сравнительном анализе 5-летняя общая выживаемость составила: ТФ – 9,7%; УФ – 13%; УГФ – 19%; УГФсЭ – 19%. Различия между 2 последними и первой группой статистически достоверны. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования ОР равно 0,46, 95%-й доверительный интервал – 0,22–0,98, P (односторонний критерий Фишера) – 0,039. При расчете отношения шансов традиционного и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы ОР равно 0,46, 95%-й доверительный интервал – 0,21–1,0, P (односторонний критерий Фишера) – 0,046. Оценку лучевых повреждений через 1–1,5 года проводили в соответствии с классификацией, используемой в межцентровых исследованиях, проводимых RTOG и EORTC. При изучении изменений в легком, пищеводе, перикарде, коже установлено, что самыми частыми были лучевые повреждения легко-

го и пищевода. Больше всего повреждений, соответствующих III степени, выявлено при ускоренном фракционировании (12,4 и 10,2% соответственно), меньше всего (5 и 4%) – при традиционном фракционировании. Лучевые повреждения перикарда и кожи III степени также наиболее часто встречались при ускоренном фракционировании (2,1 и 4,2% соответственно), тогда как при других режимах фракционирования дозы ионизирующего излучения не превышали 0,8 и 2,4% соответственно. Лучевые повреждения III степени в отличие от повреждений I–II степени ухудшали качество жизни пациентов и требовали длительного поддерживающего лечения [3; 5; 6; 7; 8; 9; 25; 27; 28].

Таким образом, можно заключить, что нетрадиционное фракционирование дозы позволяет одновременно альтернативно влиять на степень лучевого повреждения опухоли и нормальных тканей, что влечет за собой улучшение показателей лучевого лечения [4; 11; 16; 19; 20; 29].

Список литературы

1. Бойко А. В., Черниченко А. В. и др. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого: практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 24–28.
2. Внутриволостная лучевая терапия злокачественных опухолей трахеи и бронхов / А.В. Бойко, А.В. Черниченко, И.А. Мещерякова и др. // Российский онкологический журнал. – 1996. – № 1. – С. 30–33.
3. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого: что изменилось за последние 30 лет? // Современная онкология. – 2007. – Т. 9. – С. 34–36.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. – 2000. – № 1 – С. 48–55.
5. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский и др. // Радиология практика. – 2008. – № 3. – С. 16–20.
6. Мардынский Ю.С., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. – С. 499–504.
7. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К. Энциклопедия клинической онкологии / под ред. М.И. Давыдова. – М., 2004. – С. 181–193.
8. Лучевая терапия в лечении рака: практическое руководство // под ред. рабочей группы ВОЗ. – М., 2000. – С. 101–114.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2004 году. – М., 2005.
10. The management of recurrent or obstructive lung cancer with the Essen afterloading technique and the NeodymiumSYAG laser / W. Alberti, P.C. Bauer, M. Bush et al //Tumor Diagnost. Ther. – 1986. – Vol. 7. – P. 22–25.
11. Tumor cell repopulating in the rest interval of split-course radiation treatment / M. Budhina, J. Skrk, L. Smid, et al. – Stralenterapie, 1980.
12. Cox J.D. Interruptions of high dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with inresectable non-small cell carcinoma of the lung: analysis of 1244 cases from Radiotherapy Oncology Group (RTOG) trials // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1993. – Vol. 27. – P. 493–498.
13. A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy. Possible survival benefit with dose 69.6 Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small cell lung carcinoma: Report of Radiation Therapy Oncology Group 83–11 / J. Cox, N. Azarnia, R. Byhardt et al. // J. Clin. Oncol. – 1990. – Vol. 8. – P. 1543–1555.
14. Hayakawa K., Mitsuhashi N., Furuta M. et al. High-dose radiation therapy for inoperable non-small cell lung cancer without mediastinal involvement (clinical stage N0, N1) // Strahlenther. Onkol. – 1996. – Vol. 172(9). – P. 489–495.
15. Haffty B., Goldberg N., Gerstley J. Results of radical radiation therapy in clinical stage I, technically operable non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1988. – Vol. 15. – P. 69–73.
16. Hyperfractionated accelerated radiation therapy for non-small cell lung cancer: clinical phase I/II trial / X.L. Fu, G.L. Jiang, L.J. Wang, H. Qian, S. Fu, M. Yie, F.M. Kong, S. Zhao, S.Q. He, T.F. Liu // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1997. – №39(3). – P. 545–52
17. High-dose hyperfractionated accelerated radiotherapy using a concurrent boost for the treatment of non-small cell lung cancer: unusual toxicity and promising early results // S.C. King, J.C. Acker, P.S. Kussin., et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1996. – №36. – P. 593–599.
18. Kohek P.H., Pakish B., Glanzer H. Intraluminal irradiation in the treatment of malignant airway obstruction // Europ. J. Oncol. – 1994. – Vol. 20(6). – P. 674–680.
19. Endobronchial radiation therapy for obstructing malignancies: Ten years experience with IridiumS192 high-dose radiation brachytherapy afterloading technique in 365 patients / H.M. Macha, B. Wahlers, C. Reichle et al // Lung. – 1995. – Vol. 173. – P. 271–280.
20. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulating / B. Maciejewski, H. Withers, J. Taylor, et al // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1987. – №13. – P. 41.
21. Million R.R., Zimmerman R.C. Evaluation of University of Florida split-course technique for various head and neck squamous cell carcinomas // Cancer. – 1975. – №35. – P. 1533.
22. Peters L.J., Ang K.K., Thames H.D. Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer: A critical comparison of different strategies // Acta Oncol. – 1988. – №27. – P. 185.
23. Clinical stage II non-small cell lung cancer treated with radiation therapy alone: The significance of clinically staged ipsilateral hilar adenopathy (N1 disease) / S. Rosenthal, W.J. Curran, S. Herbert et al. // Cancer (Philad.). – 1992. – Vol. 70. – P. 2410–2417.
24. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. CHART Steering Committee / M.I. Saunders, S. Dische, A. Barrett, et al. // Lancet. – 1997. – №350. – P. 161–165.
25. Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy / M.F. Schray, J.C. McDougall, A. Martinez et al // Chest. – 1988. – Vol. 93. – P. 264–264.
26. Vassiliou V., Kardamakis D. Past and present: has radiotherapy increased survival of lung cancer patients in the last 50 years? // Lung cancer current, diagnosis and treatment. – Greece, 2007. – P. 210–218.
27. Нетрадиционное фракционирование дозы / А.В. Бойко, А.В. Черниченко и др. // 5-я Российская онкологическая конференция: материалы. – М., 2001.
28. Сидоренко Ю.С. Пути улучшения результатов лечения больных онкологическими болезнями // Снижение

смертности – стратегическое направление демографической политики: сборник материалов XII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук. – М., 2007. – С. 20–27.

29. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации // Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики: сборник материалов XII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук. – М., 2007. – С. 7–14.

30. Бойко А.В., Трахтенберг А.Х. Лучевой и хирургический методы в комплексной терапии больных с локализованной формой мелкоклеточного рака легкого // Рак легкого. – М., 1992. – С. 141–150.

31. Дарьялова С.Л. Гипербарическая оксигенация в лучевом лечении больных злокачественными опухолями // Гипербарическая оксигенация. – М., 1986.

32. Hilaris B.S. Brachytherapy in Lung Cancer // Chest. – 1986. – Vol. 89, 4. – 349 p.

33. Мещерякова И.А. Внутриполостная лучевая терапия в лечении злокачественных опухолей трахеи и бронхов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 25 с.

Рецензенты:

Жаров А.В., д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования», г. Челябинск;

Зотов П.Б., д.м.н., зав. отделением паллиативной помощи ГЛПУ ТО «Тюменский областной онкологический диспансер», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 22.03.2011.

(<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 неперебиваемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый 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 заголовки (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 приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»

(Примеры оформления ссылок и приставных 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 дувле/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.

Марьинских 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:
Taganrogskiy 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 ВИНТИ 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 vozrozhdeniju: 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 _____ | | | |

